



Universidad de Oviedo

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”

**Polimerizaciones Radicalarias Controladas (ATRP): diseño de nanoestructuras basadas en copolifosfacenos de bloques y síntesis de poli(metil metacrilato)s en líquidos eutécticos**

**Tesis Doctoral**

**Luis Quirós Montes**

**2021**





## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

<b>1.- Título de la Tesis</b>	
Español/Otro Idioma: Polimerizaciones Radicalarias Controladas (ATRP): diseño de nanoestructuras basadas en copolifosfacenos de bloques y síntesis de poli(metil metacrilato)s en líquidos eutécticos	Inglés: Controlled Radical Polymerizations (ATRP): design of nanostructures based on block copolyphosphazenes and synthesis of poly (methyl methacrylate)s in eutectic liquids
<b>2.- Autor</b>	
Nombre: LUIS QUIRÓS MONTES	DNI/Pasaporte/NIE: 50000000
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

### RESUMEN (en español)

El trabajo de investigación recogido en esta memoria se enmarca en el campo de la Química de Polímeros Inorgánicos, más concretamente en el de la química de Copolímeros Inorgánicos de bloques. La memoria está dividida en dos partes bien diferenciadas: *i*) en la Parte 1 se describe la síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de dos bloques del tipo polifosfaceno-*b*-poliestireno (PF-*b*-PS) y polifosfaceno-*b*-poli(metil metacrilato) (PF-*b*-PMMA) y *ii*) en la Parte 2 se estudian procesos de polimerización radicalaria controlada en medios de reacción sostenibles como son los Líquidos Eutécticos Profundos.

La Parte 1 de esta memoria de investigación consta de dos capítulos. En el Capítulo 1 se describe una nueva ruta de síntesis para los copolifosfacenos de bloques híbridos del tipo PF-*b*-PS basada en la combinación de la polimerización catiónica “*viva*” de *N*-sililfosforaniminas ( $\text{XR}_2\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ ; X = Cl) y la polimerización radicalaria controlada del tipo ARGET ATRP de estireno. En esta última, son las cadenas de polifosfaceno específicamente funcionalizado en uno de sus extremos con un iniciador de ATRP, el que actúa de “*macroiniciador*” para la polimerización de estireno. Esta ruta de síntesis da acceso a copolímeros de bloques PF-*b*-PS con bloques de polifosfaceno cristalino,  $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)_2]_n$  (PTFEP), con un alto control de los grados de polimerización de ambos bloques, bajos índices de polidispersidad ( $\text{IPD} < 1,3$ ) y buenos rendimientos. Además, esta ruta de síntesis se ha podido extender a poli(metil metacrilato), PMMA, para obtener los copolímeros de bloques PF-*b*-PMMA (PF =  $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ ) que no han sido descritos en la bibliografía. En el Capítulo 2 se describen los resultados derivados de la auto-organización en disolución de los copolímeros  $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ -*b*-PS y en películas finas de los copolifosfacenos  $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ -*b*-PMMA. La auto-organización del copolímero de bloques  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ -*b*-PS está controlada por los equilibrios dinámicos [polímero solvatado  $\leftrightarrow$  nanoestructura] en disolución. Estos equilibrios se ven fuertemente influenciados por la concentración inicial del copolímero en la disolución (THF o acetona), de tal forma que ésta determina la nanomorfología final observada. Así, mientras que se observan vesículas a concentraciones altas (50 mg/mL), la



nanomorfología cambia a cilindros, toroides, micelas bicontínuas o esferas, al ir disminuyendo paulatinamente la concentración. Se ha demostrado mediante estudios de WAXS que la cristalización del bloque de PTFEP en el núcleo de la nanoestructura determina la morfología formada. Estos equilibrios dinámicos han permitido, además, estudiar los mecanismos de formación de nanoestructuras toroidales y promover procesos de auto-organización inducida por cristalización (“*crystallization-driven self-assembly*”).

En la Parte 2 de la presente memoria de investigación se presenta una nueva ruta de síntesis para preparar, por medio de una polimerización controlada radicalaria de tipo ARGET ATRP, poli(metil metacrilato) (PMMA) en medios de reacción sostenibles y utilizando catalizadores heterogéneos que permitan su posterior reciclaje. El trabajo presentado demuestra que el sistema catalítico  $\text{CuCl}_2/\text{PMDETA}$  permite sintetizar PMMA, con control del peso molecular y bajos índices de polidispersidad ( $\text{IPD} < 1,3$ ), usando líquidos eutécticos profundos como medios de reacción sostenibles. Además, se demuestra que la polimerización ARGET ATRP de metacrilato de metilo puede ser catalizada por un “Metal-Organic Framework” (MOF) de  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$ , que actúa en fase heterogénea y ausencia de ligandos. Este último sistema catalítico se pudo reciclar, junto con el medio de reacción, hasta en 6 procesos consecutivos sin pérdida notable de actividad.

### RESUMEN (en Inglés)

This PhD Thesis is circumscribed in Inorganic Polymers area, being specifically related to the chemistry of Inorganic Block Copolymers. This Thesis is divided in two different parts: *i*) The first part (Section I) describes the synthesis and self-assembly of two types of polyphosphazene block copolymers, polyphosphazene-*b*-polystyrene (PP-*b*-PS) and polyphosphazene-*b*-poly(methyl methacrylate) (PP-*b*-PMMA) and *ii*) the second part (Section II) describes the development of an unprecedented radical controlled polymerization of methyl methacrylate in sustainable reaction media like Deep Eutectic Solvents (DESs).

Thus, Section I is also divided in two Chapters. Chapter 1 describes a new synthetic route to PP-*b*-PS based on the combination of living cationic polymerization of *N*-silylphosphoramines ( $\text{XR}_2\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ ;  $\text{X} = \text{Cl}$ ) and on ARGET ATRP polymerization of styrene. In this last step, telechelic polyphosphazene chains which were conveniently end-functionalized with an ATRP initiator, promoted the polymerization of styrene. The as-described synthetic pathway provides PP-*b*-PS equipped with PP crystalline  $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)_2]_n$  (PTFEP) blocks having well-defined polymerization degrees of both blocks, low polydispersity indexes ( $\text{PDI} < 1.3$ ), and high yields. Furthermore, this synthetic methodology can be extended to poly(methyl methacrylate) (PMMA) chains leading to PTFEP-*b*-PMMA block copolymers which have not been described previously in the literature. Chapter 2 deals with the self-assembly of PTFEP-*b*-PS in selective solvent and PTFEP-*b*-PMMA in thin films. The self-assembly of PTFEP-*b*-PS is controlled by the [solvated polymer chains  $\leftrightarrow$  nanostructure] dynamic equilibrium in solution. This equilibrium are strongly



influenced by the initial concentration of PTFEP-*b*-PS in THF or acetone, directing the self-assembly process to different nanomorphologies. Thus, vesicles were created at high block copolymer concentration (50 mg/mL) whereas cylinder networks, toroids, bicontinuous micelles and spherical micelles were obtained at lower block copolymer concentrations. It was also demonstrated by WAXS experiments that the crystallinity of the PTFEP chains at the core of the as-prepared nanoarchitecture, is the driven force leading to the morphology transition in solution. These dynamic polymer-to-nanostructure equilibrium allowed the study of the mechanism of the formation of toroidal nanomorphologies in solution as well as the promotion of crystalline-driven self-assembly (CDSA) processes.

In Section 2 of this Thesis, the ARGET ATRP polymerization of methyl methacrylate (MMA) in sustainable reaction media is presented. This ARGET ATRP polymerizations were promoted by both homogeneous and heterogeneous Cu(II) catalyst. Firstly, homogeneous CuCl<sub>2</sub>/PMDETA provides PMMA with high control over the molecular weight and low values of polydispersity index (PDI < 1.3), by using Deep Eutectic Solvent (DESs) as sustainable reaction media. Searching for conditions which allow the recycling of the catalyst, the heterogeneous Cu(II)-based Metal-Organic Framework (MOF) Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO) catalyzed, in absence of an external organic ligand, the polymerization of MMA. Importantly, the MOF catalyst and the DES reaction media were recycled up to 6 consecutive catalytic cycles with no loss of catalytic activity.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA**



<b>ÍNDICE</b>	i
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	v
<b>PARTE 1- Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques mediante polimerizaciones radicalarias controladas de tipo ATRP. Estudios de auto-organización</b>	
<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b>	3
1. Polifosfacenos	5
1.1. Síntesis de polifosfacenos	6
1.1.1. Polimerización por apertura de anillo	6
1.1.2. Polimerización por condensación de fosforaniminas	7
1.1.3. Síntesis de copolifosfacenos de bloque	11
1.1.4. Síntesis de copolímeros de bloque con un bloque fosfacénico	14
2. Polimerización Radicalaria Controlada (PRC)	16
2.1. Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRP)	20
2.1.1. Especie iniciadora	23
2.1.2. Centro metálico	24
2.1.3. Ligandos	24
2.1.4. Monómeros	27
2.1.5. Disolventes	29
2.1.6. Constantes en una ATRP	29
2.2. Tipos de ATRP	30
2.2.1. ATRP Inversa	30
2.2.2. Iniciadores por Regeneración Continua del Activador (ICAR ATRP)	30
2.2.3. Activador Suplementario y Agente Reductor (SARA ATRP)	31
2.2.4. Activadores Regenerados por Transferencia de Electrones (ARGET ATRP)	32
2.2.5. Otros tipos de ATRP	33
3. Auto-organización de copolímeros de bloque	34
3.1. Auto-organización de copolímeros de bloque en estado sólido (películas finas)	36
3.2. Auto-organización de copolímeros de bloque en un disolvente selectivo a uno de los bloques	37
<b>OBJETIVOS</b>	41
<b>CAPÍTULO 1. Síntesis de copolifosfacenos de bloques mediante polimerizaciones radicalarias controladas</b>	45
1. Introducción	47
1.1. Copolímeros en estrella a partir de núcleos centrales de ciclotrifosfaceno	47
1.2. Síntesis de copolifosfacenos de injerto	48

1.3. Síntesis de copolifosfacenos lineales de dos bloques	50
1.4. Síntesis de copolímeros de bloque con un bloque de poliestireno basadas en mecanismos ATRP	51
1.5. Síntesis de copolímeros de bloque con un bloque de poli(metil metacrilato) basadas en mecanismos ATRP	55
2. Discusión de resultados	58
2.1. Síntesis de copolifosfacenos de bloque cristalinos con segmentos de poliestireno y poli(metil metacrilato) mediante polimerizaciones de tipo ATRP	58
2.1.1. Síntesis de polifosfacenos telequéricos funcionalizados en uno de sus extremos con un grupo $-C\equiv C-H$	59
2.1.1.1. Síntesis del iniciador (4-(etnil)fenil)difenilfosfano (47)	59
2.1.1.2. Síntesis del poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] telequérico (50)	60
2.1.2. Síntesis de 6-azidohexil-2-bromo-2-metilpropanoato (iniciador de la ATRP, 54)	63
2.1.3. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) catalizada por cobre (o reacción tipo “click”)	64
2.1.4. Síntesis de los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno- <i>b</i> -poliestireno (56a-c)	67
2.1.5. Síntesis de los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno- <i>b</i> -poli(metil metacrilato) (57a-c)	73
3. Conclusiones	77
<b>Capítulo 2. Auto-organización de los copolímeros polifosfaceno-<i>b</i>-poliestireno y polifosfaceno-<i>b</i>-poli(metil metacrilato)</b>	79
1. Introducción	81
1.1. Auto-organización de copolifosfacenos de bloques	81
1.1.1. Auto-organización de copolímeros de bloque con ambos bloques fosfacénicos	83
1.1.1.1. Copolifosfacenos de bloque con un segmento quiral	84
1.1.1.2. Copolifosfacenos de bloque con un segmento rígido	89
1.1.1.3. Copolifosfacenos de bloque con un segmento cristalino	90
1.1.2. Auto-organización de copolímeros de bloque con un bloque fosfacénico y otro de distinta naturaleza	92
2. Discusión de resultados	97
2.1. Auto-organización de los copolímeros de bloques poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]- <i>b</i> -poliestireno (56a-c)	97
2.1.1. Estudio de la auto-organización de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ - <i>b</i> -(poliestireno) <sub>45</sub> (56a) en THF en función de la concentración inicial ( $C_0$ ) de copolímero	97
2.1.1.1. Auto-organización del copolímero 56a en THF/ciclohexano = 4:1 (v/v)	112

2.1.1.2. Auto-organización del copolímero 56a en THF/ciclohexano = 2:1 (v/v)	115
2.1.2. Estudio de la auto-organización de [N=P(OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>50</sub> - <i>b</i> -(poliestireno) <sub>45</sub> (56a) en acetona en función de la concentración inicial (C <sub>0</sub> ) de copolímero	119
2.1.3. Auto-organización de los copolímeros [N=P(OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>50</sub> - <i>b</i> -(poliestireno) <sub>80</sub> (56b) y [N=P(OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>50</sub> - <i>b</i> -(poliestireno) <sub>170</sub> (56c)	130
2.2. Auto-organización de los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno]- <i>b</i> -poli(metil metacrilato) (57a-c)	132
2.2.1. Auto-organización en películas finas del copolímeros de bloques [N=P(OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>50</sub> - <i>b</i> -poli(metil metacrilato) <sub>60</sub> (57a)	133
2.2.2. Auto-organización en películas finas de los copolímeros de bloques [N=P(OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>50</sub> - <i>b</i> -poli(metil metacrilato) <sub>110</sub> (57b) y [N=P(OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>50</sub> - <i>b</i> -poli(metil metacrilato) <sub>140</sub> (57c)	135
3. Conclusiones	138
<b>PARTE 2- Polimerizaciones radicalarias controladas de tipo ATRP en líquidos eutécticos</b>	
<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b>	143
1. Disolventes Eutécticos Profundos	145
<b>Capítulo 1. Síntesis de poli(metil metacrilato) utilizando polimerizaciones radicalarias por transferencia de átomo (ATRP) en disolventes eutécticos</b>	151
1. Introducción	153
2. Discusión de resultados	158
2.1. Síntesis de poli(metil metacrilato) (PMMA) utilizando polimerizaciones radicalarias por transferencia de átomo (ATRP) en disolventes eutécticos	158
2.1.1. ARGET ATRP en fase homogénea usando el sistema CuCl <sub>2</sub> /PMDETA/reductor como fuente de especies activas de Cu(I)	158
2.1.2. ARGET ATRP heterogénea en líquidos eutécticos profundos empleando Cu(II) Metal-Organic Frameworks (MOF)	169
3. Conclusiones	176
<b>Conclusiones Generales</b>	179
<b>Parte Experimental</b>	183



**ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

AA	ácido acrílico
AIBN	azobisisobutironitrilo
AMA	ácido metacrílico
AMPTMA	cloruro de (3- acrilaminopropil)trimetilamonio
ARGET ATRP	Activadores Regenerados por Transferencia de Electrones ATRP
ATRP	Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo
AuNPs	nanopartículas de oro
-b-	bloque
bdc	ácido tereftálico
bipi	2,2'-bipiridina
<i>ChCl</i>	cloruro de colina
CPB	copolímero de bloques
CuAAC	cicloaddición alquino-azida catalizada por cobre
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DES	líquido eutéctico profundo (Deep Eutectic Solvent)
DLS	dynamic light scattering
DMAEMA	2-(dimetilamino)etil metacrilato
DMF	dimetilformamida
EBiB	etil $\alpha$ -bromoisobutirato
EEC	empaquetamiento cúbico centrado en el cuerpo
EG	etilenglicol
ERP	efecto del radical persistente
Gli	glicerol
GPC	cromatografía de exclusión por tamaño

GUV	vesículas unilaminares gigantes
HEA	2-hidroxietil acrilato
HEMA	2-hidroxietil metacrilato
HBA	aceptor de enlaces de hidrógeno (Hydrogen-Bond Acceptor)
HBD	dador de enlaces de hidrógeno (Hydrogen-Bond Donnor)
HR-TEM	microscopio electrónico de alta resolución
ICAR ATRP	Iniciadores por Regeneración Continua del Activador ATRP
IPD	índice de polidispersidad
ISET	transferencia electrónica de esfera interna
$k_a$	constante de activación
$k_{ap}$	constante de propagación aparente
$K_{ATRP}$	constante de equilibrio de la reacción ATRP
$k_d$	constante de desactivación
$k_p$	constante de propagación
L	ligando
MA	metil acrilato
MBI	2-mercaptobencimidazol
MMA	metil metacrilato
MOF	Metal-Organic Framework
$M_n$	peso molecular promedio en número
$M_w$	peso molecular promedio en peso
NBMI	<i>N</i> -bencilmaleimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
n-BA	n-butilacrilato
NPA	<i>N</i> -isopropilacrilamida
P2VP	poli(2-vinilpiridina)

PS	poliestireno
PCV	polimerización controlada “ <i>viva</i> ”
PDMAEMA	poli[2-(dimetilamino)etil metacrilato]
PDMSO	polidimetilsiloxano
PEO	poli(óxido de etileno)
PF	polifosfaceno
PFS	poliferrocenilsilano
PMDETA	pentametildietilentriamina
PMMA	poli(metil metacrilato)
PMN	Polimerización radicalaria Mediada por Nitróxidos
PP	polipropileno
ppm	partes por millón
PRC	polimerización radicalaria controlada
PRDR	polimerización radicalaria de desactivación reversible
PTFEP	poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]
RAFT (TAFR)	Polimerización de Transferencia de cadena por Adición-Fragmentación Reversible
$R_{h,Ap}$	radio hidrodinámico aparente
RMN	resonancia magnética nuclear
ROP	polimerización por apertura de anillo
SARA ATRP	Activador Suplementario y Agente Reductor ATRP
SEM	microscopía electrónica de barrido
T	temperatura
t	tiempo
t-BA	terc-butil acrilato
TEM	microscopía electrónica de transmisión

## Abreviaturas y Acrónimos

TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo
THF	tetrahidrofurano
VOC	compuesto orgánico volátil
$\delta$	desplazamiento químico

# **Parte 1**

**Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques  
mediante polimerizaciones radicalarias  
controladas de tipo ATRP. Estudios de auto-  
organización**

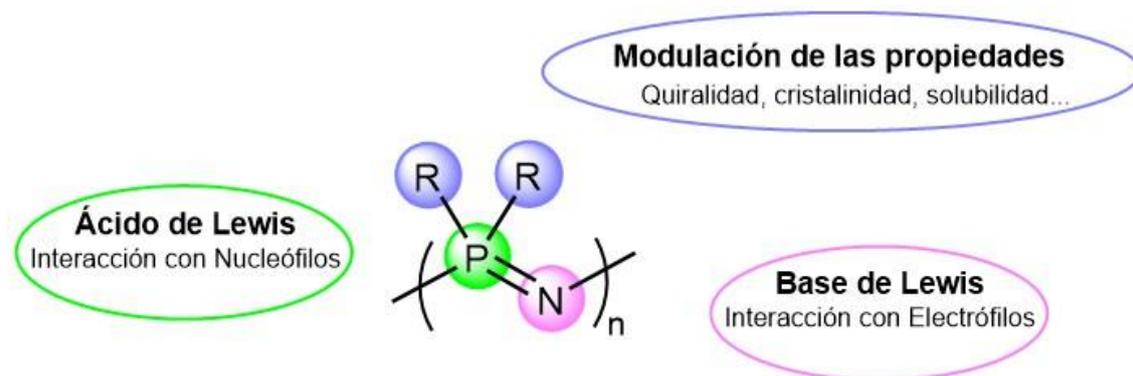


# **I**NTRODUCCIÓN GENERAL



## 1. Polifosfacenos

Los polifosfacenos (PF) son una clase de polímeros inorgánicos cuyo esqueleto principal está formado por la repetición de átomos de fósforo pentavalente y nitrógeno trivalente conectados a través de un enlace doble (*Figura 1*). El átomo de fósforo presenta dos sustituyentes R que pueden ser de muy distinta naturaleza, ya sean orgánicos, inorgánicos u organometálicos, lo que permite modular propiedades tales como la solubilidad, la cristalinidad, la flexibilidad, la quiralidad o la biodegradabilidad. Por otro lado, el esqueleto polimérico (-N=P-) confiere a los PF propiedades como flexibilidad, biocompatibilidad, resistencia a la radiación o transparencia en la visión UV-vis. Además, la capacidad como ácido de Lewis del átomo de P y de base de Lewis del átomo de N hacen que su cadena principal sea susceptible de interactuar con nucleófilos o con electrófilos, respectivamente.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Fórmula general de los polifosfacenos y sus principales características.

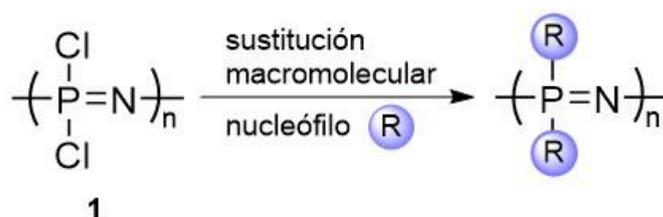
El primer polifosfaceno del que se tiene constancia fue preparado por Stokes en el año 1897 mediante el calentamiento de  $PCl_5$  y  $NH_4Cl$  a  $250^\circ C$ . Sin embargo, el producto obtenido resultó ser un poli(dicloro)fosfaceno altamente entrecruzado por lo que recibió el nombre de “goma inorgánica” debido su alta elasticidad y su insolubilidad en diferentes disolventes orgánicos. No fue hasta el año 1965 cuando el Prof. Allcock describió la síntesis de un poli(dicloro)fosfaceno soluble, de cadena lineal y de alto peso molecular.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> a) *Phosphazenes: A Worldwide Insight*, (Eds.: Gleria, M., De Jaeger, R.), Nova Science Publishers, Inc., Nueva York, EE UU, **2004**; b) Allcock, H. R. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*, Wiley, Nueva York, EEUU, **2003**.

<sup>2</sup> Allcock, H. R., Kugel, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4216-4217.

### 1.1. Síntesis de polifosfacenos

La síntesis de polifosfacenos se lleva a cabo, principalmente, mediante reacciones de sustitución nucleofílica macromolecular sobre un intermedio polimérico altamente reactivo como es el poli(dicloro)fosfaceno  $[N=P(Cl)_2]_n$  (**1**). La presencia de enlaces lábiles P(V)-Cl en su estructura provoca que una gran variedad de nucleófilos sean capaces de sustituir los átomos de cloro de la cadena polimérica, introduciendo de forma sencilla y eficiente funcionalidades químicas muy variadas (*Esquema 1*). Sirva como dato que de los más de 800 tipos de polifosfacenos distintos descritos hasta la fecha, más de un 90% se han sintetizado a partir de poli(dicloro)fosfaceno (**1**) en procesos de sustitución macromolecular.<sup>1</sup>

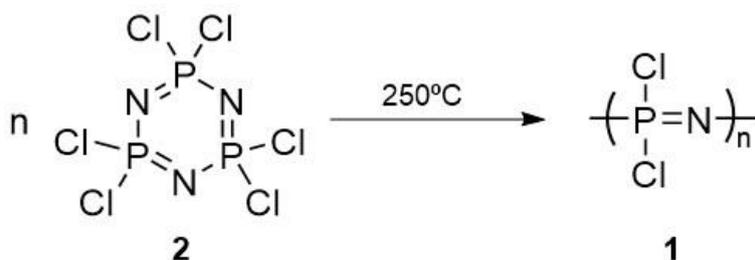


*Esquema 1. Reacción de sustitución macromolecular del poli(dicloro)fosfaceno 16.*

Por lo tanto, la presente sección de esta memoria se centrará en describir los distintos métodos de síntesis de poli(dicloro)fosfaceno (**1**). Existen dos tipos de metodologías sintéticas que permiten acceder al  $[N=P(Cl)_2]_n$  (**1**) con altos pesos moleculares: i) polimerizaciones por apertura de anillo (ROP) y ii) polimerizaciones de fosforaniminas o iminofosforanos ( $R_3P=N-R$ ).

#### 1.1.1. Polimerización por Apertura de Anillo.

Este método fue el descrito por Allcock en el año 1965 y se basa en la apertura térmica ( $250^\circ\text{C}$ ) del anillo de hexaclorociclotrifosfaceno (**2**) tal y como se muestra en el *Esquema 2*. Este método permite obtener polifosfacenos (después de la sustitución



*Esquema 2. Obtención de 1 mediante la apertura térmica del anillo 2.*

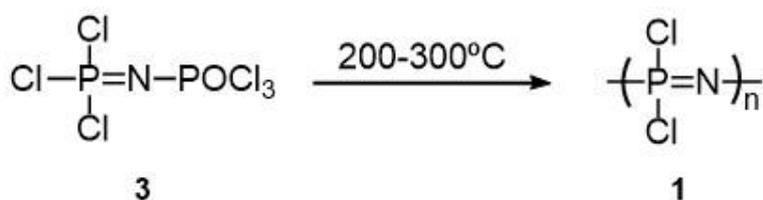
macromolecular) de alto peso molecular ( $M_w > 10^6$ ) con una elevada polidispersidad (IPD entre 5 y 20) y bajos rendimientos (12-40%).<sup>3</sup>

Más de 20 años después, Magill y col. desarrollaron la ROP del ciclo **2** en disolución. Mediante la adición de ácido sulfámico y sulfato de calcio (catalizadores de la reacción) a una disolución del compuesto **2** en 1,2,4-triclorobenceno y tras calentar esta a 210°C, se lograron sintetizar poli(dicloro)fosfacenos con altos pesos moleculares ( $M_w > 10^5$ - $10^6$ ) e índices de polidispersidad elevados (desde 1,2 hasta 27).<sup>4</sup> Posteriormente, nuestro grupo de investigación consiguió desarrollar una síntesis “one-pot” a partir de  $PCl_5$  y  $NH_4Cl$ , generando el ciclo **2** “in-situ” obteniendo altos pesos moleculares ( $M_w > 10^6$ ) e IPDs moderados (entre 1,7 y 3,3).<sup>5</sup>

En el 2008, Manners y Reed reportaron la síntesis del poli(dicloro)fosfaceno (**1**) mediante una ROP a temperatura ambiente catalizada por trialquilsililcarboranos.<sup>6</sup> Esta ruta mejoró los índices de polidispersidad de los polímeros obtenidos (IPD  $\approx$  2) pero no permitió el control sobre el peso molecular final de los mismos.

### 1.1.2. Polimerización por condensación de fosforaniminas

Las fosforaniminas son especies moleculares de fórmula general  $R_3P=N-R'$ . De Jaeger y col. describieron cómo la policondensación térmica ( $T > 200^\circ C$ ) de la *N*-fosforilfosforanimina  $Cl_3P=NP(O)Cl_2$  daba lugar a poli(dicloro)fosfaceno (**1**) de alto peso molecular, eliminándose cloruro de fosforilo en el proceso (ver *Esquema 3*).<sup>7</sup>



*Esquema 3. Síntesis de 1 mediante polimerización térmica de la fosforanimina 3.*

<sup>3</sup> a) Allcock, H. R., Kugel, R. L., Valan, K. *J. Inorg. Chem.*, **1966**, 5, 1709-1715; b) Allcock, H. R., Kugel, R. L. *Inorg. Chem.*, **1966**, 5, 1716-1718.

<sup>4</sup> Mujumdar, A. N., Young, S. G., Merker, R. L., Magill, J. H. *Macromolecules*, **1990**, 23, 14-21.

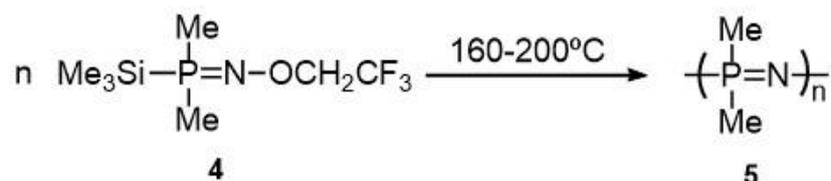
<sup>5</sup> Carriedo, G. A., García Alonso, F. J., Gómez-Elípe, P., Fidalgo, J. I., García Álvarez, J. L., Presa-Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 3833-3836.

<sup>6</sup> Zhang, Y., Huynh, K., Manners, I., Reed, C. A. *Chem. Commun.*, **2008**, 4, 494-496.

<sup>7</sup> a) D'Halluin, G., De Jaeger, R., Chambrette, J. P., Potin, P. *Macromolecules*, **1992**, 25, 1254-1258; b) Helioui, M., De Jaeger, R., Puskaric, E., Heubel, J. *Makromol. Chem.*, **1982**, 183, 1137-1143.

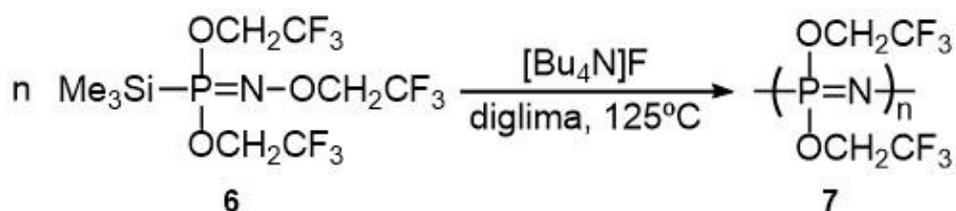
En la actualidad, el único método para la obtención de  $[N=PCl_2]_n$  bien definidos es la polimerización catiónica “viva” de *N*-sililfosforaniminas que se describirá a continuación. Sin embargo, antes es necesario mencionar que existen métodos de síntesis directos de polifosfacenos a partir de fosforaniminas sin pasar por el intermedio **1**.

En los trabajos desarrollados por Wisian-Neilson y col. en los años 80, como se puede observar en el *Esquema 4*, se describió la síntesis de  $[N=PMe_2]_n$  (**5**) mediante la policondensación térmica de *N*-trimetilsilil-*P*-dimetil(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforanimina (**4**),<sup>8</sup> método sintético que posteriormente se extendió a otras (alquil/aril)fosforaniminas.<sup>9</sup> La razón de que este tipo de poli(alquil/aril)fosfacenos se sintetizen de esta forma radica en que no son accesibles por sustitución macromolecular de **1** con reactivos organolíticos o de Grignard, ya que darían lugar a fragmentaciones de la cadena polimérica.<sup>10</sup>



*Esquema 4. Síntesis directa del polifosfaceno 6 a partir de la fosforanimina 4.*

Tiempo después, Matyjaszewski describió la polimerización aniónica iniciada por fluoruros a partir del calentamiento a 125°C de la fosforanimina  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$  (**21**) en presencia de  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{F}$  (*Esquema 5*) dando lugar al polifosfaceno  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)]_n$  (**22**) con pesos moleculares medios ( $M_w = 10^4$ ) y buenas polidispersidades ( $\text{IPDs} = 1,5$ ).<sup>11</sup>



*Esquema 5. Síntesis directa del polifosfaceno 7 a partir de la fosforanimina 6.*

<sup>8</sup> Wisian-Neilson, P., Neilson R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2848-2849.

<sup>9</sup> Neilson, R. H., Hani, R., Wisian-Neilson, P., Meister, J. J., Roy, A. K., Hagnauer, G. L. *Macromolecules*, **1987**, *20*, 910-916.

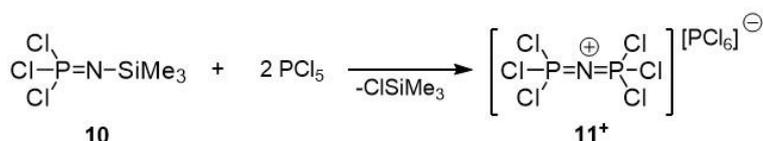
<sup>10</sup> a) Allcock, H. R., Ting-Wah Chu, C. *Macromolecules*, **1979**, *12*, 551-555; b) Neilson, R. H., Wisian-Neilson, P. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 541-562.

<sup>11</sup> Montague, R. A., Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6721-6723.

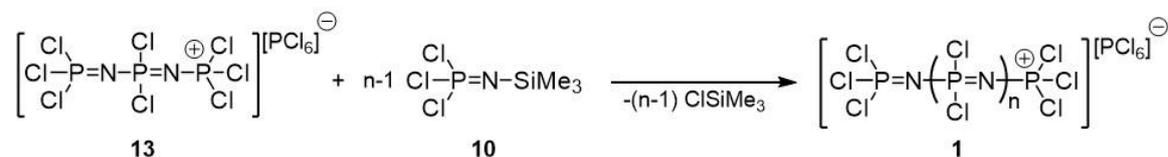
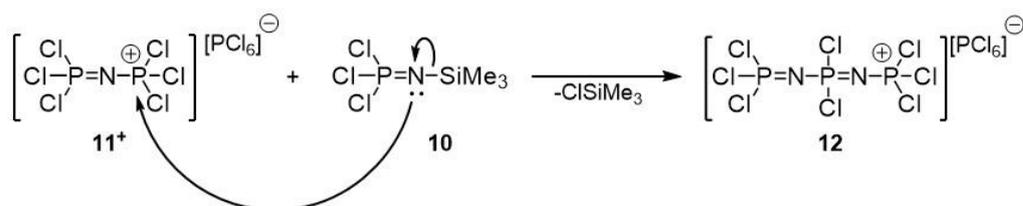


(polimerización “viva”); y *iii*) en la etapa de terminación, la sustitución de los enlaces P-Cl de la cadena de poli(dicloro)fosfaceno provoca, irremediablemente, la sustitución de los mismos en los grupos terminales, lo que les convierte en inactivos frente a la adición de moléculas de monómero y, por lo tanto, a la finalización de la polimerización. Al igual que ocurre con otras polimerizaciones iónicas, las polimerizaciones de fosforaniminas han de realizarse en condiciones muy estrictas de ausencia de humedad ya que la mínima presencia de agua daría lugar a procesos de hidrólisis asociados a entrecruzamientos no deseados de las cadenas poliméricas.<sup>14,1</sup>

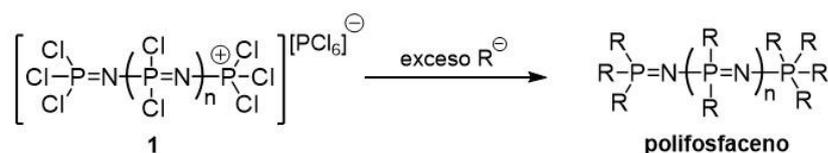
**Iniciación**



**Propagación**



**Terminación/Sustitución**

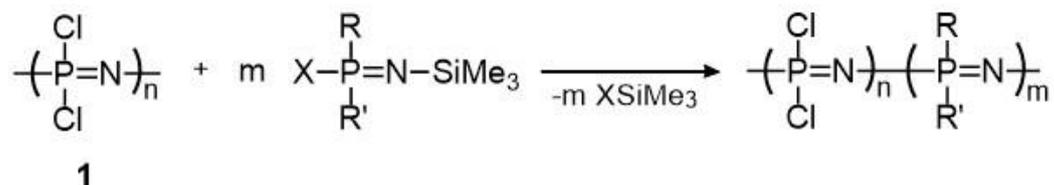


**Esquema 8.** Mecanismo para la polimerización catiónica “viva” de la triclorofosforanimina (**10**).

<sup>14</sup> a) Honeyman, C. H., Manners, I., Morrissey, C. T., Allcock, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7035-7036; b) Allcock, H. R., Crane, C. A., Morrissey, C. T., Nelson, J. M., Reeves, S. D., Honeyman, C. H., Manners, I. *Macromolecules*, **1996**, *29*, 7740-7747; c) Allcock, H. R., Reeves, S. D., de Denu, C. R., Crane, C. A. *Macromolecules*, **2001**, *34*, 748-754.

### 1.1.3. Síntesis de copolifosfacenos de bloque

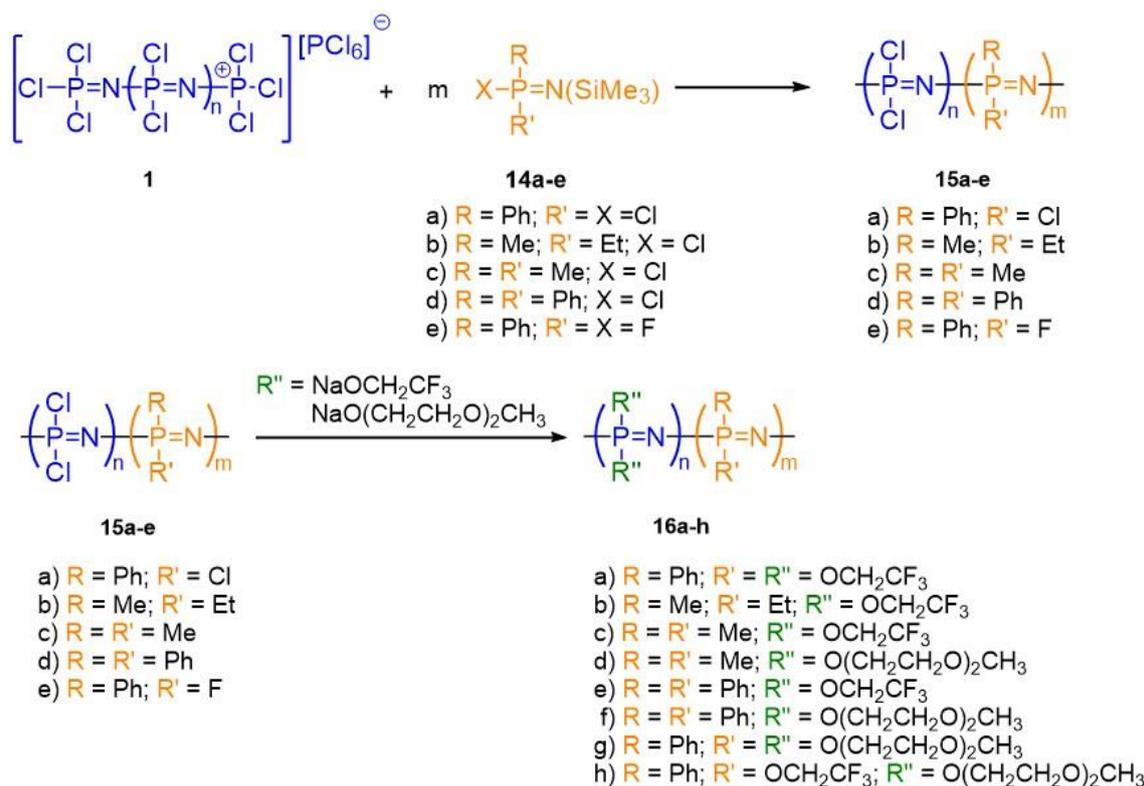
La polimerización catiónica “viva” de fosforaniminas abre la puerta a la síntesis de copolifosfacenos de bloque mediante la adición sucesiva de fosforaniminas dotadas de diferente funcionalidad (distintos monómeros, ver *Esquema 9*).<sup>15</sup>



*Esquema 9. Copolimerización mediante la adición de un segundo monómero sobre la cadena de poli(dicloro)fosfaceno “viva” (1).*

La situación más habitual cuando se sintetizaban copolifosfacenos de dos bloques por adición secuencial es cuando el segundo monómero se polimeriza sobre una cadena “viva” de poli(dicloro)fosfaceno (**1**). Así, la adición de diferentes *N*-sililfosforaniminas orgánicas (**14a-e**) condujo a la formación de los copolifosfacenos lineales de dos bloques (**16a-h**) representados en el *Esquema 10*.

<sup>15</sup> a) Allcock, H. R., Nelson, J. M., Reeves, S.D., Honeyman, C. H., Manners, I. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 50-56; b) Nelson, J. M., Allcock, H. R., Manners, I. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 3191-3196; c) Allcock, H. R., de Denus, C. R., Prange, R., Nelson, J. M. *Macromolecules*, **1999**, *32*, 7999-8004.

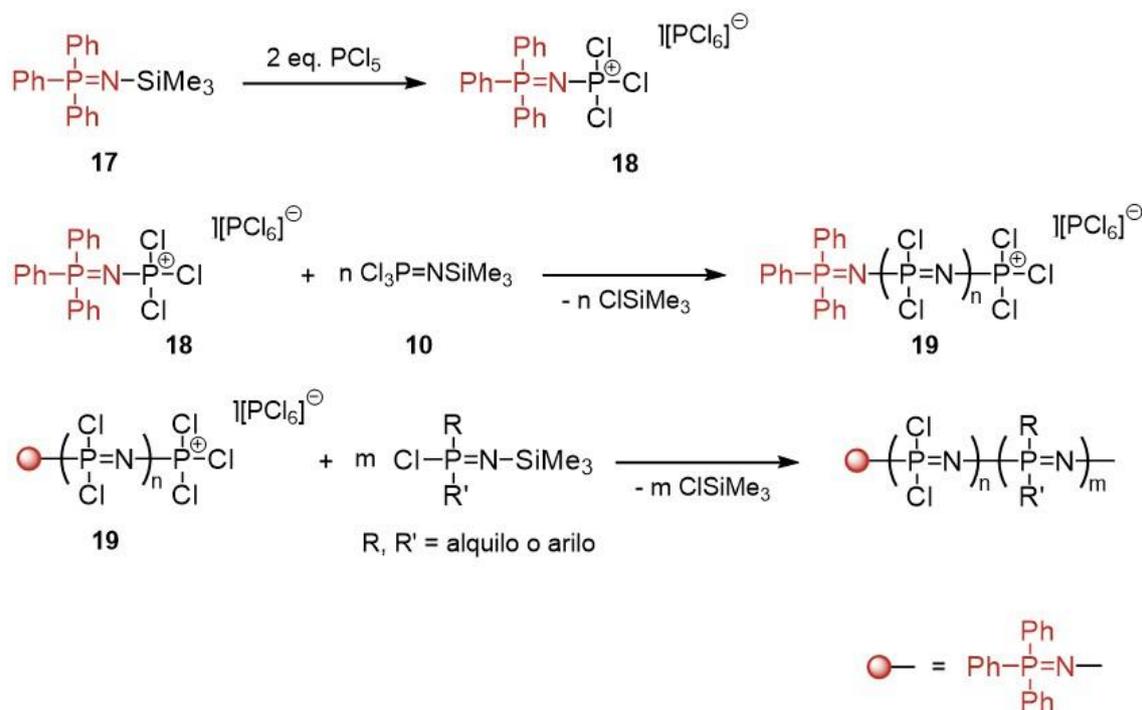


**Esquema 10.** Síntesis de los copolifosfacenos de bloque (**16a-h**) mediante la adición de distintas *N*-sililfosforaniminas orgánicas (**14a-e**) a una cadena de poli(dicloro)fosfaceno (**1**) “vivo”.

Sin embargo, como quedaría posteriormente demostrado por nuestro grupo de investigación, tanto con estudios teóricos como experimentales, esta copolimerización secuencial sobre cadenas “vivas” de **1** sigue un crecimiento bidireccional de las cadenas poliméricas (ambos extremos son activos), lo que conduce a la obtención de copolímeros de tres bloques y no de dos como se pretendía.<sup>16</sup>

También se pudo demostrar que, realmente, para la obtención de copolímeros de dos bloques era necesario partir de iniciadores con uno de sus extremos bloqueados del tipo [Ph<sub>3</sub>P=N=PCl<sub>3</sub>][A] (**18**, A = Cl, PCl<sub>6</sub>), que dan lugar a poli(dicloro)fosfacenos con solamente uno de sus extremos “vivos” (Esquema 11).

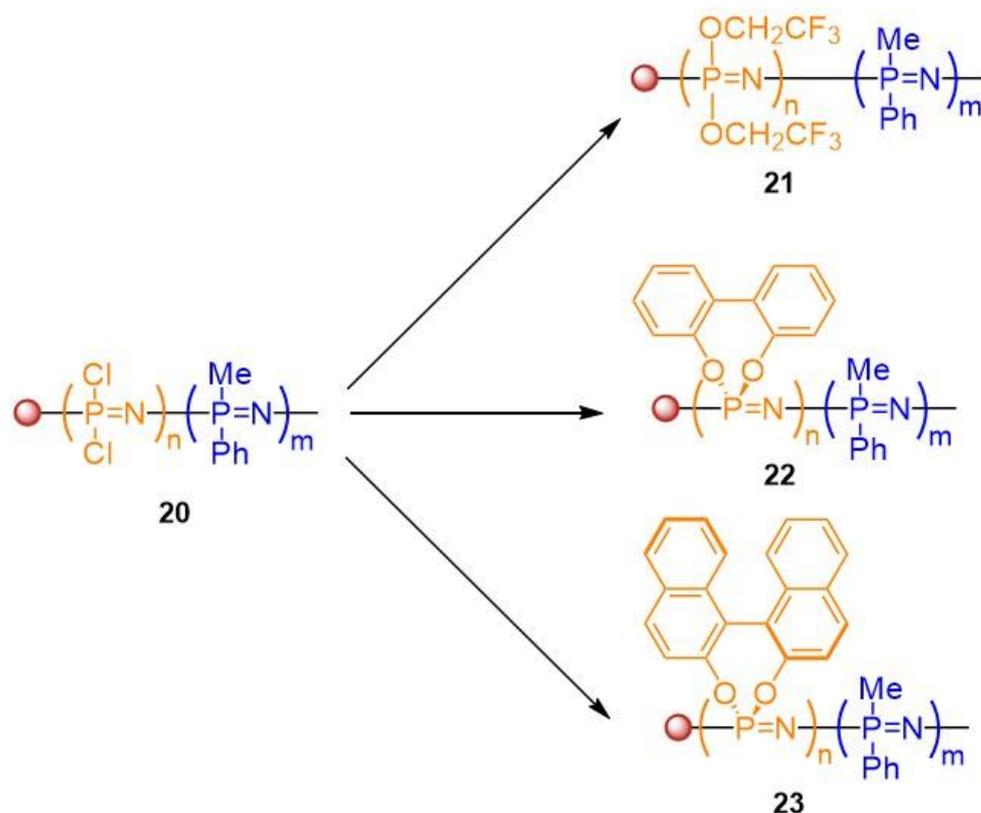
<sup>16</sup> Suárez-Suárez, S., Presa Soto, D., Carriedo, G. A., Presa Soto, A., Staubitz, A. *Organometallics*, **2012**, *31*, 2571-2581.



**Esquema 11.** Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques lineales a partir de un iniciador con uno de sus extremos bloqueados (**17**).

La utilización de este tipo de iniciadores mono-bloqueados permitió sintetizar copolifosfacenos lineales de dos bloques del tipo  $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n\text{-b-}[\text{N}=\text{P}(\text{Me})(\text{Ph})]_m$  (**20**), en donde el segmento  $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$  puede ser directamente funcionalizado mediante la sustitución macromolecular de los átomos de cloro empleando nucleófilos adecuados. De esta manera, se pudieron sintetizar los copolifosfacenos **21**, **22** y **23** (Esquema 12) con altos rendimientos, bajos índices de polidispersidad (IPDs < 1,2) y distintas relaciones entre los bloques.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> a) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Tarazona, M. P., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 5644-5653; b) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 15933-15940; c) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 14129-14139; d) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 4483-4491; e) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Soft Matter*, **2016**, *22*, 3084-3092.



**Esquema 12.** Copolímeros de dos bloques lineales (21, 22 y 23) sintetizados gracias a la utilización de un iniciador mono-bloqueado.

#### 1.1.4. Síntesis de copolímeros de bloque con un bloque fosfacénico

Además de los copolifosfacenos descritos en la sección anterior en los que ambos bloques son de naturaleza fosfacénica, las cadenas de polifosfaceno también se pueden combinar con cadenas de distinta naturaleza. Así, en la bibliografía se describen copolímeros formados por la unión de polifosfaceno junto con cadenas de poliferrocenilsilano,<sup>18</sup> polisiloxano,<sup>19</sup> poli(ácido láctico),<sup>20</sup> policaprolactona,<sup>21</sup> policarbonato,<sup>21</sup> poli(óxido de

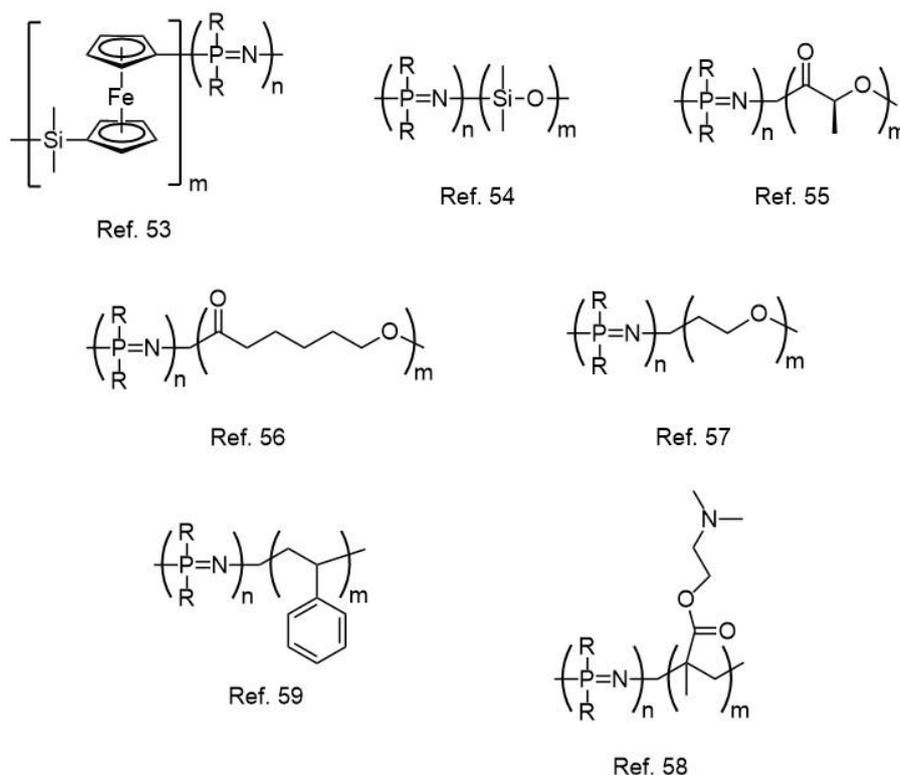
<sup>18</sup> a) Presa Soto, A., Manners, I. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 40-42; b) Presa Soto, A., Gilroy, J. B., Winnik, M. A., Manners, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8220-8223.

<sup>19</sup> a) Prange, R., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **1999**, *32*, 6390-6392; b) Allcock, H. R., Prange, R. *Macromolecules*, **2001**, *42*, 40-42.

<sup>20</sup> Weikel, A. L., Cho, S. Y., Morozowich, N. L., Nair, L. S., Laurencin, C. T., Allcock, H. R. *Polym. Chem.*, **2010**, *1*, 1459-1466.

<sup>21</sup> Krogman, N. R., Steely, L., Hindenlang, M. D., Nair, L. S., Laurencin, C. T., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 1126-1130.

etileno),<sup>22</sup> poli(dimetilaminoetil)metacrilato<sup>23</sup> y poliestireno<sup>24</sup> (Figura 2), sobre los que se ahondará en la Introducción del Capítulo 1 de la memoria.



**Figura 2.** Copolímeros híbridos con un bloque de polifosfaceno recogidos en la bibliografía.

La presente Tesis Doctoral tiene como uno de sus objetivos principales el desarrollo de una metodología sintética que permita combinar de manera eficiente las polimerizaciones radicalarias de tipo ATRP con las polimerizaciones catiónicas “vivas” de *N*-trimetilsililfosforaniminas de fórmula general  $\text{XR}_2\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$  ( $\text{X}$  = halógeno) para sintetizar copolifosfacenos de bloques bien definidos. Por ello, y una vez descritos los aspectos más destacados de la química de los polifosfacenos, en el siguiente apartado de la presente Introducción General, se describirán los más importantes para las metodologías ATRP.

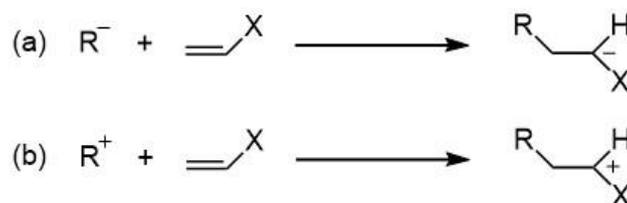
<sup>22</sup> a) Nelson, J. M., Primrose, A. P., Hartle, T. J., Allcock, H. R., Manners, I. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 947-949; b) Allcock, H. R., Prange, R., Hartle, T. J. *Macromolecules*, **2001**, *34*, 5463-5470; c) Chang, Y., Prange, R., Allcock, H. R., Lee, S. C., Kim, C. *Macromolecules*, **2002**, *35*, 8556-8559; d) Chang, Y., Bender, J. D., Phelps, M. V. B., Allcock, H. R. *Biomacromolecules*, **2002**, *3*, 1364-1369; e) Chang, Y., Powell, E. S., Allcock, H. R., Park, S. M., Kim, C. *Macromolecules*, **2003**, *36*, 2568-2570.

<sup>23</sup> Tian, Z., Liu, X., Chen, C., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 2502-2508.

<sup>24</sup> a) Prange, R., Reeves, S. D., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 5763-5765; b) Allcock, H. R., Powell, E. S., Chang, Y., Kim, C. *Macromolecules*, **2004**, *37*, 7163-7167; c) Chang, Y., Powell, E. S., Allcock, H. R. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **2005**, *43*, 2912-2920; d) Cho, S. Y., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 4484-4490.

## 2. Polimerización Radicalaria Controlada (PRC)

Desde su descubrimiento en el año 1956,<sup>25</sup> las polimerizaciones controladas “vivas” (PCV) se han convertido en el principal método de síntesis de (co)polímeros ya que permiten la obtención de materiales poliméricos con arquitecturas muy variadas y con un alto control de los parámetros macromoleculares más importantes, peso molecular e índice de polidispersidad (IPDs).<sup>26</sup> La polimerización “viva” es un tipo de polimerización en cadena, por lo tanto, los monómeros se adicionan de forma unitaria y secuencial sobre el extremo activo de la cadena polimérica. Lo que caracteriza a la polimerización “viva” es la ausencia de, en condiciones ideales, reacciones secundarias de transferencia de la especie activa responsable de la propagación de la cadena o de reacciones de terminación. Esto conduce a cinéticas de pseudo-primer orden respecto a la concentración de monómero y a distribuciones estadísticas (gaussianas) de pesos moleculares.<sup>27</sup> Las polimerizaciones “vivas” se pueden clasificar en tres grandes grupos atendiendo a la naturaleza del centro activo de propagación del extremo de la cadena polimérica en crecimiento: i) la polimerización aniónica “viva”, cuando la carga del centro de propagación es negativa (*Esquema 13a*); ii) la polimerización catiónica “viva”, cuando la carga es positiva (*Esquema 13b*) y iii) la Polimerización Radicalaria Controlada (PRC) también conocida como, Polimerización Radicalaria de Desactivación Reversible (PRDR), cuando el responsable de la polimerización es un radical. Este último tipo de polimerizaciones es en el que se centra la presente Tesis Doctoral.



**Esquema 13.** a) Mecanismo de adición nucleófila en una polimerización aniónica “viva”; b) mecanismo de adición electrófila en una polimerización catiónica “viva”.

La polimerización radicalaria no se considera “viva” en el sentido estricto de la palabra ya que los procesos de transferencia de radical y terminación (desactivación radicalaria) son difíciles de evitar (ver ecuaciones *b* y *c* del *Esquema 14*). Es por ello que se

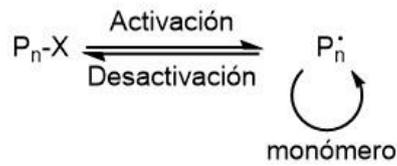
<sup>25</sup> Szwarc, M. *Nature*, **1956**, *178*, 1168-1169.

<sup>26</sup> a) Koltzenburg, S., Maskos, M., Nuyken, O. *Polymer Chemistry*, Springer, Berlin, Alemania, **2017**; b) Ravve, A. *Principles of Polymer Chemistry* (3<sup>th</sup> ed.), Springer, Berlin, Alemania, **2012**.

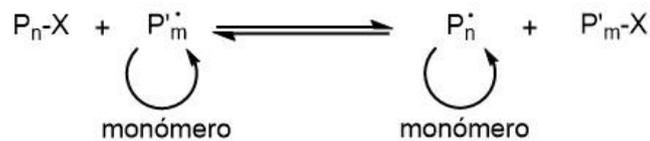
<sup>27</sup> Penczek, S., Moad, G. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, *80*, 2163-2193.

desarrollaron nuevos mecanismos que implican la rápida activación/desactivación de las especies radicalarias responsables de la propagación de las cadenas poliméricas de tal forma que la polimerización siga mecanismos que se asemejan a la polimerización en cadena clásica (es decir, la adición de los monómeros se produce de forma unitaria y secuencial sobre el radical activo situado en un extremo de la cadena polimérica, ver *Esquema 14a*). Estas PRCs suponen un avance cuantitativo en la síntesis de polímeros ya que son más tolerantes frente a la presencia de grupos funcionales en los monómeros y frente a la presencia de impurezas en el medio de reacción que sus equivalentes iónicas.<sup>28</sup> El rápido equilibrio activación/desactivación, base del control de los pesos moleculares y la polidispersidad de los polímeros sintetizados bajo estas metodologías, da lugar a lo que se denominan especies durmientes ( $P_n-X$  en el *Esquema 14*, cadenas poliméricas donde el extremo no es activo frente a la propagación, pero puede activarse reversiblemente de forma rápida).

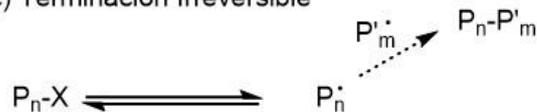
a) Mecanismo general de propagación



b) Transferencia Degenerativa



c) Terminación Irreversible



**Esquema 14.** Esquema del equilibrio entre la especie durmiente ( $P_n-X$ ) y el radical activo ( $P^{\bullet}$ ) sobre el que se adiciona el monómero, base de las PRCs (a) y los procesos secundarios a evitar de transferencia degenerativa (b) y terminación irreversible entre dos cadenas (c).

Atendiendo a la naturaleza de las especies durmientes y al proceso de iniciación radicalaria, se pueden diferenciar varios tipos de polimerizaciones controladas

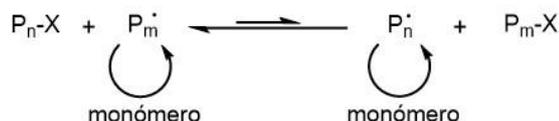
<sup>28</sup> a) Matyjaszewski, K. *Controlled and Living Polymerizations: From Mechanisms to Applications*, (Ed: Müller, A. H. E., Matyjaszewski, K.), Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2009**, 103-166; b) Matyjaszewski, K., Davis, T. P. *Handbook of Radical Polymerization*, Wiley & Sons, Nueva Jersey, EE UU, **2002**, pag. 936.

radicalarias: *i*) Polimerización radicalaria Mediada por Nitróxidos; *ii*) Polimerización de Transferencia de cadena por Adición-Fragmentación Reversible; *iii*) Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo (ver *Esquema 15*).

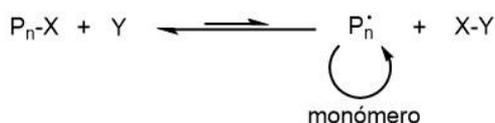
a) Polimerización radicalaria Mediada por Nitóxidos



b) Polimerización de Transferencia de cadena por Adición-Fragmentación Reversible



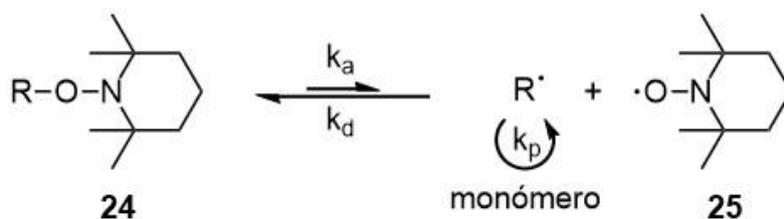
c) Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo



**Esquema 15.** Esquemas generales de la Polimerización radicalaria Mediada por Nitróxidos (a), la Polimerización de Transferencia de cadena por Adición-Fragmentación Reversible (b) y la Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo (c).

*i*) Polimerización radicalaria Mediada por Nitróxidos (PMN o NMP por sus siglas del inglés Nitroxide-Mediated radical Polymerization). Esta se basa en la ruptura homolítica térmica y reversible de una alcoxiamina (especie durmiente, **24**) para formar el radical creciente ( $R^{\bullet}$ ) y el nitróxido correspondiente, normalmente el (2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinil)oxidanil (TEMPO, **25**). En el *Esquema 16* se puede ver su mecanismo general;  $k_a$  representa la constante de activación y  $k_d$  la de desactivación. Como se puede apreciar, la  $k_d$  es mucho mayor que la  $k_a$  asegurando una baja concentración de radicales en el medio de reacción, minimizando así las reacciones secundarias de terminación y transferencia.<sup>29</sup>

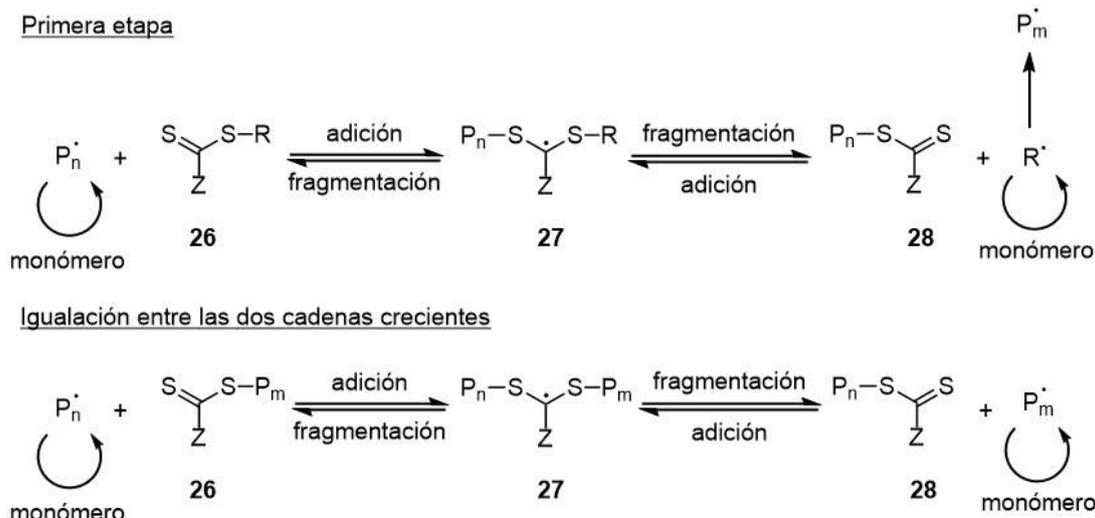
<sup>29</sup> Nicolas, J., Guillaneuf, Y., Lefay, C., Bertin, D., Gimes, D., Charleux, B. *Prog. Polym. Sci.*, **2013**, 38, 63-235.



**Esquema 16.** Mecanismo de la reacción PMN.

ii) Polimerización de Transferencia de cadena por Adición-Fragmentación Reversible (TAFR o RAFT por sus siglas del inglés *Reversible Addition-Fragmentation chain-Transfer*). En este tipo de polimerizaciones la mayor población de cadenas poliméricas se encuentra como especies durmientes que participan en reacciones de transferencia de radical ( $k_{transf.}$ ) dando lugar a especies radicalarias activas, responsables de la propagación de la cadena, en concentraciones muy bajas. El mecanismo de adición-fragmentación, que se describe en el *Esquema 17*, utiliza compuestos azufrados (tiocarbonilitio, **26**) que actúan como agentes de transferencia de cadenas reversibles. En un primer paso, el macro-radical ( $P_n^\bullet$ , cadena radicalaria en crecimiento) se transforma, por reacción con el compuesto azufrado **26**, en un macro-agente RAFT o polímero durmiente tiocarbonilitio (**28**), con la generación de un radical activo ( $R^\bullet$ ). La reacción de este último radical ( $R^\bullet$ ) con el monómero da lugar un nuevo radical creciente ( $P_m^\bullet$ ). Este tipo de reacción de transferencia se denomina proceso degenerativo por el hecho de que se involucra un intercambio de funcionalidad y la única distinción entre las especies en ambas partes del equilibrio es el peso molecular. El rápido equilibrio entre los radicales crecientes ( $P_n^\bullet$  y  $P_m^\bullet$ ) y el tiocarbonilitio durmiente (**28**) provoca que la probabilidad de ambas cadenas a crecer sea la misma, obteniéndose así polímeros con bajos índices de polidispersidad (IPDs).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> a) Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S. H. *Aust. J. Chem.*, **2009**, *62*, 1402-1472; b) Moad, G., Barner-Kowollik, C. *Handbook of RAFT Polymerization*, (Ed.: Barner-Kowollik, C.), Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2008**, 51-104.



*Esquema 17. Mecanismo de la reacción RAFT.*

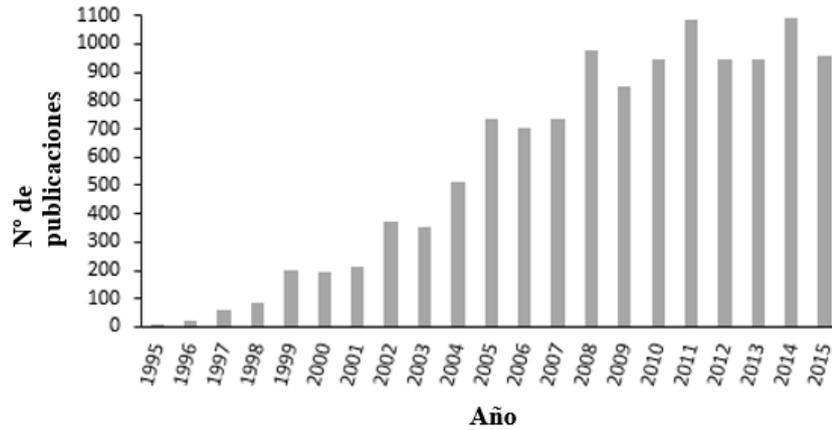
iii) Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo (PRTA o ATRP por sus siglas del inglés *Atom Transfer Radical Polymerization*). Esta polimerización fue descrita por primera vez en el año 1995 por el grupo del Prof. Matyjaszewski<sup>31</sup> y en los siguientes apartados se describirá con mayor detalle su mecanismo y principales características.

## 2.1. Polimerización Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRP)

Dentro de las CRP, la ATRP ha sido desde su descubrimiento la técnica más ampliamente empleada para la síntesis de (co)polímeros (ver número de publicaciones anuales hasta el inicio de la presente memoria en la *Figura 3*).

Como las anteriores polimerizaciones radicalarias controladas, el mecanismo que rige la ATRP está basado en el equilibrio que se establece entre las especies durmientes y los macro-radicales crecientes y en el *Esquema 18* se puede ver en detalle. El primer paso consiste en la abstracción simultánea del átomo de halógeno de la molécula iniciadora (R-X) y la oxidación del metal de transición utilizado ( $M_r^n$ -Y/L), generando reversiblemente un radical orgánico (R·, que tras la adición de la primera molécula de monómero se convertirá en  $P_1$ ·) y el complejo metálico en un estado de oxidación superior ( $X-M_r^{n+1}$ -Y/L). En la etapa de propagación el monómero se seguirá adicionando sobre el

<sup>31</sup> Wang, J. S., Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5614-5615.

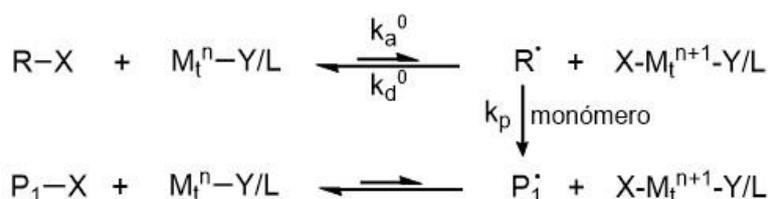


**Figura 3.** Número de publicaciones sobre ATRP por año de acuerdo con los resultados obtenidos mediante su búsqueda en SciFinder.

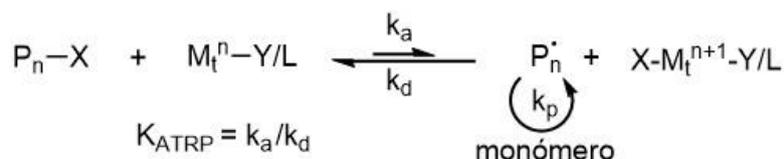
radical creciente ( $P_n^{\cdot}$ ) haciendo crecer la cadena polimérica ( $k_p$ ) y convirtiéndose constantemente en especie durmiente ( $P_n-X$ ) mediante la retrotransferencia del halógeno desde el complejo metálico ( $X-M_r^{n+1}-Y/L$ ) con la consecuente reconversión en el complejo ( $M_r^n-Y/L$ ). Los radicales orgánicos, muy reactivos, pueden dar lugar también a procesos de terminación irreversible como por ejemplo el acoplamiento de dos cadenas poliméricas del tipo  $P_n-P_m$  (reacciones de combinación) o bien la formación de cadenas poliméricas del tipo  $P_n-H$  o  $P_m-H$ , provenientes de procesos de desproporción ( $k_t$ ). Sin embargo, a medida que la polimerización avanza, estos procesos secundarios disminuyen como resultado del *Efecto del Radical Persistente* (ERP), que se explicará más adelante. Debido a la baja concentración de radicales orgánicos responsables de la propagación de la cadena polimérica durante el transcurso de la reacción, se logra obtener un buen control sobre la longitud de la cadena, la distribución de pesos moleculares y la funcionalidad de los grupos terminales de las cadenas sintetizadas.<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Krishna Rao, K. S. V., Rao Kummara, M. *Radical Polymerization: New Developments. Cap. 5: A Review on Radical Polymerization Used for Design and Development of Biomaterials*, (Eds.: Paulauskas, I. O., Urbonas, L. A.), Nova Science, Nueva York, EE UU, **2012**, 175-198.

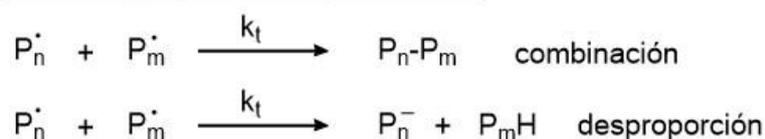
Iniciación



Propagación



Procesos de terminación irreversible



*Esquema 18. Mecanismo de la reacción ATRP.*

El ERP es un efecto cinético que autorregula los procesos de polimerización radicalaria controlada como las polimerizaciones ATRP. Los radicales orgánicos implicados en la propagación,  $P_n^\cdot$ , pueden desactivarse rápidamente ( $k_d$ ) por acción de las especies  $X-M_t^{(n+1)}-Y/L$ , que son, típicamente, complejos metálicos paramagnéticos. Como se ha descrito previamente, los radicales orgánicos pueden dar lugar tanto a procesos de polimerización ( $k_p$ ) como a procesos de terminación ( $k_t$ ). Sin embargo, las especies metálicas paramagnéticas  $X-M_t^{(n+1)}-Y$  formadas, comúnmente conocidas o referidas como ‘radicales persistentes’, no pueden terminarse entre sí (reacciones de combinación), sino que solo pueden acoplarse/combinarse reversiblemente con los radicales orgánicos en crecimiento ( $k_d$ ). Así, todo acto de terminación radical-radical va acompañado, irremediablemente, de la acumulación irreversible de especies de tipo  $X-M_t^{(n+1)}-Y$ . En consecuencia, la concentración de radicales orgánicos, así como la probabilidad de terminación por reacciones de combinación, disminuye con el tiempo (es decir, los radicales orgánicos formados a través del equilibrio de activación-desactivación, reaccionan predominantemente con X en lugar de con ellos mismos).<sup>33</sup>

<sup>33</sup> a) Fischer, H. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3581-3610; b) Fischer, H. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 5666-5672.

A continuación se describirán los distintos componentes que participan en las polimerizaciones ATRP, haciendo hincapié en la influencia que cada uno ejerce sobre el proceso general de polimerización.

### 2.1.1. Especie iniciadora

En las reacciones ATRP los iniciadores más comúnmente empleados son los halogenuros de alquilo. Para que la reacción tenga lugar se ha de producir la ruptura homolítica del enlace C-X en donde, mediante un proceso concertado de transferencia electrónica de esfera interna (ISET), el átomo X migrará hasta el centro metálico  $M^n-Y/L$ . La reversibilidad del proceso garantiza, como ya se ha indicado, la presencia del grupo X al final de la cadena polimérica.<sup>34,35</sup> Para asegurar la obtención de polímeros bien definidos y con bajas polidispersidades es necesario que la migración del grupo X sea rápida y selectiva desde el iniciador hasta el centro metálico. El estudio de una amplia variedad de halogenuros de alquilo permite extraer las siguientes conclusiones: *i*) el enlace C-F es demasiado fuerte para que se produzca la ruptura homolítica;<sup>35</sup> *ii*) el uso de ioduros de alquilo lleva normalmente a polímeros con altos IPDs debido a la debilidad del enlace C-I, aunque existen algunos ejemplos en la literatura para ATRPs basadas en rutenio y renio;<sup>36</sup> *iii*) el empleo de iniciadores con enlaces C-Br o C-Cl genera los mejores resultados.<sup>35</sup>

Con el paso de los años, el número de iniciadores empleados en polimerizaciones ATRP ha crecido notablemente y en la actualidad se cuenta con un amplio catálogo que se adapta a las características específicas de la polimerización a realizar. Así, la actividad de los iniciadores se ha tabulado en función del valor de la  $K_{ATRP}$ . Como se puede ver en la *Figura 4*, existen tablas que orientan sobre qué iniciador puede ser conveniente escoger para cada tipo de reacción. A la izquierda se encuentran los iniciadores menos activos (es decir, los que generan que la constante de equilibrio de la reacción sea más pequeña) y a la derecha los más activos (los que provocan que la  $K_{ATRP}$  sea más grande).<sup>37</sup>

<sup>34</sup> Matyjaszewski, K. *Macromol. Symp.*, **1998**, 134, 105-118.

<sup>35</sup> Matyjaszewski, K., Xia, J. *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2921-2990.

<sup>36</sup> a) Kotani, Y., Kamigaito, M., Sawamoto, M. *Macromolecules*, **1999**, 32, 2420-2424; b) Kotani, Y., Kamigaito, M., Sawamoto, M. *Macromolecules*, **2000**, 33, 6746-6751.

<sup>37</sup> Tang, W., Kwak, Y., Braunecker, W., Tsarevsky, N. V., Coote, M. L., Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10702-10713.

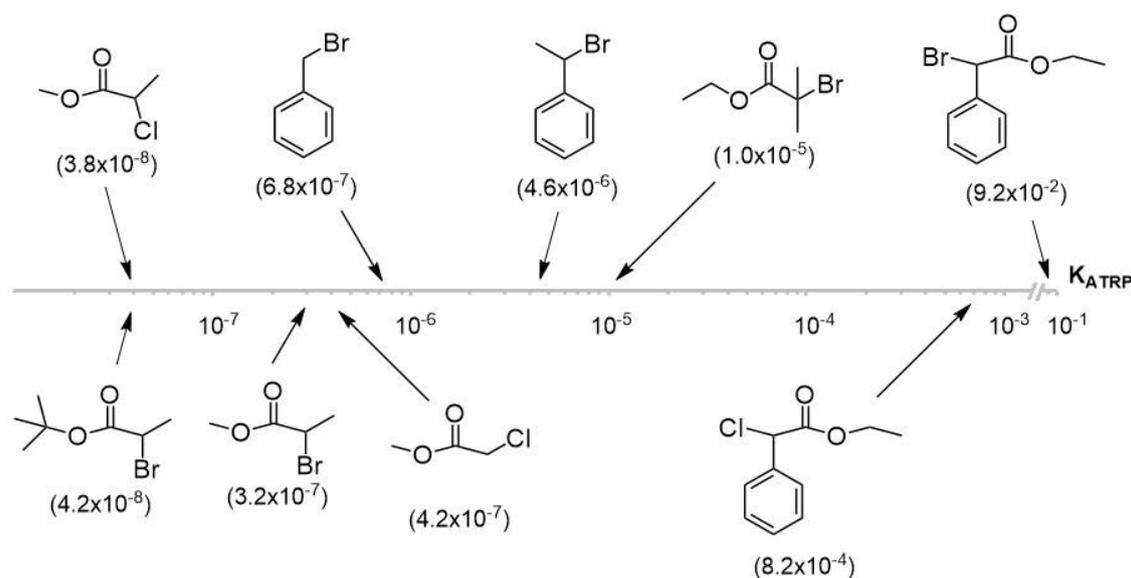


Figura 4.  $K_{ATRP}$  para distintos iniciadores de la reacción.

### 2.1.2. Centro metálico

El centro metálico elegido para llevar a cabo la reacción ATRP es, posiblemente, el componente más importante del proceso de polimerización y como tal ha de cumplir ciertas características: *i*) tiene que poseer dos estados de oxidación accesibles y estables que se interconviertan en procesos redox que impliquen un único electrón; *ii*) el metal ha de tener afinidad por los halogenuros; *iii*) su esfera de coordinación ha de poder expandirse ya que el proceso de oxidación implica necesariamente la coordinación del halogenuro al centro metálico.<sup>35</sup> Entre los metales estudiados se encuentran el rutenio,<sup>38</sup> el níquel<sup>39</sup> o el hierro<sup>40</sup> aunque sin duda el más extensamente utilizado es el cobre, debido a su amplia disponibilidad comercial y su módico precio, su buena reactividad y por la buena selectividad que presentan los complejos de cobre a la transferencia de átomo.<sup>41,35</sup>

### 2.1.3. Ligando

Las dos principales funciones de los ligandos en los procesos de polimerización por ATRP son, por una parte, solubilizar las especies metálicas activas y, por otra, ajustar sus efectos electrónicos y estéricos. Refiriéndonos a estos últimos, los ligandos voluminosos reducen significativamente las velocidades de activación debido a que el centro metálico

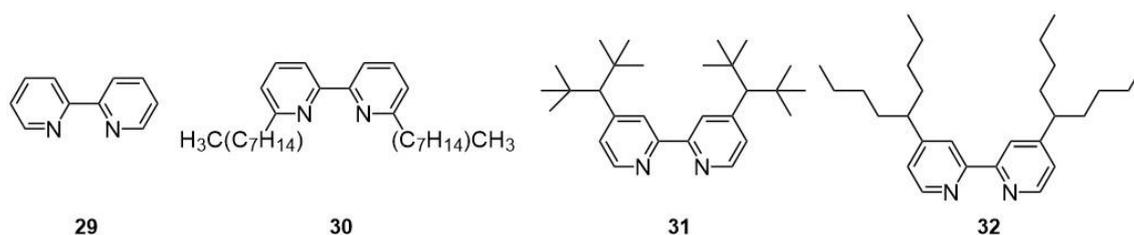
<sup>38</sup> Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M., Higashimura, T. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721-1723.

<sup>39</sup> Granel, C., Dubois, Ph., Jérôme, R., Teyssié, Ph. *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8576-8582.

<sup>40</sup> Matyjaszewski, K., Wei, M., Xia, J., McDermott, N.E. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 8161-8164.

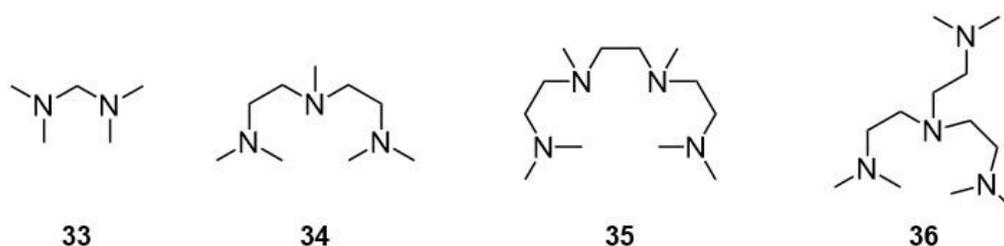
<sup>41</sup> Patten, T. E., Matyjaszewski, K. *Adv. Mater.*, **1998**, *10*, 901-915.

está menos accesible para la transferencia y subsecuente coordinación del halogenuro.<sup>42</sup> Por otro lado, y más predominante, las características electrónicas del ligando en su interacción con el centro metálico determinan las propiedades redox del mismo y por lo tanto su actividad en los procesos ATRP. Por ejemplo, ligandos  $\pi$ -aceptores estabilizan el estado de oxidación más bajo del mencionado centro desplazando el equilibrio de la reacción ATRP hacia la formación de las especies inactivas (durmientes)  $P_n-X$ . Así, cuando se utilizan ligandos 2,2'-bipiridilo con sustituyentes aceptores de electrones en combinación con centros metálicos de Cu, la velocidad de polimerización es significativamente más lenta en comparación con las mismas polimerizaciones llevadas a cabo con 2,2'-bipiridinas no sustituidas. En el primer trabajo sobre ATRP, publicado en el año 1995, se empleó el complejo formado por cloruro de cobre(I) y 2,2'-bipiridina (bipi, **6**) para polimerizar estireno, obteniendo IPDs del orden de 1,7 y pesos moleculares de hasta 100000 g/mol.<sup>31</sup> Para mejorar estos resultados, asociados principalmente a la elevada insolubilidad del complejo Cu(I)/bipi en disolventes apolares, se diseñaron nuevos ligandos que dieron lugar a una primera generación basada en bipiridinas sustituidas (ver *Figura 5*).<sup>35</sup>



**Figura 5.** Primera generación de ligandos basados en la 2,2'-bipiridina.

Las aminas bidentadas y, principalmente, tridentadas (ambas comercialmente más asequibles que las primeras) conformaron la segunda generación de ligandos ATRP (*Figura 6*). Esta segunda generación demostró unas mejores actividades, mayor control

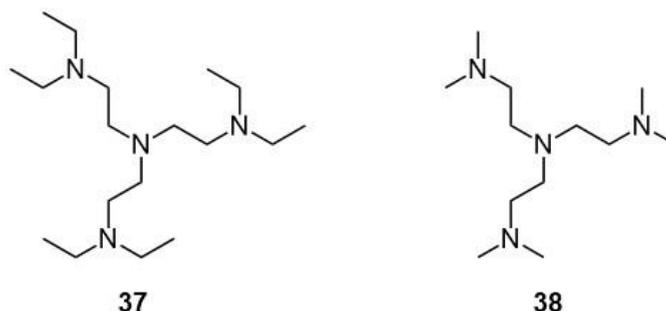


**Figura 6.** Segunda generación de ligandos basada en aminas.

<sup>42</sup> Tang, W., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2006**, 39, 4953-4959.

sobre el equilibrio ATRP y una minimización de las reacciones secundarias de terminación.<sup>43</sup>

La tercera generación de ligandos la formaron las aminas tetradentadas tripodales (*Figura 7*) entre las que figuran la tris[2-(dietilamino)etil]amina (Et<sub>6</sub>TREN, **37**) y la tris[2-(dimetilamino)etil]amina (Me<sub>6</sub>TREN, **38**). Esta nueva generación de ligandos se mostró mucho más activa que las generaciones anteriores, sobretodo **38**, consiguiendo valores altos de la K<sub>ATRP</sub> y por tanto reacciones muy rápidas.

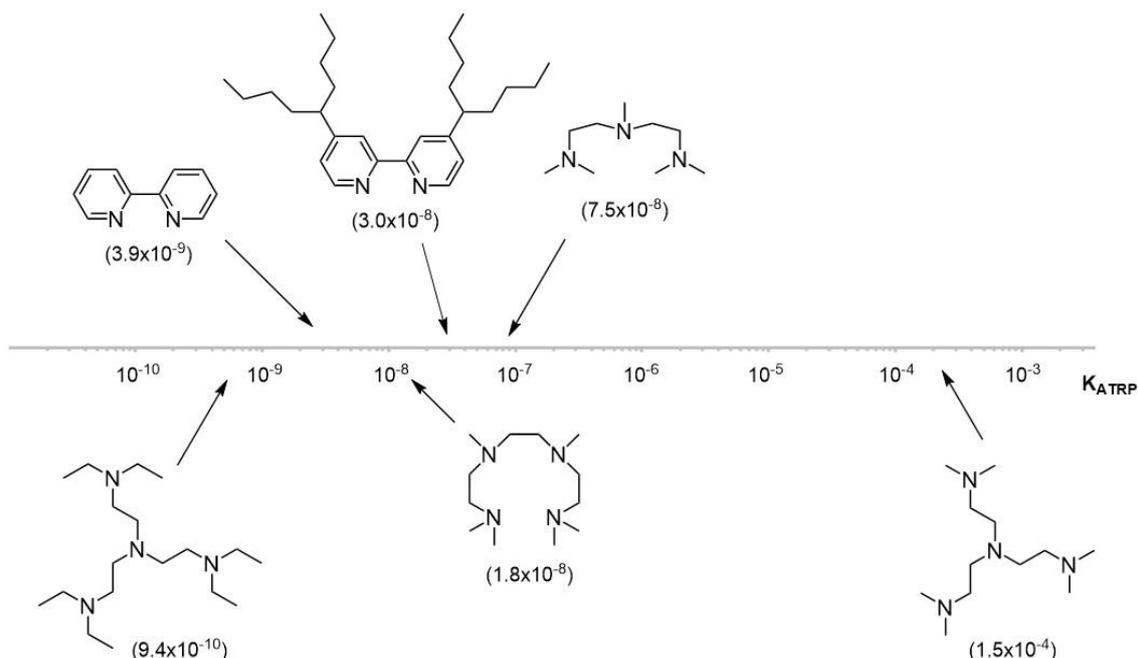


**Figura 7.** Aminas tetradentadas utilizadas en ATRP.

Estudios llevados a cabo por el Prof. Matyjaszewski han demostrado que la actividad de los complejos de cobre resultantes dependen de *i*) la cantidad de átomos de nitrógeno que se coordinen al metal: bidentado < tridentado < tetradentado; *ii*) la naturaleza de dichos átomos de N: aril amina < aril imina < alquil imina < alquil amina; *iii*) el número de átomos de carbono entre cada átomo de N: C<sub>4</sub> < C<sub>3</sub> << C<sub>2</sub>; y su topología: lineal < cíclico < ramificado < cíclico ramificado.<sup>44,42</sup> Gracias a esto, y al igual que se ha mostrado anteriormente con los iniciadores, se ha podido elaborar una tabla en la que se pueden observar los ligandos menos activos a la izquierda y los más activos a la derecha (*Figura 8*).

<sup>43</sup> a) Xia, J., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 7697-7700; b) Xia, J., Gaynor, S.G., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 5958-5959.

<sup>44</sup> Ribelli, T. G., Lorandi, F., Fantin, M., Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.*, **2019**, *40*, 1800616-1800659.



**Figura 8.**  $K_{ATRP}$  para los distintos ligandos nitrogenados empleados en la reacción ATRP.

#### 2.1.4. Monómeros

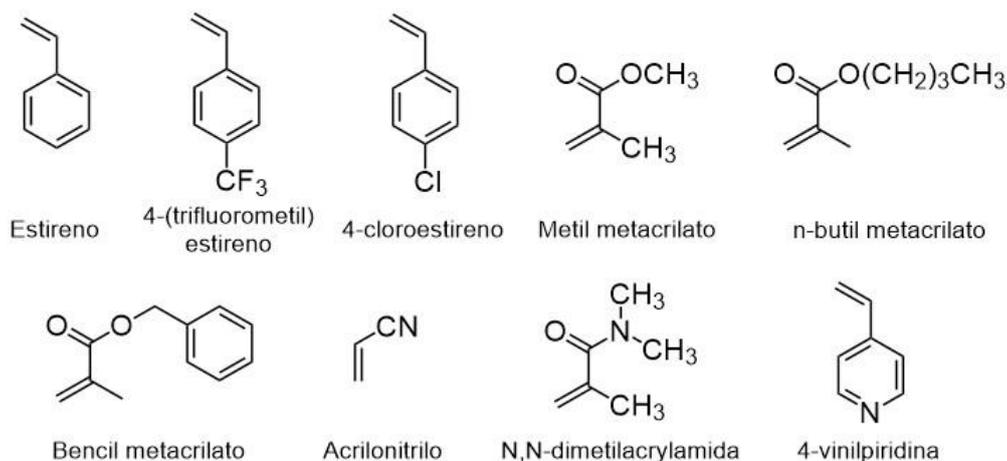
Como ya se ha descrito en la presente memoria, las PRC son mucho más tolerantes que las polimerizaciones iónicas con respecto a la presencia de funcionalidades químicas en los monómeros, lo que permite acceder a una mayor gama de polímeros. En la *Figura 9*, se presenta la mencionada gama de monómeros que pueden ser polimerizados de forma eficiente empleando procesos ATRP, entre los que se encuentran estirenos funcionalizados,<sup>45</sup> acrilatos,<sup>46</sup> acrilamidas<sup>47</sup> y acrilonitrilo.<sup>48</sup>

<sup>45</sup> Qiu, J., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 5643-5648.

<sup>46</sup> a) Grimaud, T., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 2216-2218; b) Arehart, S. V., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1999**, *32*, 2221-2231; c) Richard, R. E., Schwarz, M., Renade, S., Chan, A. K., Matyjaszewski, K., Sumerlin, B. *Biomacromolecules*, **2005**, *6*, 3410-3418.

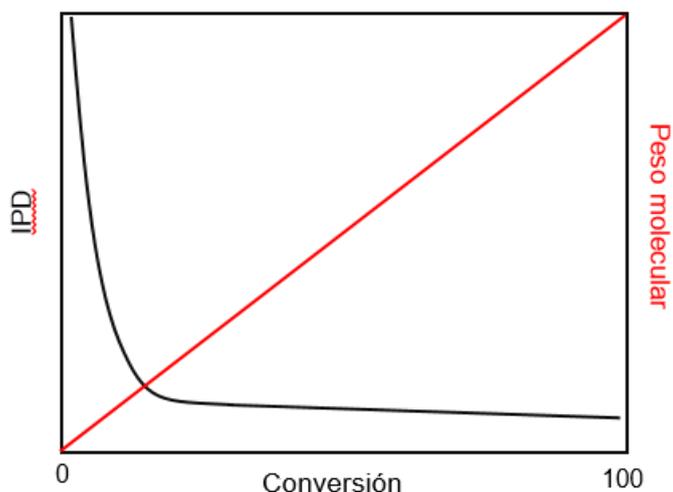
<sup>47</sup> Teodorescu, M., Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.*, **2000**, *21*, 190-194.

<sup>48</sup> a) Matyjaszewski, K., Jo, S. M., Paik, H., Shipp, D. A. *Macromolecules*, **1999**, *32*, 6431-6438; b) Matyjaszewski, K., Jo, S. M., Paik, H., Gaynor, S. G. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 6398-6400.



**Figura 9.** Distintos monómeros vinílicos polimerizados mediante ATRP.

Como para el resto de las polimerizaciones “vivas”, la cinética en la ATRP es de primer orden (o pseudo-primer orden) con respecto a la concentración de monómero, lo que necesariamente implica que la concentración de radicales ( $R^{\cdot}$ ) es constante durante el transcurso de la polimerización. En cambio, existen factores que diferencian la ATRP del resto de PRCs y que son necesarios tener en cuenta. Tal y como se puede observar en la *Figura 10*, en los procesos ATRP, una conversión elevada no conlleva un aumento de la polidispersidad pero sí que llevará asociado un descenso en la velocidad de propagación. Dicho descenso no se observa, en cambio, en los procesos secundarios de terminación de la polimerización, lo que redundará en una pérdida de los grupos funcionales terminales de las cadenas poliméricas. Es por tanto que, para la obtención de polímeros bien



**Figura 10.** Representación de la evolución del peso molecular (línea roja) y el IPD de la cadena polimérica (línea negra) con respecto a la conversión del monómero para una ATRP.

definidos y con un elevado porcentaje de funcionalidad en su extremo final, las conversiones han de ser bajas (y nunca superiores al 95%).<sup>35</sup>

### 2.1.5. Disolventes

La ATRP puede ser llevada a cabo tanto en ausencia de disolvente (“*bulk*”), cuando el polímero sea soluble en el monómero, como en presencia de él. La variedad de disolventes válidos para llevar a cabo un proceso ATRP es muy amplia. Por ejemplo, la reacción ha sido realizada en disolventes orgánicos como tolueno, anisol, difenileter, acetona, dimetilformamida y otros muchos disolventes tanto polares como no polares.<sup>35</sup> Además, la reacción también se ha podido llevar a cabo en “*disolventes verdes*” como fluidos supercríticos,<sup>49</sup> líquidos eutécticos profundos (de los que se detallará tanto su composición como sus aplicaciones más adelante)<sup>50</sup> y agua.<sup>51</sup> No obstante, el disolvente debe cumplir ciertas características como que no provoque reacciones secundarias con los radicales generados o que no altere la estructura del catalizador.<sup>35</sup>

### 2.1.6. Constantes en una ATRP

Como ya se ha mencionado anteriormente, la relación entre la constante de activación ( $k_a$ ) y desactivación ( $k_d$ ) conforma la constante de reacción ( $K_{ATRP}$ ) de tal modo que  $K_{ATRP} = k_a/k_d$ . Como se podrá imaginar, del control de esta constante depende tanto el éxito como el fracaso de una reacción ATRP; un valor elevado hará que en el medio se generen demasiados radicales provocando un aumento en los procesos de terminación, mientras que un valor demasiado pequeño acarreará tiempos de reacción excesivamente largos. Es por ello que se ha de conseguir un valor adecuado del valor de la  $K_{ATRP}$  para cada reacción a realizar, siendo necesaria la correcta combinación de cada uno de los componentes implicados explicados anteriormente (iniciador, metal, ligando, monómero y disolvente).<sup>35</sup>

También intervienen en la reacción la constante de propagación ( $k_p$ ), que define la velocidad con la que el radical ( $R^*$ ) se adiciona al monómero (este proceso ha de ser rápido

<sup>49</sup> a) Xia, J., Johnson, T., Gaynor, S. G., Matyjaszewski, K., DeSimones, J. *Macromolecules*, **1999**, 32, 4802-4805; b) Duxbury, C. J., Wang, W., de Geus, M., Heise, A., Howdle, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2384-2385.

<sup>50</sup> Maximiliano, P., Mendonça, P. V., Santos, M. R. E., Costa, J. R. C., Guliashvili, T., Serra, A. C., Coelho, J. F. J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2017**, 55, 371-381.

<sup>51</sup> a) Chmielarz, P., Park, S., Simakova, A., Matyjaszewski, K. *Polymer*, **2015**, 60, 302-307; b) Coca, S., Jasięczek, C. B., Beers, K. L., Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci. Part A.: Polym. Chem.*, **1998**, 36, 1417-1424.

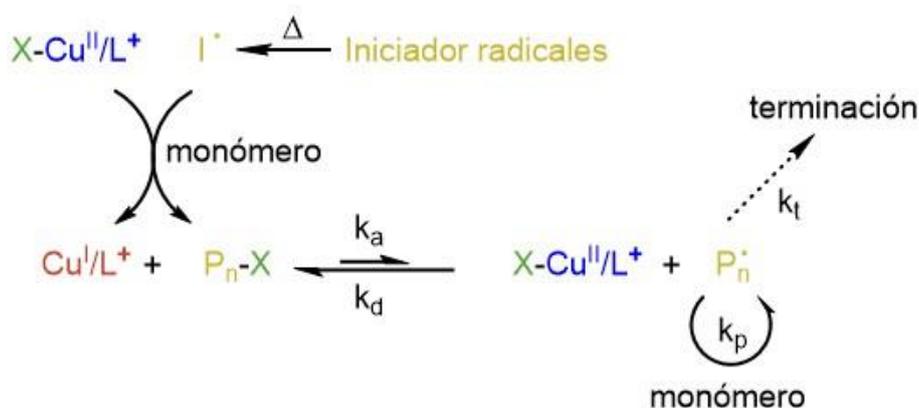
ya que el tiempo de vida del radical es muy corto) y la constante de terminación ( $k_t$ ), cuyo valor deber considerarse despreciable para una reacción debidamente controlada.

## 2.2. Tipos de ATRP

Desde su descubrimiento, el principal reto de la ATRP ha sido la síntesis de (co)polímeros con un alto control del peso molecular y bajos IPDs, utilizando para ello la mínima cantidad posible de catalizador metálico. Bajo estos parámetros, han ido surgiendo diferentes versiones de la ATRP que pretenden aportar soluciones adecuadas que optimicen cada uno de los parámetros anteriormente mencionados. En esta sección se describirán las variantes de la ATRP más importantes. Dado que la mayoría de ellas se han desarrollado en base a catalizadores de cobre, la descripción se centrará en este tipo de centros metálicos.

### 2.2.1. ATRP Inversa

Esta variante de la ATRP se basa en la sustitución de las sales de Cu(I) (inestables al aire y que requieren, por lo tanto, de procesos de desoxigenación minuciosos de los medios de reacción) por las sales de Cu(II) (estables al aire). Para ello, la ATRP Inversa utiliza un iniciador de radicales, generalmente tipo “azo” como por ejemplo el 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN), capaz descomponerse (generalmente térmicamente) en radicales ( $I^{\cdot}$ ) que dan lugar, en el propio medio de reacción, a las especies de Cu(I) (*Esquema 19*).<sup>44</sup>

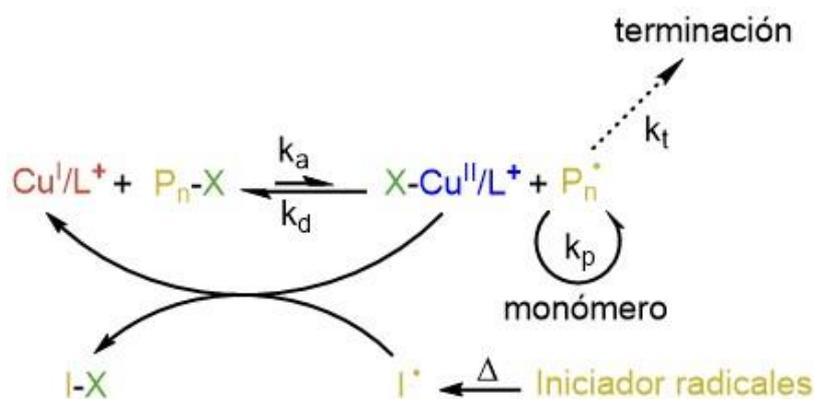


*Esquema 19. Mecanismo general de la ATRP Inversa.*

### 2.2.2. Iniciadores por Regeneración Continua del Activador (ICAR ATRP)

En esta modalidad de ATRP es el complejo  $Cu(I)/L^+$  el que es regenerado de forma lenta y constante mediante una fuente externa de radicales (generalmente AIBN) durante toda la reacción, asegurando una concentración baja de radicales en el medio y, por tanto, un

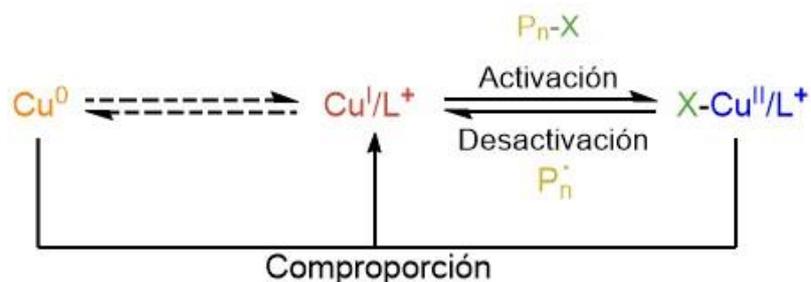
mayor control de la reacción (ver *Esquema 20*, nótese que, a diferencia de la ATRP Inversa, inicialmente se emplean especies de Cu(I) y el generador de radicales externo actúa sobre las especies Cu(II)/L<sup>+</sup> generadas durante el proceso ATRP). La regeneración de las especies Cu(I)/L<sup>+</sup> por medio del agente externo permite a la ICAR ATRP la utilización de menores cantidades de metal (del orden de las 200 ppm), mejorando así uno de los mayores inconvenientes de la ATRP.<sup>52,44</sup>



*Esquema 20. Mecanismo general de la ICAR ATRP.*

### 2.2.3. Activador Suplementario y Agente Reductor (SARA ATRP)

En la SARA ATRP, como se puede ver en el *Esquema 21*, el Cu(I) se genera mediante los procesos de comproporción del Cu(II) y el cobre elemental, Cu(0), de ahí el nombre de Agente Reductor, consiguiendo así un mayor control sobre la cantidad de X-Cu(II)/L que se forma (por culpa del ERP). Como se ha podido notar, el nombre de este tipo de reacción está formado por dos funciones; la de Activador Suplementario se debe a que el Cu(0) en presencia de un ligando también es capaz de activar haluros de alquilo.<sup>53</sup> Sin



*Esquema 21. Mecanismo general propuesto para la SARA ATRP.*

<sup>52</sup> Matyjaszewski, K., Jakubowski, W., Min, K., Tang, W., Huang, J., Braunecker, W. A., Tsarevsky, N. V. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2006**, *103*, 15309-15314.

<sup>53</sup> a) Matyjaszewski, K., Coca, S., Gaynor, S. G., Wei, M., Woodworth, B. E. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 7348-7350; b) Percec, V., Barboiu, B., ver der Sluis, M. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 4053-4056; c) van der Sluis, M., Barboiu, B., Pesa, N., Percec, V. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 9409-9412.

embargo, este proceso es lento y se asume como despreciable por lo que el activador predominante que actúa en la reacción es el Cu(I).<sup>54</sup>

#### 2.2.4. Activadores Regenerados por Transferencia de Electrones (ARGET ATRP)

Bajo ciertas condiciones experimentales, el empleo de iniciadores de radicales secundarios, como el AIBN, pueden llevar a la formación de cadenas poliméricas indeseadas por la reacción del monómero con los radicales generados por los mismos (I<sup>•</sup>). Para solventar los problemas derivados de fuentes radicalarias secundarias surge la ARGET ATRP que, con el tiempo, se ha convertido en una de las metodologías de ATRP más robustas, lo que le permite operar en un amplio rango de disolventes incluidos el agua<sup>55</sup> o disolventes sostenibles como los líquidos eutécticos profundos<sup>56</sup> e incluso, siendo tolerable a pequeñas cantidades de oxígeno en el medio de reacción.<sup>57</sup> La ARGET ATRP se basa en la regeneración del Cu(I) por reducción del Cu(II) mediante la adición de agentes reductores externos (ver *Esquema 22*).<sup>58,44</sup> Entre las especies reductoras más comúnmente empleadas se encuentra el ácido ascórbico,<sup>59</sup> azúcares como la glucosa<sup>58</sup> o el 2-etilhexanoato de estaño.<sup>60,58</sup> Además, la regeneración continua de los centros activos de Cu(I) permitió emplear sales precursoras de cobre(II), estables al aire, así como la utilización de menores cargas de catalizador (del orden de las ppm).

---

<sup>54</sup> Matyjaszewski, K., Tsarevsky, N. V., Braunecker, W. A., Dong, H., Huang, J., Jakubowski, W., Kwak, Y., Nicolay, R., Tang, W., Yoon, J. A. *Macromolecules*, **2007**, *40*, 7795-7806.

<sup>55</sup> Kaldéus, T., Telaretti Leggieri, M. R., Cobo Sánchez, C., Malmström, E. *Biomacromolecules*, **2019**, *20*, 1937-1943.

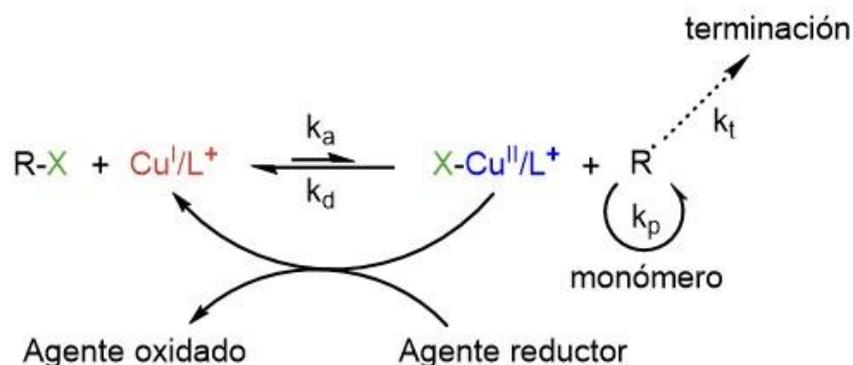
<sup>56</sup> Mota-Morales, J. D., Sánchez-Leija, R. J., Carranza, A., Pojman, J. A., del Monte, F., Luna-Bárcenas, G. *Prog. Polym. Sci.*, **2018**, *78*, 139-153.

<sup>57</sup> Matyjaszewski, K., Dong, H., Jakubowski, W., Pietrasik, J., Kusumo, A. *Langmuir*, **2007**, *23*, 4528-4531.

<sup>58</sup> Jakubowski, W., Min, K., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 39-45.

<sup>59</sup> Min, K., Gao, H., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2007**, *40*, 1789-1791.

<sup>60</sup> Kaldéus, T., Telaretti Leggieri, M. R., Cobo Sánchez, C., Malmström, E. *Biomacromolecules*, **2019**, *20*, 1937-1943.



*Esquema 22. Mecanismo general para laARGET ATRP.*

### 2.2.5. Otros tipos de ATRP

Además de las metodologías descritas anteriormente, existen otros tipos de ATRP, menos desarrollados y menos frecuentes, que se diferencian de la metodología seguida para la generación de las especies activas de Cu(I) en el medio de reacción. Así, se pueden encontrar: *i*) la electro ATRP (eATRP) en donde la generación de las especies catalíticamente activas se produce electroquímicamente (voltamperometría cíclica);<sup>44</sup> *ii*) la ATRP inducida por microondas (mecanoATRP) en donde la adición de nanopartículas de un material piezoeléctrico son las responsables de generar el Cu(I);<sup>44</sup> y *iii*) la ATRP fotoquímica (photoATRP), en donde la radiación UV-Vis es empleada para generar las especies activas de Cu(I).<sup>44</sup>

El segundo objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es el estudio de la auto-organización de los copolifosfacenos de bloques sintetizados tanto en películas finas como en disolventes selectivos a uno de los bloques. Por ello, en el siguiente apartado se describirá con cierto detalle los mecanismos que rigen la auto-organización de copolímeros de bloque.

### 3. Auto-organización de copolímeros de bloque

El concepto *química supramolecular* fue acuñado por primera vez por el profesor Jean-Marie Lehn<sup>61</sup> que, seguido a su vez por las investigaciones del Prof. Donald James Cram y el Prof. Fritz Vögtle,<sup>62</sup> sentaron las bases de la auto-organización molecular. Estos procesos se pueden definir como la formación espontánea de especies supramoleculares a partir de sus componentes.<sup>63</sup>

En el año 1992, el Prof. Ozin llevó el concepto de supramolecularidad a nuevo nivel, el nanométrico. Ozin describió la formación de materiales nanoestructurados a partir de bloques de construcción (macro)moleculares, donde la interacción entre los componentes controla tanto la geometría como el tamaño del material sintetizado. A los distintos mecanismos que explican la formación de las nanoestructuras los englobó en el término auto-organización (self-assembly en inglés).<sup>64</sup> Estos procesos están regidos por interacciones débiles (no covalentes) entre los distintos bloques de construcción que forman dichas entidades como pueden ser las fuerzas de Van der Waals, los enlaces de hidrógeno o las interacciones del tipo  $\pi$ -stacking.<sup>65,63</sup> Químicamente, se puede aplicar toda la potencia de la química sintética sobre los bloques de construcción de tal forma que se pueden llegar a “dirigir” los procesos de auto-organización empleando los grupos funcionales adecuados y situándolos en la disposición idónea dentro del bloque de construcción. Surgió así un nuevo campo de estudio conocido como Nanoquímica.<sup>66</sup>

Hasta el inicio del trabajo del profesor Ozin en esta área, los métodos clásicos de obtención de materiales nanoestructurados consistían en la utilización de técnicas litográficas comunes. En ellas, la superficie de un material sólido se “cincelaba” mediante medios físicos (haces de electrones principalmente) hasta la obtención del material nanoestructurado con el tamaño deseado (aproximación “*top-down*”, a la izquierda en la *Figura 11*). En cambio, la auto-organización abrió un nuevo camino a la creación de

<sup>61</sup> a) Lehn, J. M. *Science*, **1985**, 227, 849-856; b) Lehn, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27, 89-112.

<sup>62</sup> a) Cram, D. J. *Container Molecules and Their Guest (Monographs in Supramolecular Chemistry)*, RSC, Cambridge, Reino Unido, **1997**; b) Vögtle, F. *Supramolecular Chemistry*, Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra, **1991**.

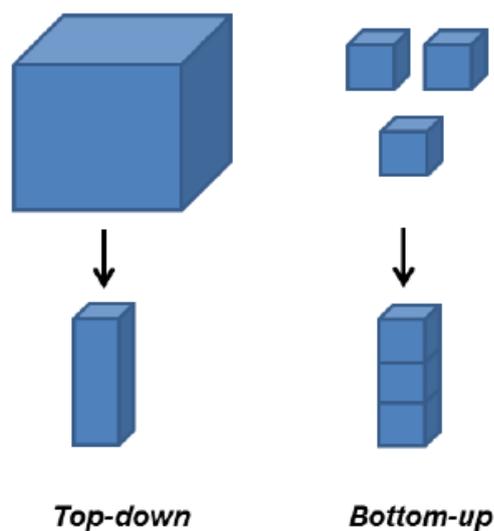
<sup>63</sup> Atkinson, I. M., Lindoy, L. F., *Self-Assembly in Supramolecular Systems*, (Ed.: Stoddart, J. F.), RSC, Los Angeles, California, **2000**.

<sup>64</sup> Ozin, G. A. *Adv. Mater.*, **1992**, 4, 612-649.

<sup>65</sup> Lehn, J. M. *Science*, **2002**, 295, 2400-2405.

<sup>66</sup> Ozin, G. A., Arsenault, A. C., Cademartiri, L., *Nanochemistry: A Chemical Approach to Nanomaterials (2<sup>nd</sup> Edition)*, RSC, Cambridge, Reino Unido, **2009**.

materiales con diseños y formas controladas en donde el ensamblaje de unidades más pequeñas (moleculares) da lugar a una estructura mayor (aproximación “*bottom-up*”, a la derecha en la *Figura 11*). En este último sentido, los copolímeros de bloque se posicionaron en un lugar preferente debido a dos características principales: la estabilidad y la durabilidad en el tiempo de los nanoagregados que forman.<sup>67</sup>



**Figura 11.** Representación de las distintas aproximaciones para la obtención de materiales nanométricos “*top-down*” a la izquierda y “*bottom-up*” a la derecha.

En los copolímeros de bloque, la auto-organización es el resultado del balance de las fuerzas atractivas y las repulsivas que cada uno de los bloques establece con él mismo, con los demás y con su entorno (disolvente y aditivos). Si suponemos un copolímero ideal en el que el balance de fuerzas anteriormente descrito sea igual a cero, los dos bloques serán totalmente miscibles y, por tanto, el material obtenido será isotrópico. En cambio, si los dos bloques son inmiscibles, el balance de fuerzas será distinto de cero por lo que estos tenderán a separarse en dominios (o fases) que maximicen las fuerzas atractivas y minimicen las repulsivas. Sin embargo, al estar los segmentos unidos entre sí por enlaces fuertes (normalmente covalentes), la separación de estos dominios está limitada al tamaño de las cadenas poliméricas (tamaños de nanómetros). Dependiendo de la longitud y las interacciones entre cada uno de los bloques, los copolímeros de bloque pueden dar lugar a diversas nanoestructuras difícilmente accesibles por otros métodos. Existen dos tipos

<sup>67</sup> Mai, Y., Eisenberg, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 5969-5985.

de auto-organización para copolímeros de bloque: en estado sólido (películas finas) o en disolución.

### 3.1. Auto-organización de copolímeros de bloque en estado sólido (películas finas)

La auto-organización de copolímeros de dos bloques lineales ha sido objeto de numerosos estudios tanto teóricos como experimentales.<sup>68,67</sup> En ellos, los modelos termodinámicos de mezclas de polímeros desarrollados por Paul Flory y Maurice Huggins se han aplicado a la mezcla de los segmentos que componen un copolímero de bloques.<sup>69</sup> Dos polímeros son compatibles o miscibles si la variación de energía libre de interacción o mezclado es favorable ( $\Delta G_m < 0$ ). Este proceso lleva asociado, en la mayoría de los casos, una variación de entalpía positiva ( $\Delta H_m > 0$ ) y una variación de entropía de mezclado ( $\Delta S_m$ ) muy pequeña por unidad de volumen. Por lo tanto, pequeñas diferencias químicas o estructurales entre los dos bloques son suficientes para que la mezcla de ambos sea desfavorable ( $\Delta G_m > 0$ ) y se produzca una separación de fases.

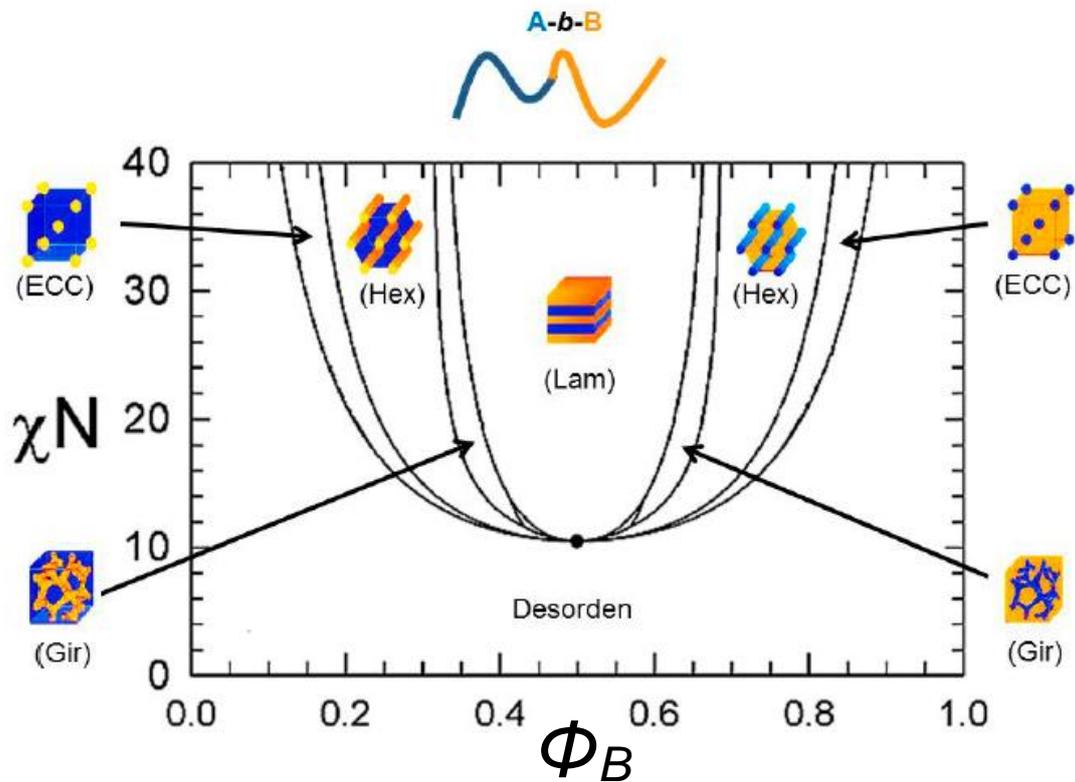
Para un polímero dado A-*b*-B, el grado de separación de fases viene determinado por el producto de segregación  $\chi_{A-B}N$ , donde  $\chi_{A-B}$  es un parámetro adimensional que resulta del balance de las interacciones atractivas y repulsivas entre los bloques A y B (se determina experimentalmente para cada CPB) y  $N$  es el grado de polimerización total ( $N = N_A + N_B$ ). Según su valor, se pueden distinguir tres situaciones: i) segregación débil, cuando  $\chi N \leq 10$ ; ii) segregación intermedia, para  $10 < \chi N \leq 50$  y iii) segregación fuerte, cuando  $\chi N \rightarrow \infty$  (generalmente  $N \geq 100$ ). En estos últimos dos casos, la situación de desorden (entrópicamente favorable) se ve desfavorecida frente a una situación ordenada donde el contacto entre A y B esté minimizado, es decir, se produce una segregación de A y B en distintas fases o dominios. La morfología de estas fases segregadas de A y B no siempre es la misma y viene determinada por las fracciones en volumen de ambos bloques ( $\Phi_A$  y  $\Phi_B$ ). De esta forma, se pueden construir diagramas de fases que representen las distintas morfologías teóricas resultantes de la auto-organización de A-*b*-B en función de la fracción en volumen de uno de los bloques y  $\chi N$  (Figura 12). Para el copolímero supuesto A-*b*-B, se pueden predecir cuatro morfologías en el equilibrio donde el bloque minoritario

<sup>68</sup> Hamley, I. W. *The Physics of Block Copolymers*, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, **1988**.

<sup>69</sup> Flory, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, Nueva York, **1953**.

(con menos  $\Phi$ ) formará esferas en el empaquetamiento cúbico centrado en el cuerpo (EEC), empaquetamientos hexagonales de cilindros (Hex), giroides bicontinuos (Gir) o estructuras laminares (Lam), dentro de la matriz formada por el bloque mayoritario.

Del análisis de los diagramas de fases resulta evidente que, para obtener morfologías bien definidas, es necesario emplear copolímeros de bloque con bajos valores de los IPD ya que si la muestra presenta valores elevados, el material formado será la suma varias morfologías distintas de las representadas en la tabla durante los procesos de auto-organización.



**Figura 12.** Diagrama de fases teórico que predice las morfologías accesibles mediante procesos de auto-organización de un copolímero de dos bloques lineal A-b-B en estado sólido (películas finas) en función de la fracción de volumen de uno de los bloques y el producto  $\chi N$ .

### 3.2. Auto-organización de copolímeros de bloque en un disolvente selectivo a uno de los bloques (disolución)

Cuando los procesos de auto-organización se llevan a cabo en un disolvente selectivo para uno de los bloques, llevará a la producción de micelas en la propia disolución.<sup>70,67</sup> En estas micelas el bloque no soluble se encontrará agregado formando el núcleo (o *core*) mientras que la parte soluble lo rodeará formando la corona, quedando expuesta al disolvente y estabilizando así la estructura y morfología de la micela.

La morfología y el tamaño de las micelas vendrá determinado por el balance energético de tres efectos: *i*) la repulsión estérica entre las cadenas confinadas en el núcleo; *ii*) las fuerzas de interacción entre los bloques que forman la corona y *iii*) la energía superficial en la interfase entre el disolvente y el núcleo de la micela. La variación de estos parámetros mediante la modificación de las características macromoleculares del copolímero de bloque (composición química, arquitectura de los bloques, longitudes relativas de los bloques, etc.) y de las condiciones experimentales en las que se llevan a cabo los procesos de auto-organización (concentración, temperatura, disolvente, aditivos, etc.) permite obtener micelas con morfologías muy diversas que van desde las más

---

<sup>70</sup> a) Hamley, I. W. *Block Copolymers in Solution: Fundamentals and Applications*, Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra, **2005**; b) Riess, G. *Prog. Polym. Sci.*, **2003**, *28*, 1107-1170; c) Gohy, J. F. *Adv. Polym. Sci.*, **2005**, *190*, 65-136; d) Tritschler, U., Pearce, S., Gwyther, J., Whittell, G. R., Manners, I. *Macromolecules*, **2017**, *50*, 3439-3463; e) Blanazs, A., Armes, S. P., Ryan, A. J. *Macromol. Rapid Commun.*, **2009**, *30*, 267-277.

comunes como las esféricas<sup>71</sup> o cilíndricas,<sup>72</sup> hasta morfologías más exóticas como toroides,<sup>73</sup> micelas bicontinuas,<sup>74</sup> nanoagregados de tipo-Janus,<sup>75</sup> o nanohélices.<sup>76</sup>

Aunque se han desarrollado numerosas teorías para describir el comportamiento de los CPB en disolución y su dependencia con los tres parámetros anteriormente mencionados,<sup>70</sup> ninguna de ellas es general debido al elevado número de variables implicadas.<sup>77</sup> Por tanto, el nivel de comprensión de la auto-organización de CPB en disolución sigue siendo en la actualidad mucha más limitado que en estado sólido.

---

<sup>71</sup> a) Hamley, I. W. *Block Copolymers in Solution: Fundamentals and Applications*, Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra, **2005**; b) Riess, G. *Prog. Polym. Sci.*, **2003**, *28*, 1107-1170; c) Gohy, J. F. *Adv. Polym. Sci.*, **2005**, *190*, 65-136; d) Tritschler, U., Pearce, S., Gwyther, J., Whittell, G. R., Manners, I. *Macromolecules*, **2017**, *50*, 3439-3463; e) Blanazs, A., Armes, S. P., Ryan, A. J. *Macromol. Rapid Commun.*, **2009**, *30*, 267-277.

<sup>72</sup> a) Spatz, J. P., Mößner, S., Möller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1510-1512; b) Liu, G., Ding, J., Qiao, L., Guo, A., Dymov, B. P., Gleeson, J. T., Hashimoto, T., Saijo, K. *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2740-2749; c) Korczagin, I., Hempenius, M. A., Fokkink, R. G., Cohen Stuart, M. A., Al-Hussein, M., Bomans, P. H. H., Frederik, P. M., Vancso, G. J. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 2306-2315; d) Wang, X., Guerin, G., Wang, H., Wang, Y., Manners, I., Winnik, M. A. *Science*, **2007**, *317*, 644-647; e) Rugar, P. A., Chabanne, L., Winnik, M. A., Manners, I. *Science*, **2012**, *331*, 559-562.

<sup>73</sup> a) Pochan, D. J., Chen, Z., Cui, H., Hales, K., Qi, K., Wooley, K. L. *Science*, **2004**, *306*, 94-97; b) Huang, H., Chung, B., Jung, J., Park, H. W., Chang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4594-4597; c) Zhu, J., Liao, Y., Jiang, W. *Langmuir*, **2004**, *20*, 3809-3812.

<sup>74</sup> a) Li, Z., Kesselman, E., Talmon, Y., Hillmyer, M. A., Lodge, T. P. *Science*, **2004**, *306*, 98-101; b) Kubowicz, S., Baussard, J. F., Lutz, J. F., Thünemann, A. F., von Berlepsch, H., Laschewsky, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5262-5265; c) von Berlepsch, H., Böttcher, C., Skrabania, K., Laschewsky, A. *Chem. Commun.*, **2009**, *17*, 2290-2292; d) Liu, C., Hillmyer, M. A., Lodge, T. P. *Langmuir*, **2009**, *25*, 13718-13725

<sup>75</sup> a) Walther, A., Drechsler, M., Rosenfeldt, S., Harnau, L., Ballauff, M., Abetz, V., Müller, A. H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4720-4728; b) Voets, I. K., de Waard, P., Frederik, P. M., Bomans, P. H. H., Schmalz, H., Walther, A., King, S. M. Leermakers, F. A. M., Cohen Stuart, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 66736676.

<sup>76</sup> a) Cornelissen, J. J. L. M., Fischer, M., Sommerdijk, N. A. J. M., Nolte, R. J. M. *Science*, **1998**, *280*, 1427-1430; b) Ho, R. M., Chiang, Y. W., Chen, C. K., Wang, H. W., Hasegawa, H., Akasaka, S., Thomas, E. L., Burger, C., Hsiao, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18533-18542; c) Ho, R. M., Li, M. C., Lin, S. C., Wang, H. F., Lee, Y. D., Hasegawa, H., Thomas, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 10974-10986; d) Dupont, J., Liu, G., Niihara, K. I., Kimoto, R., Jinnai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6144-6147; e) Sommerdijk, N. A. J. M., Holder, S. J., Hiorns, R. C., Jones, R. G., Nolte, R. J. M. *Macromolecules*, **2000**, 338289-8294.

<sup>77</sup> a) Noolandi, J., Hong, K. M. *Macromolecules*, **1983**, *16*, 1443-1448; b) Linse, P., Malmsten, M. *Macromolecules*, **1992**, *25*, 5434-5439; c) Liaw, C. Y., Henderson, K. J., Burghardt, W. R., Wang, J., Shull, K. R. *Macromolecules*, **2015**, *48*, 173-183.



# **O**jetivos



La auto-organización de copolímeros de bloques lineales para generar nanoestructuras de tamaño y forma controlada es uno de los campos de la química que ha experimentado un mayor desarrollo en los últimos 15 años. Nuestro grupo de investigación lleva más de 10 años desarrollando la química de los copolifosfacenos de bloques para estudiar sus procesos de auto-organización. Tomando como punto de partida alguno de los trabajos anteriores del grupo en este campo, la auto-organización de copolímeros de bloque del tipo polifosfaceno-*b*-poliestireno, donde el polifosfaceno es un poli[(bis-trifluoroetoxi) fosfaceno] (PTFEP) cristalino, ha proporcionado resultados sorprendentes permitiendo obtener, de forma sencilla y directa, nanomorfologías muy exóticas como son las micelas bicontínuas y los toroides. Teniendo en cuenta que los métodos de síntesis de este tipo de copolímeros presentan serias limitaciones que impiden controlar el rango de relaciones de bloque, al principio del presente trabajo de investigación se plantearon los siguientes Objetivos Generales.:

1. Diseñar una ruta de síntesis eficiente y general que permita acceder a los copolímeros polifosfaceno-*b*-poliestireno (polifosfaceno = PTFEP; PTFEP-*b*-PS) con total control sobre los pesos moleculares de cada bloque y bajos índices de polidispersidad. Para ello nos planteamos, dada su gran versatilidad y tolerancia a la presencia de funcionalidades químicas, utilizar polimerizaciones radicalarias controladas de tipo ATRP catalizadas por compuestos de Cu. Una vez optimizada la reacción de ATRP para PTFEP-*b*-PS, se estudiará su extensión a otros bloques orgánicos como el poli(metil metacrilato) (PMMA), el cual se ha descrito como uno de los polímeros más accesible por mecanismos radicalarios.

2. Estudiar la capacidad de los copolímeros PTFEP-*b*-PS y PTFEP-*b*-PMMA de promover procesos de auto-organización inducida por cristalización (“*crystallization-driven self-assembly*”) en disolución. En este aspecto, se intentarán entender los procesos de transformación morfológica inducida por las diferencias de concentración de los copolímeros PTFEP-*b*-PS en disolución, proponiendo mecanismos que expliquen dichos procesos dinámicos.

No siendo ajenos a las actuales corrientes económicas, sociales y políticas que promueven sistemas de producción más sostenibles que buscan aumentar el bienestar social promoviendo un consumo responsable y respetuoso con el medio ambiente, nos planteamos, en base a los resultados de los Objetivos 1 y 2, desarrollar metodologías de síntesis de polímeros de interés bajo las premisas de la conocida como “*Química Verde*”.

De esta forma, y constatando que existen en la actualidad muy pocos ejemplos de polimerizaciones radicalarias controladas de tipo ATRP en disolventes sostenibles, nos planteamos como tercer objetivo de este trabajo de investigación:

3. Desarrollar metodologías sintéticas eficientes, catalíticas y en medios de reacción sostenibles como son los Líquidos Eutécticos Profundos (*DESs*, “Deep Eutectic Solvents”) que den accesos a dos de los tipos de polímeros más utilizados a nivel práctico, el PMMA y las poliolefinas.

# Capítulo 1



## Capítulo 1. Síntesis de copolifosfacenos de bloques mediante polimerizaciones radicalarias controladas

### 1. Introducción

Las características generales más destacadas de las polimerizaciones radicalarias controladas (ATRP, RAFT, PMN), junto con las metodologías de síntesis más importantes que conducen a la preparación de copolifosfacenos de bloques, se han descrito previamente en la Introducción General de la presente memoria. Así, la introducción del actual capítulo se centrará en las metodologías sintéticas que dan acceso, de forma eficiente y controlada, a copolifosfacenos de bloques mediante polimerizaciones radicalarias controladas.

En el año 2012 el grupo del Prof. Allcock utilizó por primera vez polimerizaciones radicalarias controladas (PRCs) para la síntesis de copolifosfacenos con distinto tipo de geometría macromolecular. De este modo, y haciendo uso de reacciones de tipo ATRP, se sintetizaron copolímeros con geometría de estrella a partir de un núcleo central de ciclotrifosfaceno,<sup>1</sup> copolímeros de injerto<sup>1,2</sup> y copolifosfacenos lineales de dos bloques.<sup>3</sup>

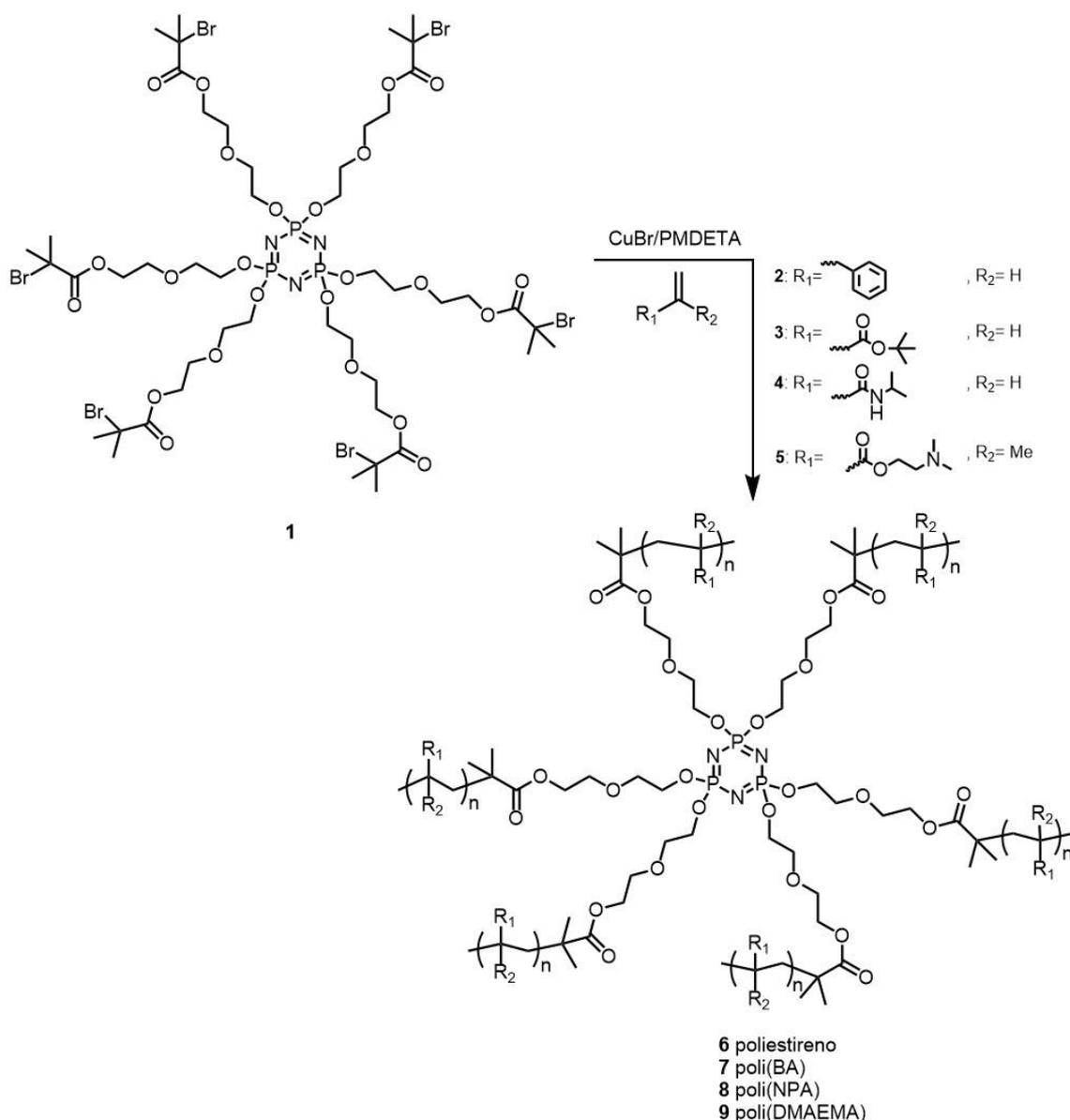
#### 1.1. Copolímeros en estrella a partir de núcleos centrales de ciclotrifosfaceno

Los polímeros con geometría de estrella fueron sintetizados utilizando como núcleo central el ciclotrifosfaceno funcionalizado (**1**) con 6 grupos iniciadores de la ATRP derivados de  $\alpha$ -bromoésteres terciarios (ver *Esquema 1*). Los monómeros elegidos fueron el estireno (**2**),<sup>1</sup> el terc-butil acrilato (t-BA, **3**),<sup>1</sup> la *N*-isopropilacrilamida (NPA, **4**)<sup>1</sup> y el 2-(dimetilamino)etil metacrilato (DMAEMA, **5**).<sup>2</sup> Dichos monómeros se emplearon en una relación molar de 1200:1 con respecto a los centros iniciadores y las reacciones ATRP se llevaron a cabo en ausencia de disolvente (“*bulk*”). En estas polimerizaciones se empleó CuBr como catalizador y *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietilentríamina (PMDETA) como ligando. Bajo las condiciones descritas, se sintetizaron poliestirenos (**6**), poli(terc-butil acrilato)s (**7**), poli(isopropilacrilamida)s (**8**) y poli[2-(dimetilamino)etil metacrilato]s (**9**) bien definidos (IPD  $\approx$  1,1-1,3) con geometrías de estrella de 6 puntas.

<sup>1</sup> Liu, X., Tian, Z., Chen, C., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 1417-1426.

<sup>2</sup> Liu, X., Zang, H., Tian, Z., Sen, A., Allcock, H. R. *Polym. Chem.*, **2012**, *3*, 2082-2091.

<sup>3</sup> Tian, Z., Xiao, L., Chen, C., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 2502-2508.

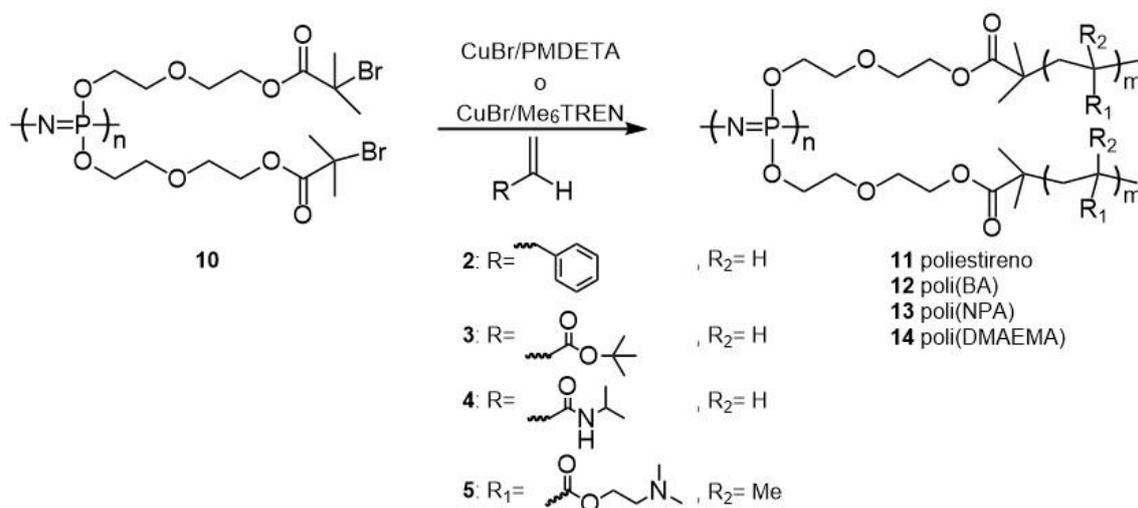


**Esquema 1.** Síntesis de los polímeros en forma de estrella **6**, **7**, **8** y **9** mediante una reacción ATRP sobre un iniciador de ciclotrifosfaceno funcionalizado.

## 1.2. Síntesis de copolifosfacenos de injerto

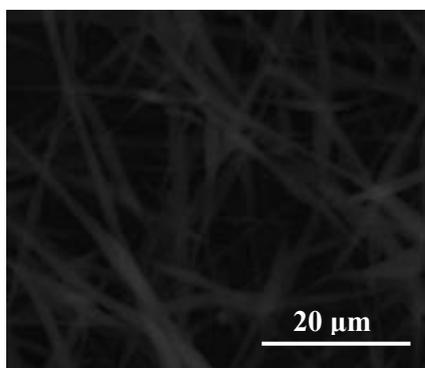
El mismo grupo de investigación publicó una aproximación similar a la anteriormente descrita para polímeros en estrella para sintetizar copolifosfacenos híbridos de injerto mediante ATRP. Así, utilizando un polifosfaceno lineal funcionalizado (**10**) con grupos capaces de iniciar polimerizaciones ATRP ( $\alpha$ -bromoésteres terciarios, ver *Esquema 2*), se sintetizaron copolifosfacenos de injerto con cadenas laterales de poliestireno (**11**),<sup>1</sup> poli(terc-butil acrilato) (**12**),<sup>1</sup> poli(isopropilacrilamida) (**13**)<sup>1</sup> y poli[2-(dimetilamino)etil metacrilato] (**14**).<sup>2</sup> Las condiciones experimentales utilizadas para la polimerización del estireno, el terc-butil acrilato y el 2-(dimetilamino)etil metacrilato fueron similares a las descritas para el caso de los copolímeros en estrella (ausencia de disolvente y

CuBr/PMDETA). Sin embargo, la polimerización de estos monómeros no pudo llevarse a cabo de forma controlada, obteniéndose, en ambos casos, valores experimentales de los pesos moleculares muy discordantes con respecto de los teóricos esperados además de índices de polidispersidad elevados ( $IPD \approx 1,4$ ). Sin embargo, las condiciones experimentales utilizadas para realizar la polimerización de la *N*-isopropilacrilamida (**4**) fueron sustancialmente diferentes a las descritas anteriormente. Se empleó metanol/DMF (1:0,7) como medio de reacción y CuBr/tris[2-(dimetilamino)etil] amina (Me<sub>6</sub>TREN) como catalizador metálico y ligando. Bajo estas condiciones, la conversión alcanzada fue muy baja (5,2%) y, de nuevo, la polimerización del monómero no pudo llevarse a cabo de forma controlada ( $IPD = 1,8$ ).



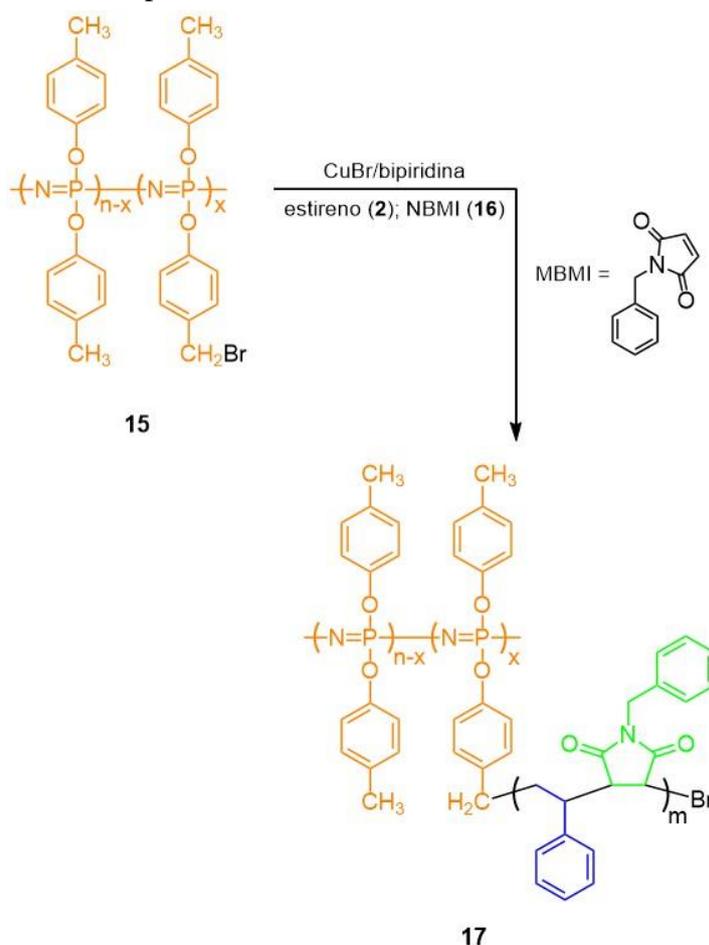
**Esquema 2.** Síntesis de los copolímeros de injerto **11**, **12**, **13** y **14** mediante una reacción ATRP sobre un macroiniciador fosfacénico.

Además, la cuaternización del copolímero **14** mediante la adición de yoduros de alquilo permitió la formación de fibras mediante procesos de electrospinning como las que se pueden ver en la *Figura 1*.



**Figura 1.** Fibras formadas por electrospinning del copolímero **14** (la barra se corresponde con 20μm).

Hasta donde llega nuestro conocimiento, solo se recoge un trabajo más en la bibliografía en donde se emplee un polifosfaceno como macroiniciador en la formación de un copolímero de injerto mediante una reacción radicalaria controlada. Como se puede ver en el *Esquema 3*, se realizó una polimerización al azar (“*random*”) mediante la adición simultánea de los monómeros estireno (**2**) y *N*-bencilmaleimida (NBMI, **16**) sobre un polifosfaceno con un 8% de centros iniciadores de la ATRP (**15**). Esta fue llevada a cabo en dioxano como disolvente y empleando CuBr como catalizador y 2,2'-bipiridina como ligando obteniéndose el copolímero **17** con un IPD de 1,3.

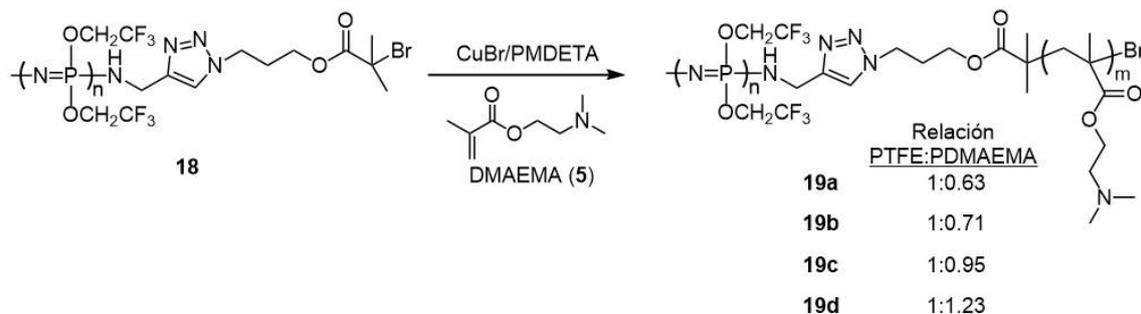


*Esquema 3.* Síntesis del copolímero **17** mediante una polimerización ATRP de los monómeros **2** y **16**.

### 1.3. Síntesis de copolifosfacenos lineales de dos bloques

Allcock y colaboradores también abordaron la síntesis de copolímeros de bloque mediante reacciones ATRP.<sup>3</sup> Para ello, a partir de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] (PTFEP, **18**, ver *Esquema 4*) funcionalizado en uno de sus extremos (polifosfaceno telequérico) con el mismo iniciador de ATRP anteriormente descrito para los polímeros de estrella y los copolímeros de injerto. Así, la adición de 2-(dimetilamino)etil metacrilato (DMAEMA, **5**) en presencia de CuBr/PMDETA y usando tetrahidrofurano como

disolvente, dio lugar a la formación del copolímero de dos bloques PTFEP-*b*-PDMAEMA que, además, se pudo preparar en distintas relaciones de bloques (**19a-d**) y bajas polidispersidades (IPD < 1.3).



**Esquema 4.** Síntesis de los copolímeros de bloque **19a-d** mediante una reacción ATRP sobre el polifosfaceno telequérico **18**.

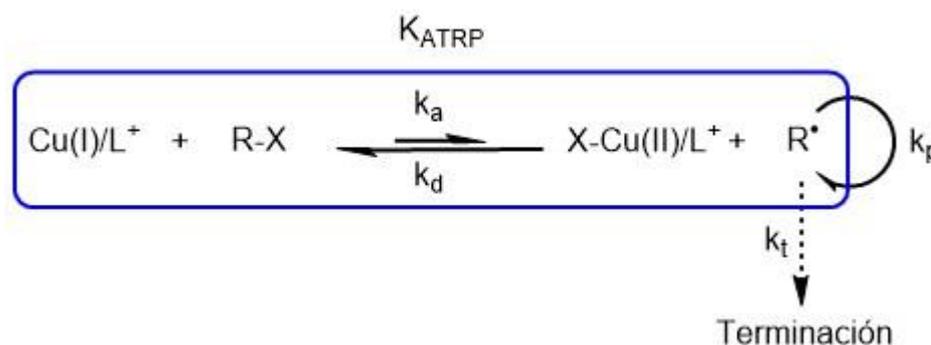
Aunque la metodología propuesta por los autores origina copolifosfacenos de dos bloques con bajos valores del índice de polidispersidad, la metodología descrita parece plantear problemas a la hora de sintetizar bloques de alto peso molecular mediante ATRP. Además, en el trabajo publicado únicamente se polimeriza DMAEMA, quedando en cuestión la extensión de esta metodología a otros monómeros polimerizables por ATRP como el estireno o el metil metacrilato.

Con estos antecedentes, al comienzo de la presente Tesis Doctoral nos planteamos buscar rutas de síntesis eficientes que permitan la preparación de copolifosfacenos de dos bloques lineales con cadenas de poliestireno o poli(metil metacrilato) mediante reacciones ATRP. Por ello, en las siguientes secciones de esta introducción se describirán las principales rutas de síntesis descritas en la bibliografía que permiten la preparación de copolímeros lineales de dos bloques que contengan un segmento de poliestireno o poli(metil metacrilato).

#### 1.4. Síntesis de copolímeros de bloque con un bloque de poliestireno basadas en mecanismos ATRP

La polimerización de estireno mediante metodologías ATRP presenta una mayor problemática que la de acrilatos y metacrilatos. Este hecho se explica principalmente en base a los bajos valores que se encuentran para la constante de propagación ( $k_p$ ) del

estireno en comparación con la de los otros monómeros anteriormente mencionados.<sup>4,5</sup> Atendiendo al proceso de ATRP descrito en el *Esquema 5*, si bien factores como la naturaleza del iniciador (R-X), la presencia de ligandos (L) que aumenten la actividad del catalizador y la elección del disolvente pueden lograr aumentar la constante de equilibrio ( $K_{\text{ATRP}}$ ), en el caso concreto del estireno, cuyos valores de  $k_p$  son muy bajos, los procesos de terminación ( $k_t$ ) se verían favorecidos al encontrarse el radical activo demasiado tiempo en el medio de reacción, obteniéndose, por lo tanto, polímeros con altos índices de polidispersidad.<sup>5</sup>



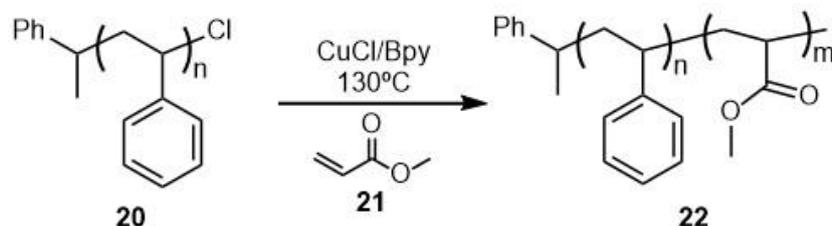
**Esquema 5.** Equilibrio general de la ATRP en donde se pueden ver las constantes de activación y desactivación ( $k_a$  y  $k_d$ , respectivamente), la constante de la ATRP ( $K_{\text{ATRP}}$ ) y las constantes de propagación ( $k_p$ ) y terminación ( $k_t$ ).

Este hecho pone de manifiesto que la elección de las condiciones experimentales para la polimerización del estireno es crítica, siendo necesaria una correcta y cuidadosa selección de la combinación de iniciador, catalizador y disolvente para cada una de las reacciones ATRP. Es por ello que los ejemplos que recoge la bibliografía de copoliésterenos de bloques sintetizados por ATRP es, precisamente, el bloque no estirénico el que se polimeriza mediante ATRP a partir de poliestirenos telequéricos que incorporan un iniciador adecuado en uno de sus extremos de la cadena. Siguiendo esta metodología, se han descrito copolímeros de bloque que combinan cadenas de poliestireno con una gran variedad de polímeros de naturaleza orgánica. Los primeros ejemplos datan del año 1995,

<sup>4</sup> Estudio sobre la constante de propagación del estireno: a) Buback, M., Gilbert, R. G., Hutchinson, R. A., Klumperman, B., Kuchta, F. D., Manders, B. G., O'Driscoll, K. F., Russell, G. T., Schweer, J. *Macromol. Chem. Phys.*, **1995**, 196, 3267-3280; estudio sobre la constante de propagación del metil metacrilato: b) Beuermann, S., Buback, M., Davis, T. P., Gilbert, R. G., Hutchinson, R. A., Olaj, O. F., Russell, G. T., Schweer, J., van Herk, A. M. *Macromol. Chem. Phys.*, **1997**, 198, 1545-1560.

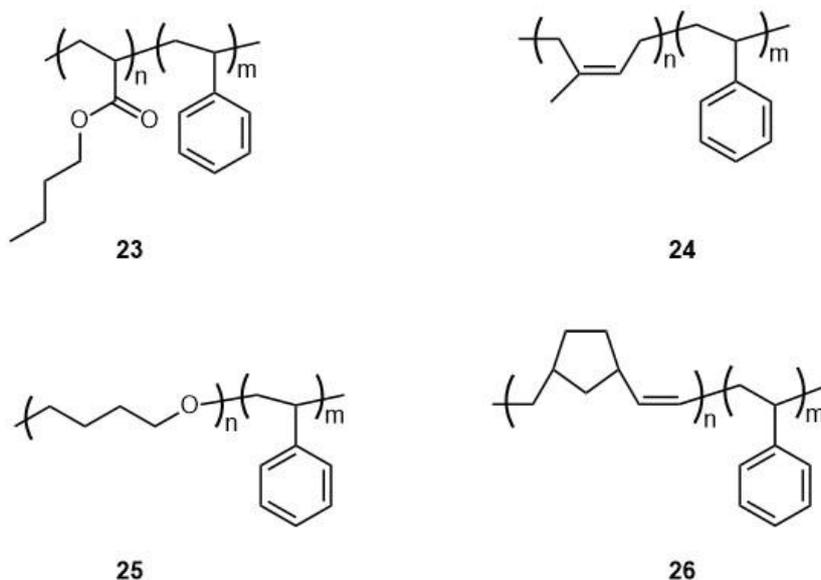
<sup>5</sup> Ribelli, T. G., Lorandi, F., Fantin, M., Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.*, **2019**, 40, 1800616-1800659.

cuando se describió la síntesis de copolímeros de dos bloques poliestireno-*b*-poli(metil acrilato) (**22**) a partir del poliestireno telequérico **20** (Esquema 6).<sup>6</sup>



**Esquema 6.** Síntesis del copolímero poliestireno-*b*-poli(metil acrilato) (**22**) mediante una reacción ATRP sobre un macroiniciador de poliestireno telequérico (**20**).

Tras este primer trabajo, y usando metodologías similares, las cadenas de poliestireno fueron combinadas con distintos bloques orgánicos como poli(butil acrilato) (**23**),<sup>7a</sup> poli(isopreno) (**24**),<sup>7b</sup> poli(THF) (**25**)<sup>7c</sup> o polinorborneno (**26**)<sup>7d</sup> (ver Figura 2).



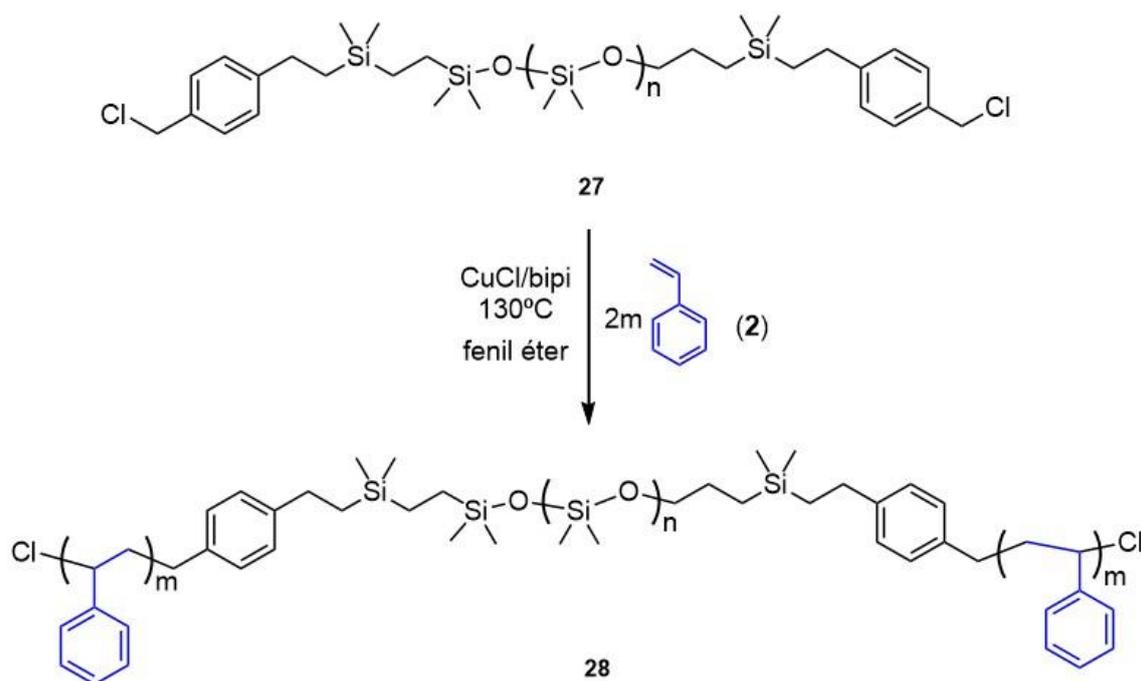
**Figura 2.** Ejemplos de copolímeros de lineales de bloque orgánicos cuyo segmento de estireno ha sido formado a través de una reacción ATRP: polibutilacrilato-*b*-poliestireno (**23**); poli(isopreno)-*b*-poliestireno (**24**); politetrahidrofurano-*b*-poliestireno (**25**); polinorborneno-*b*-poliestireno (**26**).

Los ejemplos de copoliestirenos de bloque de naturaleza inorgánica son aún más escasos. Se pueden destacar en esta introducción dos ejemplos, uno con bloques de polisiloxano

<sup>6</sup> Wang, J. S., Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5614-5615.

<sup>7</sup> a) Cassebras, M., Pascual, S., Polton, A., Tardi, M., Vairon, J. P. *Macromol. Rapid Comm.*, **1999**, *20*, 261-264; b) Tong, J. D., Ni, S., Winnik, M. A. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 1482-1486; c) Kajiwara, A., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 3489-3493; d) Coca, S., Paik, H. J., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 6513-6516.

(PDMSO)<sup>8</sup> y otro con cadenas de poliferrocenilsilano (PFS).<sup>9</sup> En el año 1998 el grupo del Prof. Matyjaszewski publicó la síntesis de copolímeros lineales de tres bloques poliestireno-*b*-polisiloxano-*b*-poliestireno (ver *Esquema 7*).<sup>8</sup> Es aquí donde se encuentra el único precedente bibliográfico que describe la polimerización directa de estireno por ATRP a partir de un macroiniciador, en este caso un polisiloxano funcionalizado en ambos extremos de la cadena polimérica con iniciadores de la reacción ATRP (**27**, *Esquema 7*). La polimerización de estireno se llevó a cabo en fenil éter a 130°C y en presencia del sistema CuCl/2,2'-bipiridina como catalizador. La polimerización de estireno, bajo estas condiciones, siguió una cinética de primer orden con respecto a la concentración de monómero y se logró un aceptable control del peso molecular aunque con índices de polidispersidad elevados (IPD  $\approx$  1,6). Aunque el ejemplo describe copolímeros de tres bloques y las polidispersidades obtenidas son elevadas, este sirve como prueba de concepto para demostrar que la polimerización de estireno puede llevarse a cabo a partir de macroiniciadores poliméricos en las condiciones experimentales adecuadas.

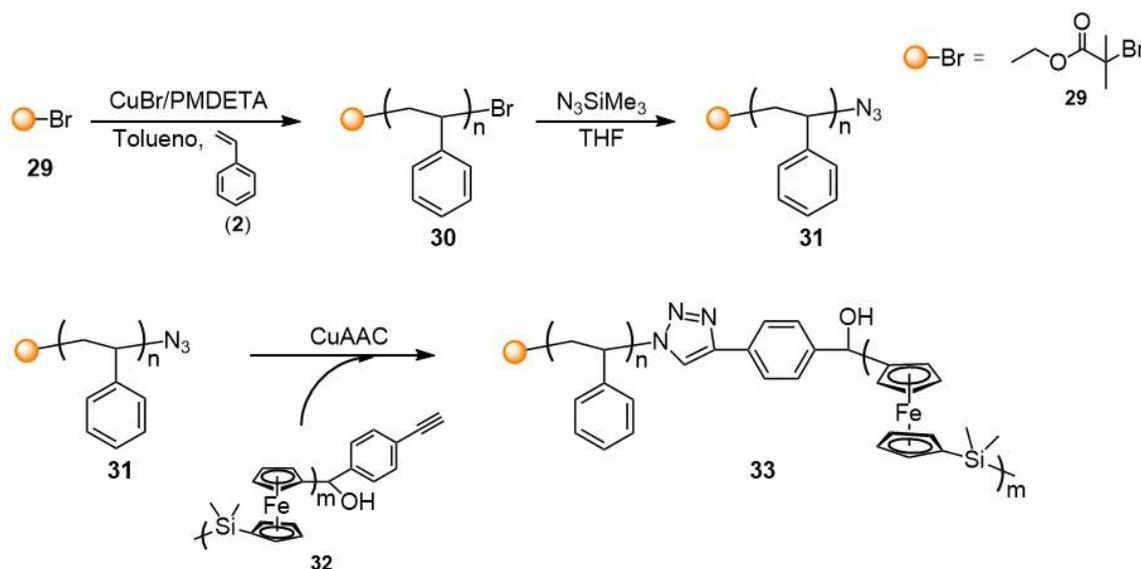


**Esquema 7.** Síntesis del copolímero de 3 bloques **28** a partir del macroiniciador funcionalizado en ambos extremos **27**.

<sup>8</sup> Nakagawa, Y., Miller, P. J., Matyjaszewski, K. *Polymer*, **1998**, 39, 5163-5170.

<sup>9</sup> Zhang, M., Rugar, P. A., Feng, C., Lin, K., Lunn, D. J., Oliver, A., Nunns, A., Whittell, G. R., Manners, I., Winnik, M. A. *Macromolecules*, **2013**, 46, 1296-1304.

Para la síntesis de copolímeros lineales de dos bloques poliestireno-*b*-poliferrocenilsilano (**33**, *Esquema 8*) se utilizó una reacción de acoplamiento selectivo a través de los grupos finales de dos cadenas poliméricas previamente sintetizadas.<sup>9</sup> En este caso, la reacción de acoplamiento elegida fue una cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC, también conocida como “click”) de los homopolímeros telequéricos **31** y **32**. El poliestireno **31** fue sintetizado en dos etapas. La primera implicó la polimerización ATRP de estireno empleando  $\alpha$ -bromoisobutirato de etilo (**29**) como iniciador, tolueno como disolvente y bromuro de cobre(I) y PMDETA como catalizador, obteniéndose el poliestireno terminado en bromo **30**. La segunda etapa consistió en la funcionalización con grupos azida mediante la adición de  $N_3SiMe_3$  en tetrahidrofurano dando lugar al poliestireno **31**. El acoplamiento de **31** con el PFS **32** permitió formar el copolímero de bloque deseado con un buen rendimiento (80%) y un bajo índice de polidispersidad (IPD = 1,10). Esta metodología resulta, sin embargo, tediosa ya que fue necesario purificar por precipitación selectiva el copolímero final con el fin de eliminar impurezas de los homopolímeros de partida (**31** y **32**).

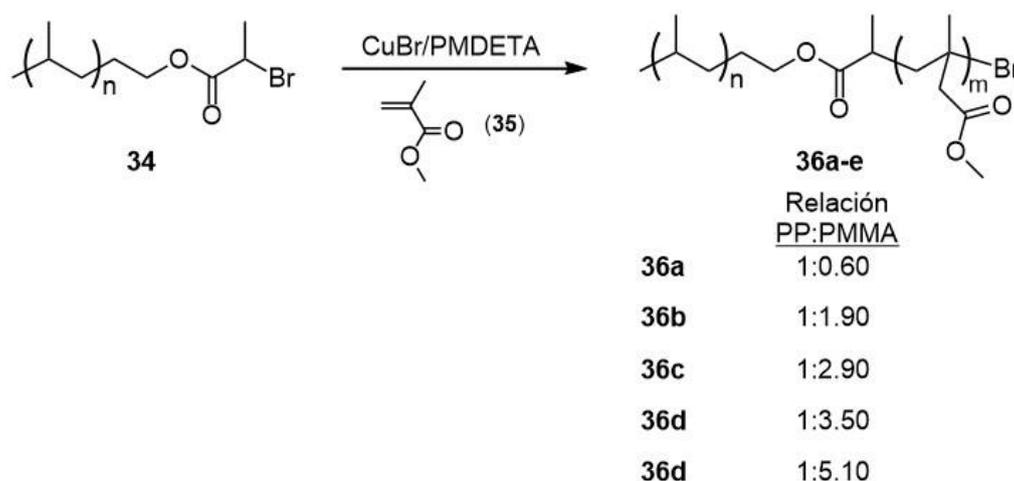


*Esquema 8. Síntesis de copolímero de bloque 33 mediante el acoplamiento CuAAC de los homopolímeros telequéricos 31 y 32.*

### 1.5. Síntesis de copolímeros de bloque con un bloque de poli(metil metacrilato) basadas en mecanismos ATRP

El metacrilato de metilo, a diferencia del estireno, presenta valores de la constante de propagación ( $k_p$ ) más elevados por lo que es posible llevar a cabo su polimerización por ATRP en una gran variedad de condiciones experimentales (sin disolvente o en distintos

disolventes orgánicos y mezclas eutécticas, en presencia de una gran variedad de ligando y precursores metálicos, etc.). Esta facilidad operacional conlleva que el número de trabajos donde se describen combinaciones de poli(metil metacrilato) (PMMA) con otras cadenas de naturaleza orgánica sea muy elevado.<sup>10</sup> La mayoría de las metodologías descritas de copolímeros lineales de dos bloques implican la polimerización de metacrilato de metilo a partir de macroiniciadores adecuadamente funcionalizados en uno de los extremos de la cadena polimérica. Para ilustrar este punto, se han elegido dos ejemplos que describen la síntesis de copolimetracrilatos lineales de dos bloques, uno con cadenas de polipropileno (PP) y otro con ellas de 2-etilhexil acrilato. Para la síntesis del copolímero polipropileno-*b*-poli(metil metacrilato) (**36a-e**, *Esquema 9*) se utilizó el macroiniciador **34**.<sup>11</sup> La polimerización se llevó a cabo en ausencia de disolvente y empleando CuBr/PMDETA como catalizador. Los copolímeros resultantes se obtuvieron con relaciones entre los bloques PP:PMMA que iban desde 1:0.6 hasta 1:5.1 aunque con altos índices de polidispersidad (IPDs entre 1,77-2,75).



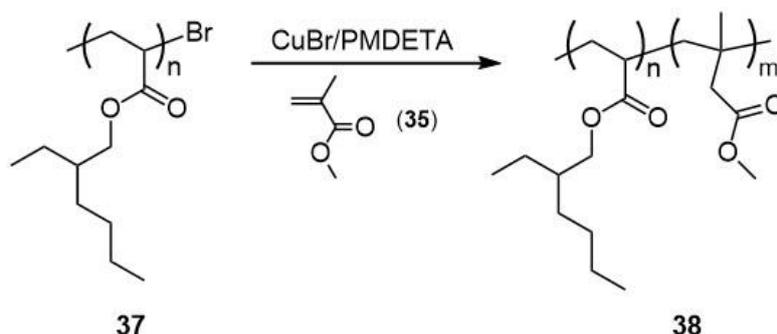
*Esquema 9. Síntesis del copolímero de bloque lineal 36 mediante una reacción ATRP de metacrilato de metilo sobre el macroiniciador 34.*

El segundo copolímero es el poli(2-etilhexil acrilato)-*b*-PMMA (**38**, *Esquema 10*) que fue sintetizado a partir de la reacción ATRP de metacrilato de metilo sobre el macroiniciador **37**. En este caso la reacción transcurrió empleando acetona como disolvente y CuBr/PMDETA como catalizador. El copolímero presentó una buena concordancia entre

<sup>10</sup> Nicolaÿ, R., Kwak, Y., Matyjaszewski, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 541-544.

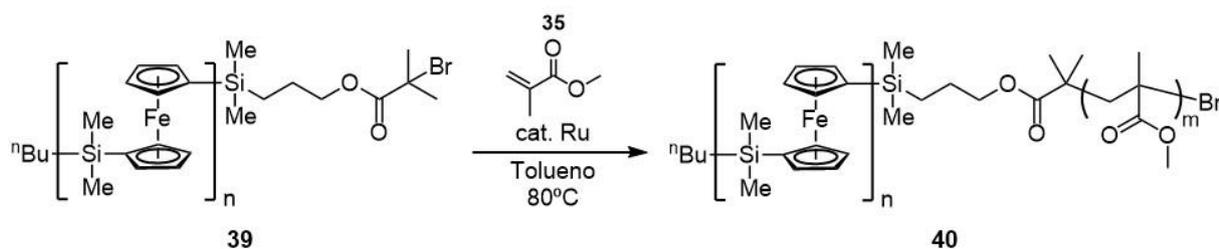
<sup>11</sup> Dix, A., Ptacek, S., Poser S., Arnold, M. *Macromol. Symp.*, **2006**, 236, 186-192.

el valor del peso molecular teórico y el experimental ( $M_n^{\text{teo}} = 85 \text{ kg/mol}$  y  $M_n^{\text{GPC}} = 87 \text{ kg/mol}$ ) para una conversión del 80% y un valor del índice de polidispersidad de 1,40.



**Esquema 10.** Síntesis del copolímero de bloque lineal **38** mediante reacción ATRP de metacrilato de metilo sobre el macroiniciador **37**.

Como en el caso de poliestireno, los ejemplo de copoli(metil metacrilato)s lineales de bloques que incorporan cadenas de naturaleza inorgánica en su estructura son muy escasos. De hecho, y hasta donde nosotros conocemos, solo existe un único precedente bibliográfico que describe la síntesis de un copolímero lineal de dos bloques con cadena de poliferrocenilsilano (PFS-*b*-PMMA, **40a-d**). Este copolímero fue sintetizado mediante una polimerización de metacrilato de metilo sobre un macroiniciador de poliferrocenilsilano debidamente funcionalizado en uno de sus extremos (**39**) y empleando un catalizador de rutenio (*Esquema 11*).<sup>12</sup> Los polímeros resultantes se obtuvieron con muy buenas polidispersidades (IPD = 1,06-1,18), confirmando así el control sobre la reacción ATRP.



**Esquema 11.** Síntesis del copolímero lineal de dos bloques PFS-*b*-PMMA (**39**) mediante una reacción ATRP.

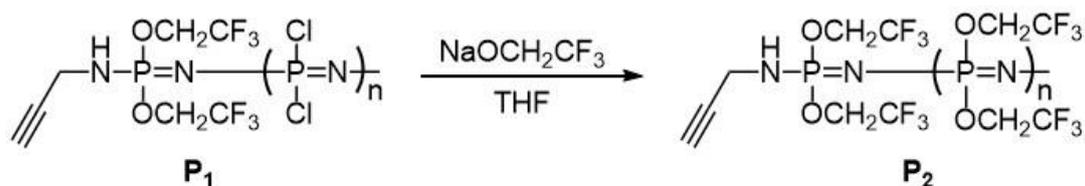
<sup>12</sup> Korczagin, I., Hempenius, M. A., Vancso, G. J. *Macromolecules*, **2004**, 37, 1686-1690.

## 2. Discusión de resultados

### 2.1. Síntesis de copolifosfacenos de bloque cristalinos con segmentos de poliestireno y poli(metil metacrilato) mediante polimerizaciones de tipo ATRP

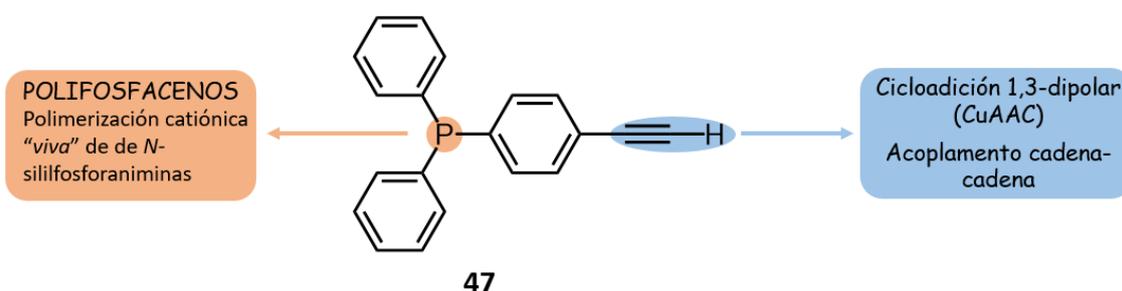
Tal y como se ha descrito en la Introducción del presente capítulo, Allcock y colaboradores sintetizaron copolifosfacenos de dos bloques con cadenas de poli(2-(dimetilamino)etil metacrilato) mediante polimerizaciones ATRP. En esta síntesis se partió de polifosfacenos telequéricos que incorporaban un iniciador ATRP en uno de sus extremos de la cadena. Estos macroiniciadores son capaces de polimerizar de forma eficiente el monómero 2-(dimetilamino)etil metacrilato en presencia de CuBr y PMDETA. Esta aproximación sintética resulta muy ventajosa ya que se puede controlar la longitud de las cadenas de poli(metacrilato) nada más que modificando los tiempos de reacción y la relación de macroiniciador con respecto al monómero. Además, la purificación de los copolímeros de bloque obtenidos es sencilla ya que el exceso de monómero sin reaccionar se elimina fácilmente a vacío (nótese que el crecimiento secuencial de la cadena ATRP a partir de un bloque de polifosfaceno telequérico impide la formación de cadenas homopoliméricas de monómero ATRP añadido, lo que facilita la purificación de los copolímeros de bloque sintetizados).

Con estos antecedentes, los primeros estudios se centraron en sintetizar los polifosfacenos telequéricos dotados de grupos propargil amino (-NH-C≡CH) descritos por el grupo de Allcock (*Esquema 12*).<sup>3</sup> Ninguna de las condiciones de reacción estudiadas permitió obtener de forma pura el homopolímero  $[(CF_3CH_2O)_2P=N]_n-NH-C\equiv CH$  (**P<sub>2</sub>**, *Esquema 12*). Es más, en las condiciones experimentales estudiadas, incluyendo las descritas por los autores, no se pudo demostrar espectroscópicamente la presencia de los grupos finales -NH-C≡CH, hecho que se atribuye a la sustitución de los mismos por los -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> durante la etapa de sustitución nucleófila macromolecular.



**Esquema 12.** Síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] funcionalizado en uno de sus extremos con un grupo propargil amino (-NH-C≡CH), descrita por el grupo de Allcock.<sup>3</sup>

Es por ello que, utilizando como modelo la síntesis anteriormente expuesta, se diseñó una nueva metodología sintética que permitiera solventar los problemas encontrados. Para ello, el grupo funcional acetiluro ( $-C\equiv C-H$ ) se incorpora al extremo final de la cadena de polifosfaceno en el iniciador de la polimerización catiónica “viva” de la triclorofosforanimina ( $Cl_3P=N-SiMe_3$ ) mediante un trifenilfosfano funcionalizado en el C4 de uno de sus anillos aromáticos (**47**, ver *Figura 3*). De esta forma, el ((4-etinil)fenil)difenilfosfano (**47**) puede actuar como molécula bifuncional: la funcionalidad difenilfosfano ( $-PPh_2$ ) es precursora de la polimerización catiónica viva de  $Cl_3P=N-SiMe_3$ ,<sup>13</sup> mientras que grupo acetiluro,  $-C\equiv C-H$  puede experimentar reacciones de CuAAC con azidas (*Figura 3*)



**Figura 3.** Aproximación sintética propuesta para la obtención de copolímeros de bloque mediante combinación de la polimerización catiónica “viva” de *N*-sililfosforaniminas y el acoplamiento de tipo CuAAC.

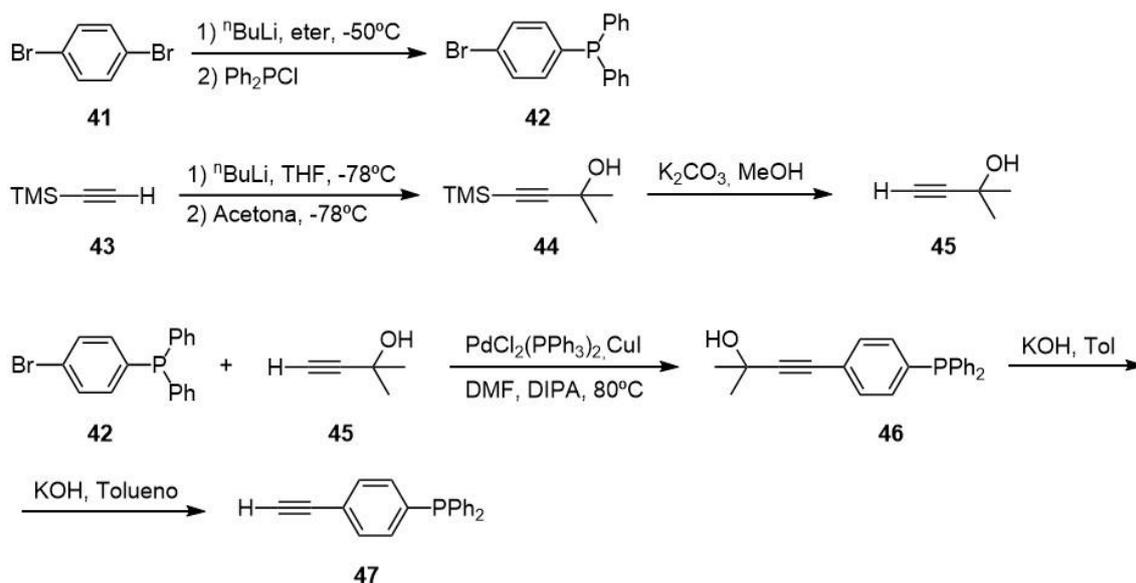
Con todo ello, a continuación discutiremos la síntesis de polifosfacenos telequéricos cristalinos dotados de iniciadores ATRP.

### 2.1.1. Síntesis de polifosfacenos telequéricos funcionalizados en uno de sus extremos con un grupo $-C\equiv C-H$

#### 2.1.1.1. Síntesis del iniciador (4-(etinil)fenil)difenilfosfano (**47**).

La síntesis de (4-(etinil)fenil)difenilfosfano (**47**) se llevó a cabo siguiendo la secuencia de reacciones que se describe en el *Esquema 13*, donde la etapa de reacción más importante se basa en un acoplamiento de tipo Sonogashira entre un bromoareno (**42**) y un alcohol porpargílico (**45**). El bromoareno ((4-bromo)fenil)difenilfosfano (**42**) se preparó mediante la reacción de 1,4-dibromobenceno (**41**) con  $^nBuLi$  y cloruro de

<sup>13</sup> Presa-Soto, D., Carriedo, G. A., de la Campa, R., Presa Soto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10102-10107



**Esquema 13.** Síntesis de ((4-etinil)fenil)difenilfosfano **47**.

difenilfosfano. Esta reacción permitió sintetizar el bromofosfano **42** con buenos rendimientos (70%) y elevada pureza tras su purificación cromatográfica.<sup>14</sup> Por otra parte, la síntesis del alcohol propargílico **45** se realizó por reacción, en un primer paso, de trimetilsililacetileno (**43**) con <sup>n</sup>BuLi y acetona, dando lugar al alcohol **44** con un grupo trimetilsilil etinilo en su estructura. La eliminación del grupo trimetilsililo por tratamiento de **44** con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol condujo a la obtención del alcohol propargílico **45** con buenos rendimientos (82%).<sup>15</sup> El último paso de reacción conlleva el acoplamiento de tipo Sonogashira en el ((4-bromo)fenil)difenilfosfano (**42**) y el alcohol propargílico (**45**) en presencia de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, y *N*-(1-metiletíl)-2-propanamina (diisopropilamina, DIPA). La reacción se llevó a cabo en DMF a 80°C dando lugar, tras dos días de reacción, al alcohol **46** que, tras tratamiento con una base fuerte (KOH) genera el ((4-etinil)fenil)difenilfosfano (**47**) con buenos rendimientos (72%) tras purificación cromatográfica.<sup>16</sup> Los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos para el compuesto **47**, concuerdan con los descritos para el mismo en la bibliografía (ver Parte Experimental y Anexo I).

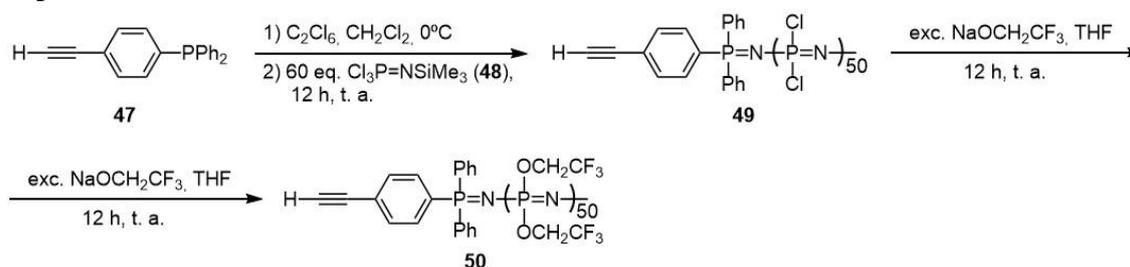
<sup>14</sup> Beele, B., Guenther, J., Perera, M., Stach, M., Oeserb, T., Blümel, J. *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 2729-2731.

<sup>15</sup> Zhu, C., Yang, B., Jiang, T., Bäckwall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9066-9069.

<sup>16</sup> Grelaud, G., Argouarch, G. Paul, F. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3786-3788.

### 2.1.1.2. Síntesis del poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] telequérico (50).

Nuestro grupo de investigación había demostrado que los fosfanos, tras una reacción de cloración en condiciones suaves, pueden actuar de iniciadores de la polimerización de, la triclorofosforanimina **48** para generar poli(dicloro)fosfaceno “*vivo*” con un peso molecular controlado y bajos índices de polidispersidad.<sup>13</sup> Usando condiciones de reacción similares a las empleadas anteriormente en el grupo ( $C_2Cl_6$  como agente de cloración y  $CH_2Cl_2$  como disolvente, ver *Esquema 14*) pero empleando el fosfano **47** como iniciador, se procedió a la síntesis del poli(dicloro)fosfaceno telequérico **49** empleando una relación monómero/iniciador 60:1.



*Esquema 14. Síntesis del polifosfaceno telequérico 50.*

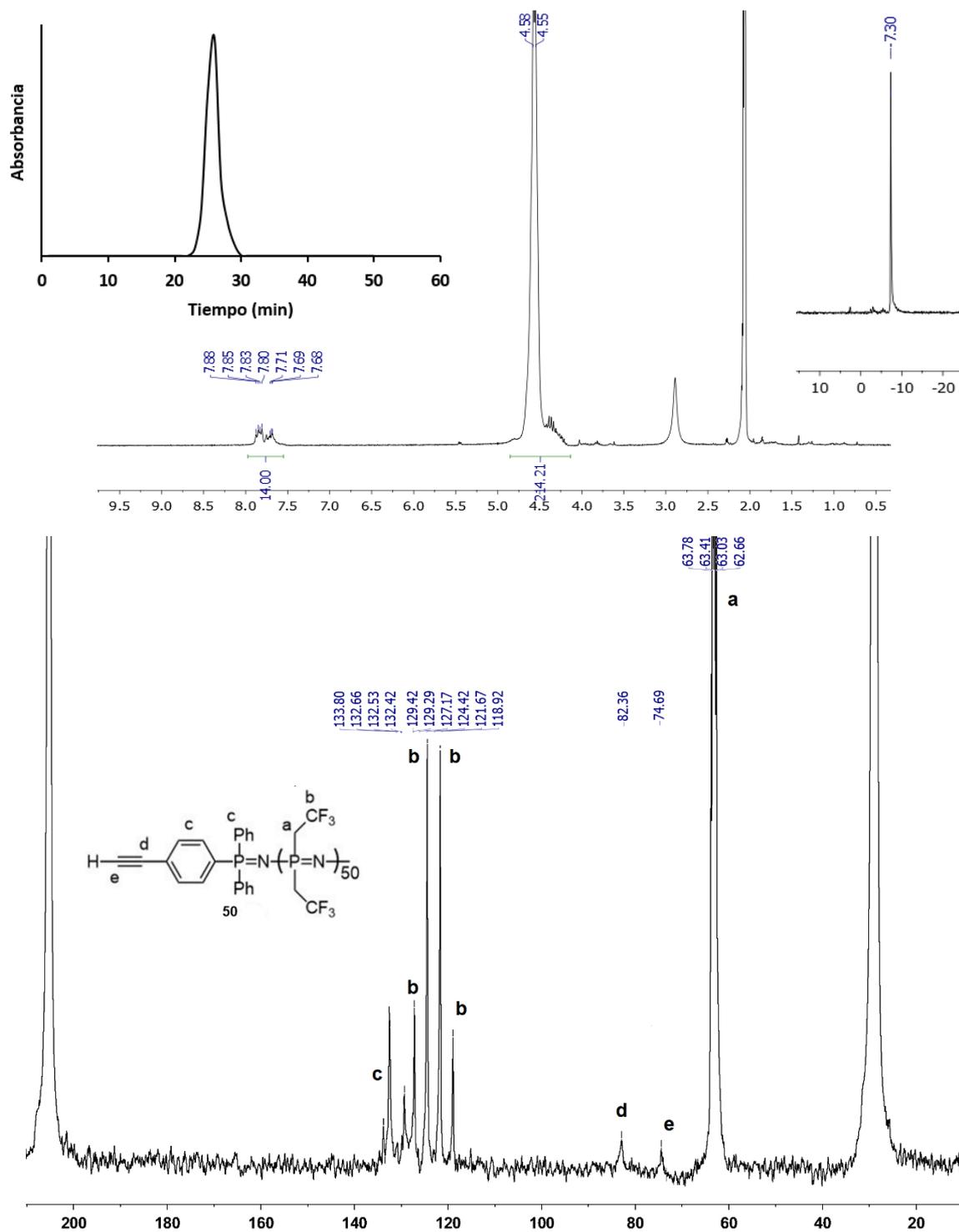
El análisis de los espectros de  $^{31}P$ -RMN de los crudos de reacción permitió estimar (por integración relativa de las señales de los grupos finales y las unidades  $[N=PCl_2]_n$ ) un grado de polimerización de 50 unidades repetidas para el polifosfaceno **49**. Por último, la sustitución de los átomos de cloro en el poli(dicloro)fosfaceno **49** por los grupos trifluoroetóxido en THF llevó a la formación de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] **50** con un rendimiento del 85% tras su purificación mediante precipitación en agua y hexano. El grado de polimerización de **50** (número de unidades repetidas) se pudo determinar, esta vez, de forma precisa mediante la integración relativa en los espectros de  $^1H$ -RMN de los polímeros purificados de las señales correspondientes a los protones de los grupos laterales  $-OCH_2CF_3$  (4,56 ppm) con respecto a la señal de los protones aromáticos de los grupos ((4-etinil)fenil)difenilfosfano (**47**) situados en uno de los extremos de la cadena (7,88-7,68 ppm, ver *Figura 2*). El grado de polimerización así obtenido fue de 50 unidades repetidas, idéntico al previamente estimado por integración relativa de los espectros de  $^{31}P$ -RMN de los crudos de reacción obtenidos para la síntesis del poli(dicloro)fosfaceno **49**. El polifosfaceno **50** mostró una única señal en el espectro de  $^{31}P$ -RMN a -7.30 ppm correspondiente a las unidades  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]$ . Cabe destacar que en el espectro de  $^{13}C$ -RMN se aprecian, además de las señales esperadas para los grupos  $-OC_aH_2C_bF_3$  ( $C_a = 63,22$  ppm,  $^2J = 37$  Hz;  $C_b = 123,06$  ppm,  $^1J = 276$  Hz) y arilo

(133,82-129,37 ppm), dos señales poco intensas a *ca.* 82 y 75 ppm, que se asignan a los carbonos del grupo (4-etinil)fenilo terminal. Los datos espectroscópicos son coherentes con la estructura molecular propuesta para el polifosfaceno telequérico **50**.

El peso molecular y el índice de polidispersidad del polifosfaceno **50** se estudió mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) usando THF con un 1% de  $(^n\text{Bu})_4\text{NBr}$  (ver Parte Experimental). El cromatograma mostró una distribución estrecha y casi Gaussiana de pesos moleculares (*Figura 4*). El peso molecular obtenido fue de  $M_n = 190000$  g/mol, lo que correspondería a 780 unidades repetidas. Este número, como se puede apreciar, difiere claramente del obtenido por RMN. Esto se debe a la sobreestimación de los pesos moleculares del  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$  obtenidos por GPC causado por su comportamiento en disolución. En efecto, la agregación del  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$  en THF, incluso en presencia de sales como el  $(^n\text{Bu})_4\text{NBr}$ , está bien documentada en la bibliografía, al igual que su efecto sobre los pesos moleculares obtenidos mediante GPC y responde a la enorme diferencia que existe entre los radios hidrodinámicos de las cadenas de polifosfaceno y los patrones estándar de poliestireno empleados para la calibración del equipo.<sup>17</sup> A efectos prácticos, consideramos que las unidades repetidas obtenidas mediante RMN, las cuales responden a las relaciones molares [monómero/iniciador] usadas experimentalmente, proporcionan una información verídica del grado de polimerización del polifosfaceno **50**. El cromatograma de GPC proporciona, sin embargo, información sobre el índice de polidispersidad del polifosfaceno sintetizado. Así, el polifosfaceno **50** se aisló con un grado de polidispersidad muy bajo ( $\text{IPD} = 1,2$ ) lo que demuestra la excelente capacidad de la ((4-etinil)fenil)difenilfosfano **7** como iniciador de la polimerización del  $\text{Cl-P}=\text{N-SiMe}_3$  (**48**) en presencia de  $\text{C}_2\text{Cl}_6$  y que, por otra parte, permite la utilización del polifosfaceno **50** en sucesivas etapas de síntesis de copolifosfacenos de bloque para el estudio de sus procesos de auto-organización (cabe recordar que la polidispersidad de los copolímeros en estudios de auto-organización debe ser necesariamente baja para facilitar la formación de nanomorfologías puras y no mezclas de distintas arquitecturas).

---

<sup>17</sup> Ejemplos de sobreestimaciones de pesos moleculares de polifosfacenos: a) Allcock, H. R., Powell, E. S., Chang, Y. *Macromolecules*, **2004**, *37*, 7163-7167; b) Presa Soto, A., Manners, I. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 40-42.



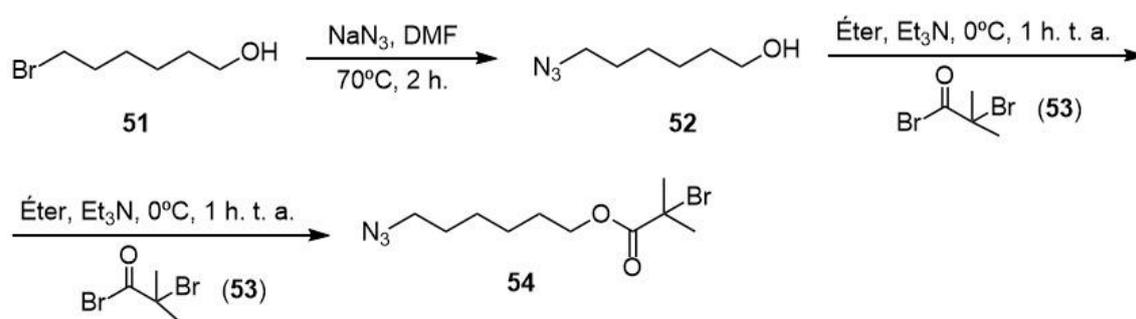
**Figura 4.** Cromatograma del compuesto **50** (arriba a la izquierda) y espectros de RMN del compuesto **50** realizados en acetona-*d*<sub>6</sub>.

### 2.1.2. Síntesis de 6-azidohexil-2-bromo-2-metilpropanoato (iniciador de la ATRP, **54**).

El siguiente paso de la síntesis de un polifosfaceno capaz de actuar como macroiniciador en la formación de un copolímero de dos bloques por ATRP implica la síntesis de la azida

**54** (ver *Esquema 15*) portadora del grupo  $\alpha$ -bromoisobutirilo, iniciador de la ATRP. El posterior acoplamiento de la azida **54** con el polifosfaceno **50** resultaría en el macroiniciador ATRP deseado.

Para la preparación de la azida **54** se siguió la metodología sintética descrita en el *Esquema 4*.<sup>18</sup> Para ello se partió de 6-bromo-1-hexanol (**51**), al que se le hizo reaccionar con un exceso de azida de trimetilsililo en DMF a 70°C durante 2 horas para dar la hidroxiazida **52**, que se aisló como un líquido incoloro tras una simple extracción. El tratamiento de **52** con bromuro de  $\alpha$ -bromoisobutirilo (**53**) en presencia de trietilamina dio lugar a la formación de la azida **54** que se purificó por cromatografía en silica-gel (78% de rendimiento).



*Esquema 15. Síntesis del iniciador de la ATRP 54.*

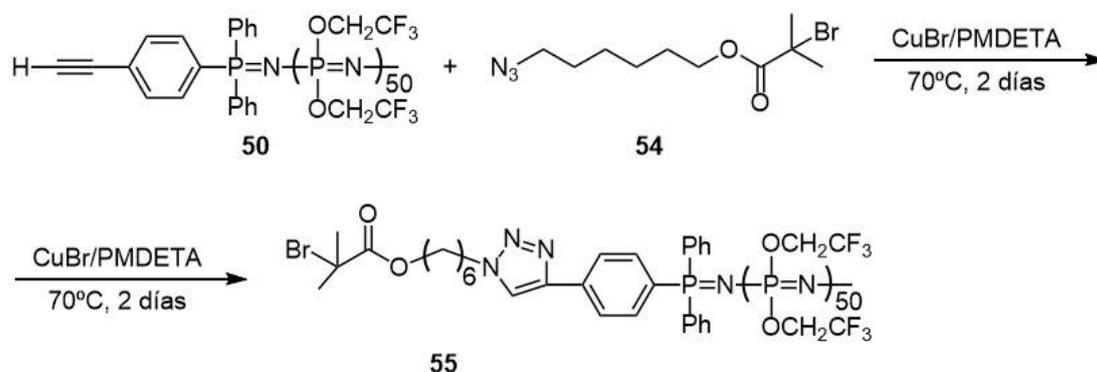
Los espectros de RMN de **54** son coherentes con la fórmula molecular propuesta para el mismo. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostró las señales correspondientes a los  $-\text{CH}_2-\text{O}$  a 4,18 ppm y a los  $\text{CH}_2-\text{N}_3$  a 3,26 ppm, ambos como tripletes; a 1,94 ppm los protones del grupo metilo; y en la región de 1,74-1,45 ppm, las señales de los 8 protones metilénicos ( $-\text{CH}_2-$ ). El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN mostró la señal del grupo  $\text{C}=\text{O}$  (171,62 ppm) y las señales de los carbonos metilénicos unidos a heteroátomo a 65,80 ppm ( $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) y 55,95 ( $\text{CH}_2-\text{N}_3$ ). El resto de señales (carbono cuaternario: 51,27 ppm, metilos: 30,72 ppm y carbonos metilénicos 28,70-25,39 ppm) aparecen a los desplazamientos químicos esperados para ellos (ver Parte Experimental).

### 2.1.3. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) catalizada por cobre (o reacción tipo “click”).

La etapa final en la síntesis de un polifosfaceno funcionalizado en uno de sus extremos con un iniciador ATRP implica el acoplamiento de 6-azidohexil-2-bromo-2-

<sup>18</sup> Mantovani, G., Ladmiral, V., Tao, L., Haddleton, D. M. *Chem. Commun.*, **2005**, 16, 2089-2091.

metilpropanoato (**54**) con el polifosfaceno **50**. Este acoplamiento se conoce como cicloadición 1,3-dipolar (o cicloadición [3+2]) y está, generalmente, catalizada por Cu(I).<sup>19</sup>



**Esquema 16.** Reacción “click” para la síntesis del polifosfaceno funcionalizado con un iniciador de ATRP **55**.

La reacción de acoplamiento del polifosfaceno **50** y la azida **54** (*Esquema 16*) se realizó en presencia de la combinación [CuBr/PMDETA] en THF a 60°C. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo mediante <sup>1</sup>H-RMN de los crudos de reacción a tiempo variables, observando que la reacción estaba finalizada al cabo de 2 días. Transcurrido ese tiempo, el cobre presente en el medio de reacción se eliminó mediante el empleo de una resina de intercambio iónico (DOWEX Marathon<sup>TM</sup> MSC). De esta forma, el polifosfaceno **55** se purificó por precipitación en hexano como un sólido blanco con excelente rendimiento (98%).

El análisis de los datos espectroscópicos y analíticos del polifosfaceno **55** permitió corroborar la fórmula molecular propuesta para el mismo. Así, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (*Figura 5*) mostró, además de las señales esperadas para las unidades [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-PPh<sub>2</sub>, la señal del protón vinílico del anillo de triazol formado a 8,61 ppm. Además se observaron las señales esperadas para el grupo α-bromoisobutirilo a 1,92 (-CH<sub>3</sub>) y 4,17 (-CH<sub>2</sub>-, ver *Figura 5*). Del mismo modo, el espectro de <sup>13</sup>C-RMN permitió ver las señales a 171,17 ppm del grupo -O-C=O, a 136,78 y 125,70 ppm las señales del triazol formado, a 65,30 los grupos -OCH<sub>2</sub>- de la cadena alifática y a 26,30-25,50 ppm las señales de los grupos -CH<sub>3</sub>. Un análisis del polifosfaceno **55** mediante GPC mostró, como era de esperar, que la reacción de cicloadición [3+2] catalizada por cobre no afectó a la distribución de pesos moleculares, obteniéndose el polifosfaceno **55** con un peso

<sup>19</sup> Johnson, J. A., Finn, M. G., Koberstein, J. T., Turro, N. J. *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, 29, 1052-1072.

molecular semejante al de su precursor (**50**) y muy bajos índices de polidispersidad (IPD = 1,2).

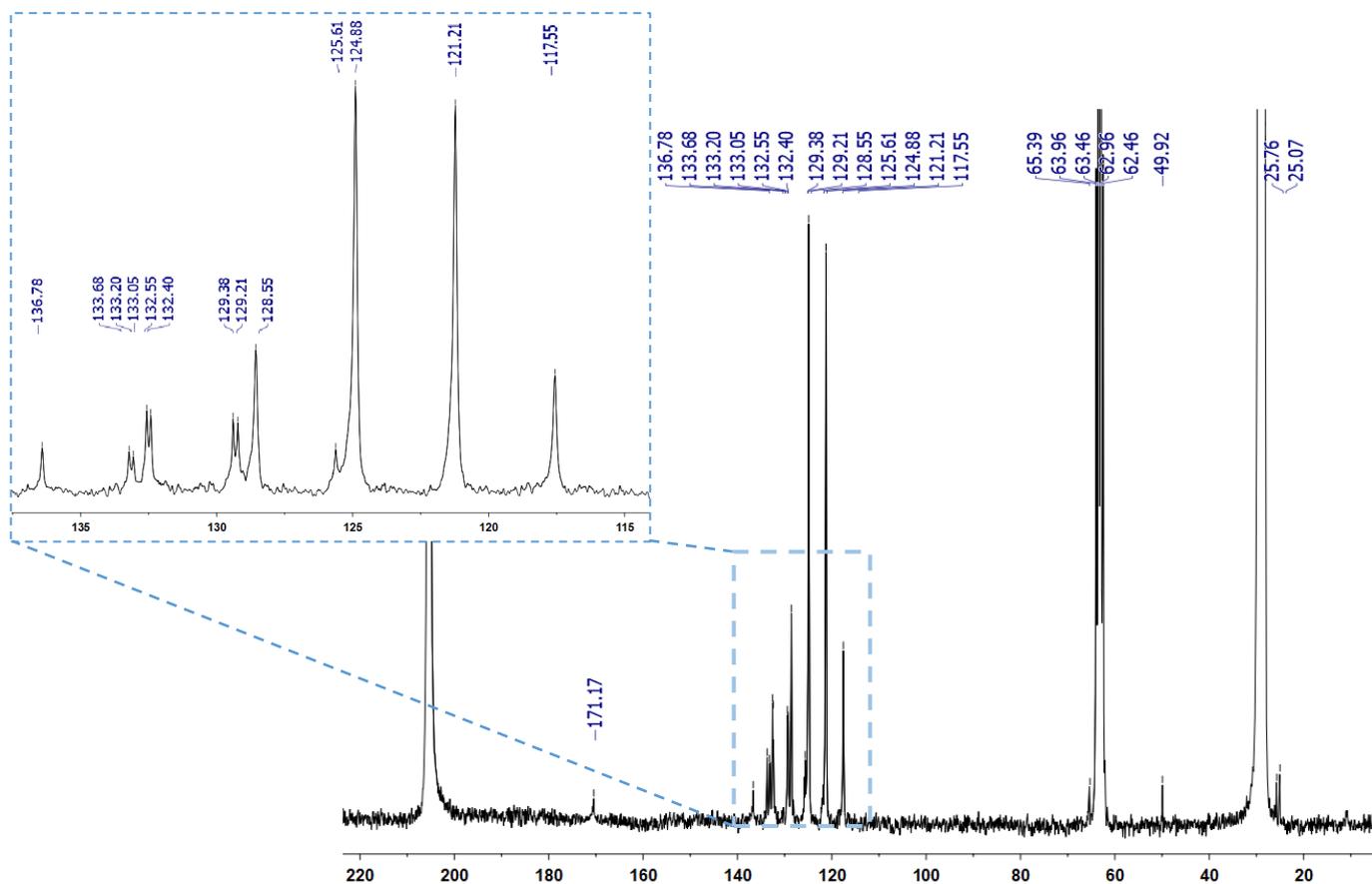
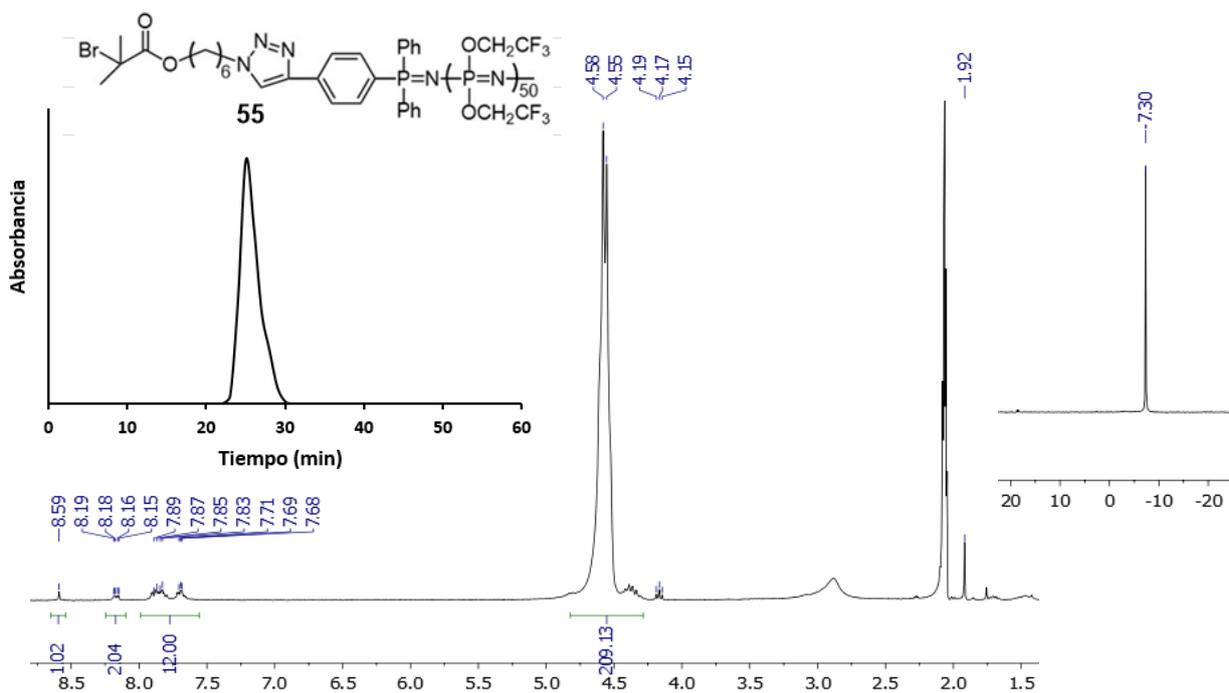


Figura 5. GPC y espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN del polifosfaceno **55** realizado en acetona- $d_6$ .

### 2.1.4. Síntesis de los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b*-poliestireno (56a-c).

Los primeros estudios de polimerización de estireno por ATRP usando el polifosfaceno **55** como macroiniciador se llevaron a cabo empleando CuBr como fuente de Cu(I) y PMDETA como ligando. Así, se buscaron las mejores condiciones experimentales para la polimerización de estireno variando el disolvente, la carga de catalizador, la temperatura y el tiempo de reacción (ver *Tabla 1*).

**Tabla 1.** Condiciones experimentales para la polimerización de estireno sobre el macroiniciador fosfacénico **55** mediante una reacción ATRP.

Entrada	Disolvente	Catalizador	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Unidades de poliestireno (RMN)	IPD
1 <sup>a</sup>	THF	CuBr/PMDETA	65	12	18	1,26
2 <sup>a</sup>	THF	CuBr/PMDETA	65	72	20	1,34
3 <sup>a</sup>	DMF	CuBr/PMDETA	100	12	40	1,34
4 <sup>a</sup>	NMP	CuBr/PMDETA	100	12	60	1,32
5 <sup>a</sup>	NMP	CuBr/PMDETA	100	24	130	1,90
6 <sup>a</sup>	NMP	CuBr/PMDETA	100	48	200	2,27
7 <sup>b</sup>	NMP	CuBr/PMDETA	100	24	160	2,12
8 <sup>b</sup>	NMP	CuBr/PMDETA	100	48	350	2,66

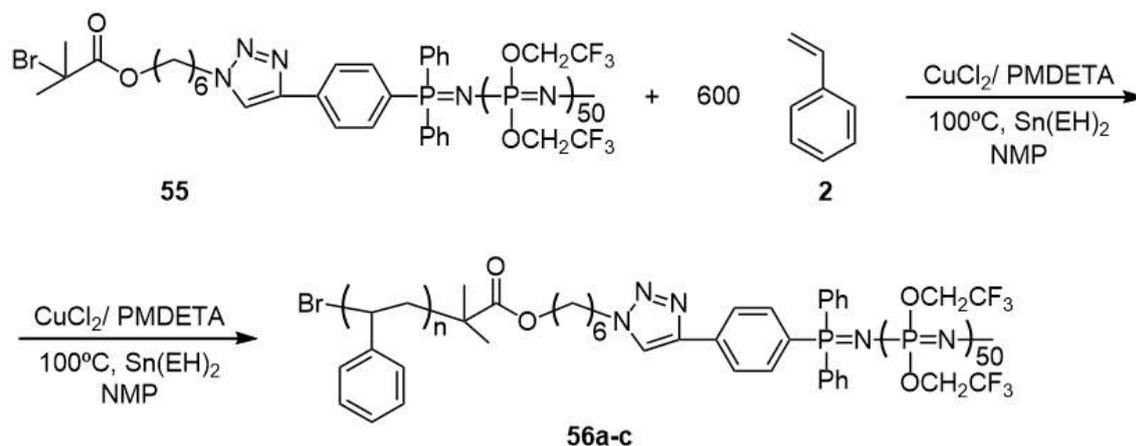
<sup>a</sup>La relación macroiniciador/estireno/CuBr<sub>2</sub>/PMDETA en la reacción fue 1/600/1/2; <sup>b</sup>la relación macroiniciador/estireno/CuBr<sub>2</sub>/PMDETA en este caso fue 1/600/0,5/1.

Como disolventes se emplearon THF, DMF y *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) ya que son disolventes previamente usados con éxito en reacciones de tipo ATRP y donde el macroiniciador **55** muestra una alta solubilidad. En THF no se obtuvieron grados de polimerización altos (entradas 1 y 2 de la *Tabla 1*) ni empleando tiempos largos de reacción (3 días, entrada 2 de la *Tabla 1*). Tanto la DMF como la NMP (entradas 3 y 4 de la *Tabla 1*) demostraron ser buenos disolventes para la polimerización de estireno, llegando a alcanzar grados de polimerización razonablemente altos en tiempos de reacción cortos (12 horas). Además, las polidispersidades obtenidas para los copolímeros de bloque [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-*b*-poliestireno fueron relativamente bajas (IPD ~ 1,3). Sin embargo, los intentos de obtener grados de polimerización mayores aumentando los tiempos de reacción 24 y 48 horas, entradas 5 y 6 de la *Tabla 1*), resultaron en copolímeros de bloque con elevadas polidispersidades y por tanto no aptos para estudios de auto-

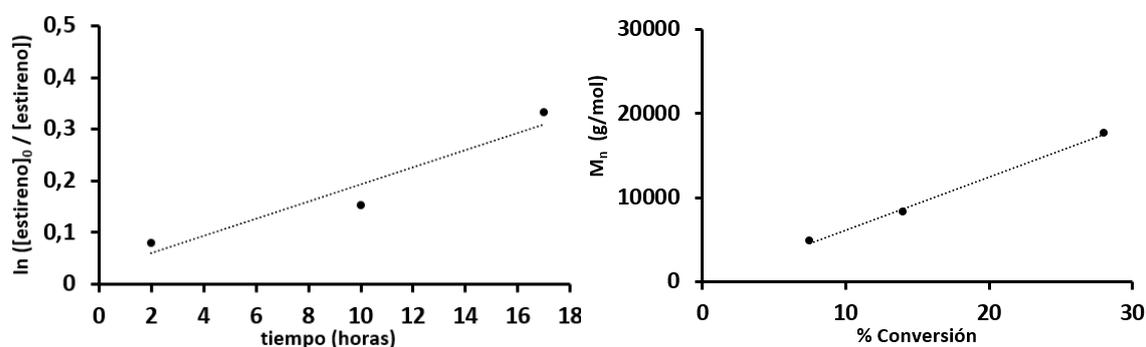
organización. Siendo la causa más probable de esta alta polidispersidad la elevada concentración de radicales en el medio de reacción que, por una parte favorecen los procesos de terminación y por otra provocan la formación irreversible de Cu(II) que se acumula en el medio, se decidió emplear cantidades más bajas de catalizador. Con ello se pretendía generar un menor número de especies radicalarias con capacidad de propagación de tal forma que la baja velocidad de propagación del estireno no repercutiera en una acumulación de radicales activos en el medio de reacción. Así, cuando se empleó la mitad de la carga de catalizador anteriormente usada (0,33 mol% en vez de 0,65 mol%, entrada 7 y 8 de la *Tabla 1*), se obtuvieron, tanto en DMF como en NMP, grados de polimerización de poliestireno elevados pero, al contrario de lo esperado, índices de polidispersidad aún más elevados que los anteriores.

En vista que las condiciones empleadas para llevar a cabo la polimerización de estireno por ATRP a partir del polifosfaceno **55** resultaron infructuosas debido, principalmente, a la facilidad con que se producen los procesos de terminación y la consiguiente formación de especies inactivas de Cu(II), se decidió utilizar otra aproximación, la polimerización ARGET ATRP. En esta modalidad de ATRP, tal y como se ha descrito en la Introducción General de la presente memoria, la presencia de un reductor externo regeneraría las especies activas de Cu(I) a partir de las inactivas de Cu(II) y, por lo tanto, facilitaría los procesos de propagación de la cadena polimérica. Además, la variante ARGET permite emplear cantidades más bajas de catalizador y es más permisiva con la presencia de oxígeno en los medios de reacción.

En vista de los resultados previos, se decidió usar NMP como disolvente de reacción, CuCl<sub>2</sub> como fuente de Cu(II), PMDETA como ligando y 2-etilhexanoato de estaño(II) (Sn(EH)<sub>2</sub>) como reductor externo (*Esquema 17*). En estas condiciones, y empleando el polifosfaceno **55** como macroiniciador, se obtuvieron los copolifosfacenos de bloque **56a-c** con grados de polimerización de las cadenas de poliestireno que variaron de *ca.* 50 a *ca.* 200 unidades repetidas (*Tabla 2*). Como se muestra en la *Figura 6*, la polimerización de estireno en estas condiciones está bien controlada. En efecto, la polimerización sigue una cinética lineal de primer orden respecto del estireno, lo que indica un número constante de especies activas en disolución. Además, el aumento de los pesos moleculares con la conversión es característico de una polimerización “viva”.



*Esquema 17. Síntesis de los copolímeros 56a-c mediante una ARGET ATRP.*



*Figura 6. Representación de a)  $\ln([\text{estireno}]_0/[\text{estireno}])$  con respecto al tiempo de reacción y b) el peso molecular obtenido con respecto a la conversión para la serie de copolímeros 56a-c.*

Aunque el proceso de ARGET ATRP parece seguir una polimerización controlada “viva”, las polidispersidades de los copolímeros de bloque obtenidos (**56a-c**) variaron desde muy buenas para **56a** (IPD = 1,3) hasta moderadamente elevadas para **56b** y **56c** (IPD ~ 1,5). Estas polidispersidades, sin embargo, son del orden de las obtenidas en otros procesos de polimerización ATRP de estireno, y resultan aceptables para el estudio de los procesos de auto-organización de este tipo de copolímeros de bloque.

**Tabla 2.** Condiciones experimentales para la polimerización de estireno sobre el macroiniciador fosfacénico **55** mediante una reacción ARGET ATRP.

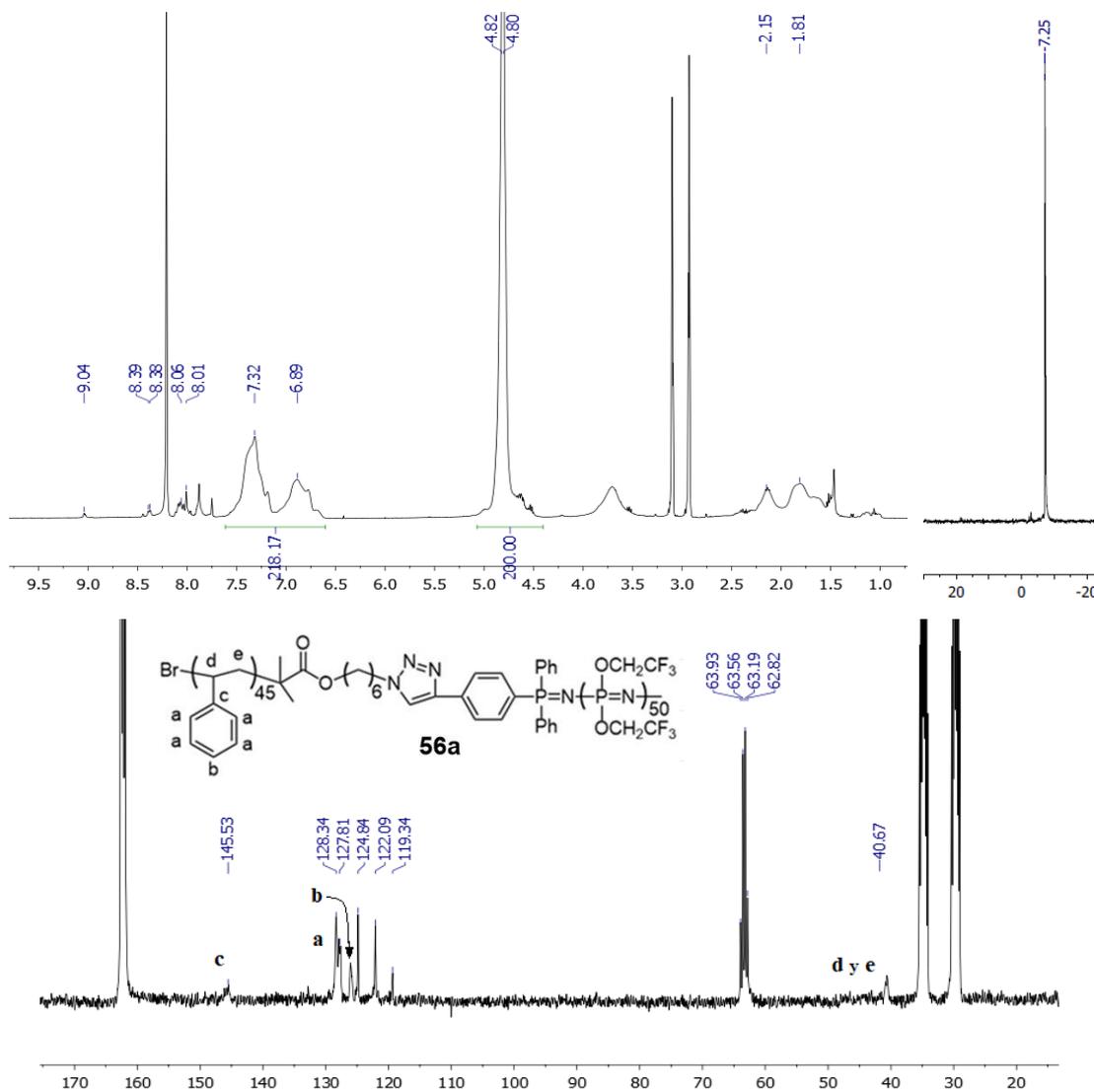
Entrada <sup>a</sup>	Tiempo (horas)	M <sub>n</sub> RMN (g/mol)	M <sub>n</sub> <sup>GPC</sup> (g/mol)	Unidades poliestireno (RMN)	Relación Polifosfaceno/poliestireno	IPD	Conversión (%)
<b>17a</b>	2	17000	213000	45	1:1	1,34	7,5
<b>17b</b>	10	20500	282500	80	1:2	1,61	14,0
<b>17c</b>	17	29800	316700	170	1:3	1,57	28,0

<sup>a</sup>La relación macroiniciador/estireno/CuCl<sub>2</sub>/PMDETA/Sn(EH)<sub>2</sub> fue 1/600/1/6/8; el disolvente empleado fue NMP y la temperatura 100°C.

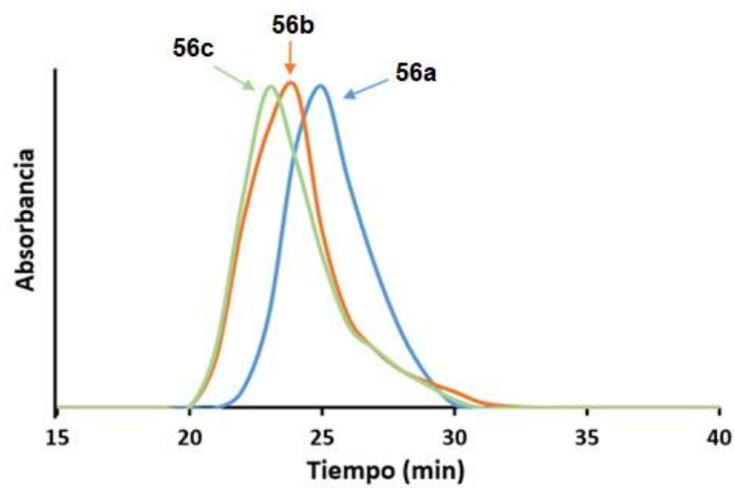
Los copolímeros de bloque **56a-c** fueron convenientemente purificados por precipitación selectiva en agua y hexano. El cobre se eliminó utilizando la resina de intercambio iónico empleada para purificar el polifosfaceno **55** resultante del acoplamiento 1,3-dipolar. Los datos analíticos y espectroscópicos de los copolifosfacenos obtenidos (**56a-c**), son coherentes con la fórmula molecular para ellos propuesta. Así, por ejemplo, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del copolímero **56a** (Figura 7) mostró las señales anchas correspondientes a las cadenas de poliestireno (7,32-6,91 ppm, H aromáticos; 2,13-1,80 H alifáticos) junto con las anteriormente descritas para los bloques de polifosfaceno. La integración relativa de estas señales permitió calcular el grado de polimerización de cadenas de estireno (45 unidades) y obtener así la relación de bloques (1:1). El peso molecular calculado por RMN es de 17000 g/mol (los grados de polimerización y pesos moleculares de los copolímeros **56b** y **56c** se presentan en la Tabla 2). El espectro de <sup>13</sup>C-RMN mostró, además de las señales esperadas para el bloque poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] (63,38 ppm, -CH<sub>2</sub>-; 123,46 ppm, -CF<sub>3</sub>), las señales características de las cadenas de poliestireno: a 145,53 ppm los carbonos cuaternarios aromáticos (Ar-C), a 128,36-127,86 ppm los CHAr, y, por último, a 40,62 ppm los carbonos alifáticos -CH<sub>2</sub>- y -CH- (ver Figura 7).

Al igual que ocurrió con los pesos moleculares obtenidos para los polifosfacenos **50** y **55**, los valores de los pesos moleculares obtenidos por GPC para los copolifosfacenos de dos bloques **56a-c** resultaron mucho más elevados que los calculados por <sup>1</sup>H-RMN (ver Tabla 2) debido a la agregación del segmento [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> en disolución. El estudio de los tres copolímeros sintetizados por GPC sirve, sin embargo, para comparar los pesos moleculares entre ellos mismos (se observa un aumento del M<sub>n</sub> con el crecimiento de la

cadena de poliestireno, ver *Tabla 2* y *Figura 8*) y determinar sus índices de polidispersidad (*Tabla 2*).



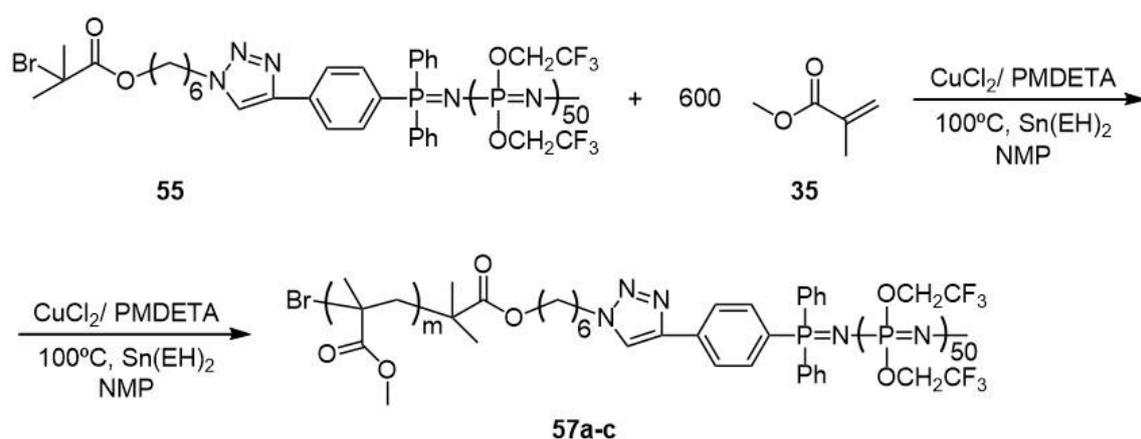
*Figura 7. Espectros de RMN del compuesto 56a realizados en DMF-d<sub>7</sub>.*



**Figura 8.** Cromatograma de los copolímeros **56a-c** realizados empleando THF como eluyente con un 1% de bromuro de tetra(n-butil)amonio.

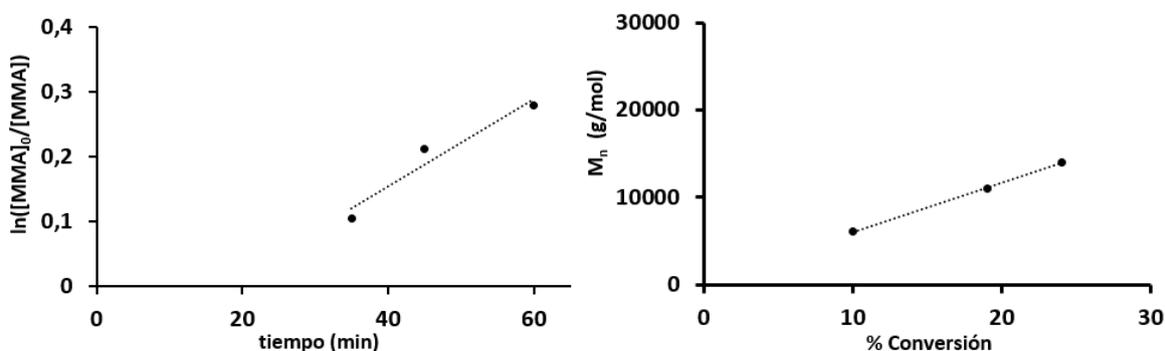
### 2.1.5. Síntesis de los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b*-polimetilmetacrilato (57a-c)

Usando las condiciones experimentales optimizadas para la polimerización por medio de ARGET ATRP del estireno sobre un polifosfaceno macroiniciador **55**, se decidió sintetizar copolímeros de dos bloques poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]-*b*-poli(metil metacrilato) (PTFEP-*b*-PMMA, *Esquema 18*). Así, empleando CuCl<sub>2</sub> como fuente de Cu(II), PMDETA como ligando, Sn(EH)<sub>2</sub> como reductor externo, NMP como disolvente y metacrilato de metilo como monómero (relación molar iniciador/monómero = 1:600), se sintetizaron los copolímeros **57a-c** con buenos rendimientos (*Tabla 3*).



*Esquema 18. Síntesis de los copolímeros 57a-c mediante una ARGET ATRP.*

Al igual que en el caso del estireno, la polimerización de metacrilato de metilo sigue una cinética lineal de primer orden con respecto a la concentración de monómero (*Figura 9*) lo que indica un número constante de especies activas en disolución. Además, el aumento de los pesos moleculares con la conversión es coherente con un proceso de polimerización “viva”. Las polidispersidades de los copolímeros de bloques obtenidos (**57a-c**) son, en todos los casos, bajas (IPD < 1,4), lo que pone de manifiesto el carácter controlado de la



*Figura 9. Representación del  $\ln([M]_0/[M])$  con respecto al tiempo de reacción para la serie de copolímeros 57a-c.*

polimerización y, más importante, dota a los copolímeros de las propiedades idóneas para ser utilizados en procesos de auto-organización.

**Tabla 3.** Condiciones experimentales para la polimerización de metilmetacrilato sobre el macroiniciador fosfacénico **55** mediante una reacción ARGET ATRP.

Entrada	Tiempo (min.)	M <sub>n</sub> RMN (g/mol)	M <sub>n</sub> <sup>GPC</sup> (g/mol)	Unidades de PMMA (RMN)	Relación polifosfaceno/PMMA	IPD	Conversión (%)
<b>19a</b>	35	18200	130000	60	1:1	1,38	10
<b>19b</b>	45	23200	146000	110	1:2	1,29	19
<b>19c</b>	60	26200	165000	140	1:3	1,22	24

La relación macroiniciador/metil metacrilato/CuCl<sub>2</sub>/PMDETA/Sn(EH)<sub>2</sub> fue 1/600/1/6/8; el disolvente empleado fue NMP y la temperatura 90°C

Los copolímeros **57a-c** fueron aislados y purificados de forma análoga a la descrita para los equivalentes con poliestireno (ver Parte Experimental). Los datos espectroscópicos y analíticos encontrados para estos materiales son coherentes con las fórmulas moleculares propuestas para los mismos. De este modo, por ejemplo, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del copolímero **57a** (Figura 10) mostró todas las señales esperadas correspondientes al bloque PMMA (3,64 ppm, O-CH<sub>3</sub>; 1,96-1,88 ppm, C-CH<sub>2</sub>-C y 1,26-0,87 ppm, C-CH<sub>3</sub>). La señal correspondiente a los protones de los grupos C-CH<sub>3</sub> muestra las tres señales correspondientes a las triadas isotáctica (*mm*, 1,28 ppm), heterotáctica (*rm/mr*, 1,07 ppm) y sindiotáctica (*rr*, 0,88 ppm). La integración relativa de estas señales permite obtener una relación [*mm/rm/rr*] = [6,6/36,9/56,5] muy similar a la obtenida en otros PMMA sintetizados mediante reacciones ATRP.<sup>20</sup> Además, y como era de esperar, se encuentran las señales de los protones del grupo -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> del bloque de polifosfaceno (4,57 ppm). La integración relativa de las señales de ambos bloques permitió obtener el grado de polimerización de las cadenas de PMMA en el copolímero **57a** (60 unidades), así como la relación de bloques ([N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>/PMMA<sub>m</sub> ca. 1:1) y su peso molecular. En la Tabla 3 también se presentan las relaciones de bloques y pesos moleculares obtenidos por la integración relativa de los espectros de los copolímeros **57b**

<sup>20</sup> Lutz, J. F., Jakubowski, W., Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, *25*, 486-492.

( $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n/PMMA_m$  *ca.* 1:2;  $M_n = 23200$  g/mol) y **57c** ( $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n/PMMA_m$  *ca.* 1:3;  $M_n = 26200$  g/mol).

El espectro de  $^{13}C$ -RMN de **57a** mostró todas las señales correspondientes al bloque de poli(metil metacrilato). Así, entre 177,62-176,42 ppm se encuentran las señales correspondientes a las pentadas de los grupos C=O (en donde la señal a 177,62 ppm se corresponde con el *rrrm*, la de 177,36 ppm con el *rrrr* y la de 176,42 con el *mmrr/rmrr*),<sup>21</sup> a 54,36 ppm las de los grupos -CH<sub>2</sub>-, a 51,21 ppm los grupos O-CH<sub>3</sub>; a 44,76-44,41 ppm la señal de los carbonos cuaternarios -C-CH<sub>3</sub> y, por último, los grupos -CH<sub>3</sub> entre 18,52-16,25 ppm. También se pueden ver las señales del bloque fosfacénico a 63,20 ppm (O-CH<sub>2</sub>) y a 123,14 ppm (-CF<sub>3</sub>).

El estudio de la distribución de pesos moleculares del copolímero **57a** se realizó mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC). De nuevo, y análogamente a lo observado en los copolifosfacenos con segmentos de poliestireno, la presencia del bloque  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$  resulta en una sobreestimación de los pesos moleculares determinados por GPC (130000 g/mol) con respecto a los mismos calculados por  $^1H$ -RMN (18200 g/mol). Sin embargo, los índices de polidispersidad de **57a** sí pudieron determinarse por GPC mostrando un valor de 1,38, adecuado para el estudio de auto-organización de estos materiales. Los cromatogramas de GPC de **57b** y **57c** se muestran en la *Figura 11*. Aunque en ambos casos se observa la misma sobreestimación de la medida con respecto a la obtenida por  $^1H$ -RMN, los pesos moleculares varían en la forma esperada respecto al grado de polimerización alcanzado por el bloque de PMMA en cada uno de los copolímeros de bloque.

<sup>21</sup> Rodríguez-Delgado, A., Mariott, W., R., Chen, E., Y. X. *Macromolecules*, **2004**, *37*, 3092-3100.

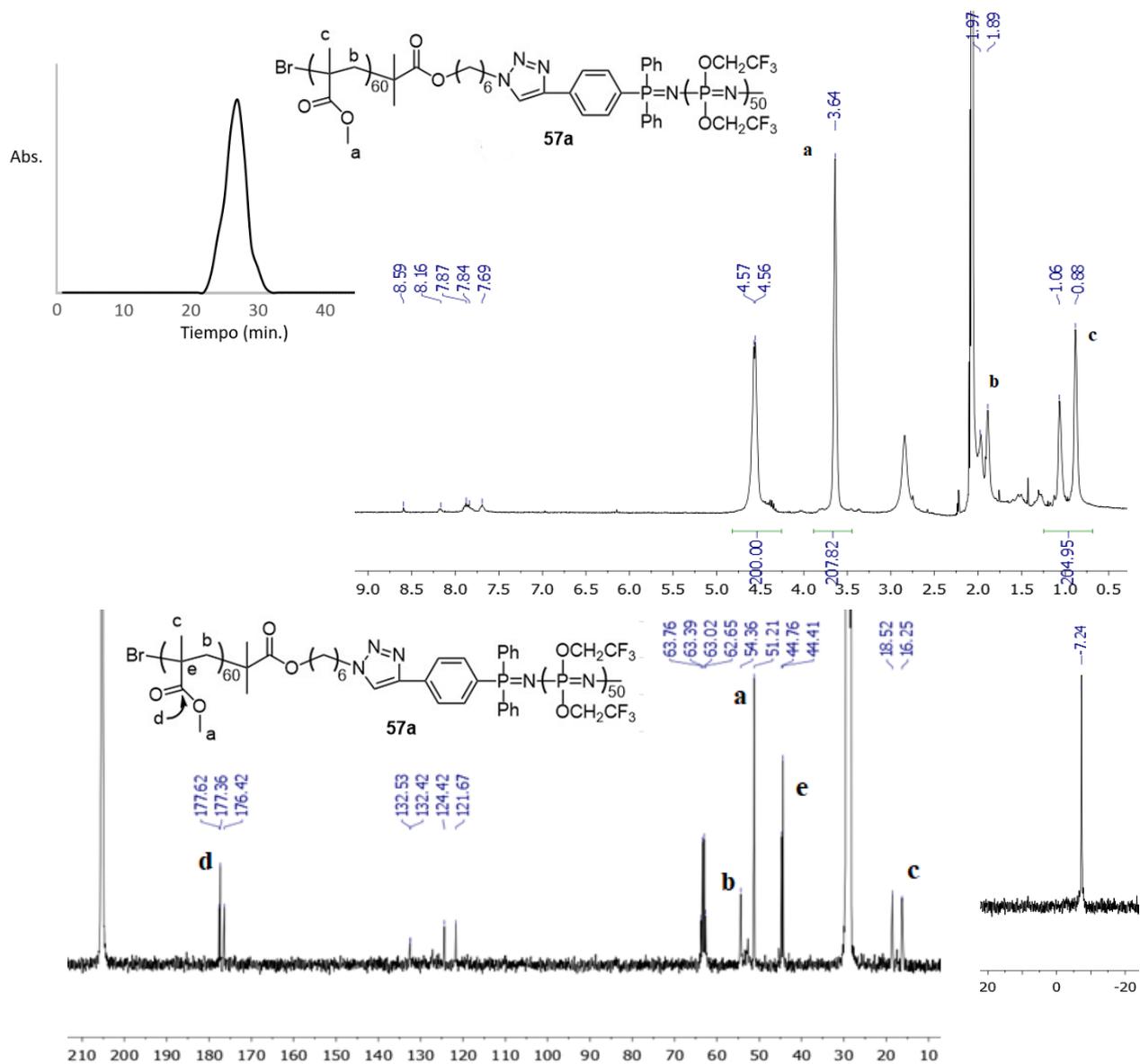


Figura 10. Cromatograma del compuesto 57a (arriba a la izquierda) y espectros de RMN.

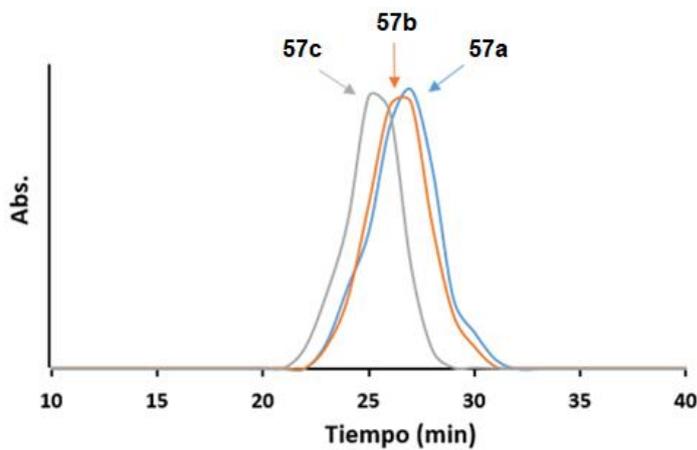


Figura 11. Cromatograma de los copolímeros 57a-c realizados empleando THF como eluyente con un 1% de bromuro de tetra(n-butil)amonio.

### 3. Conclusiones

1. El iniciador (4-etinilfenil)difenilfosfano (**47**) ha demostrado ser un precursor válido para la polimerización catiónica viva de  $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$  (**48**) y dar acceso a cadenas telequéticas “*vivas*” de polidiclorofosfaceno funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos  $-\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ .
2. Los macroiniciadores de ARGET-ATRP basados en cadenas de polifosfaceno funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos  $\alpha$ -bromoisobutirilo, son accesibles por medio de reacciones de acoplamiento de cicloadición 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) catalizada por cobre (o reacciones de acoplamiento de tipo “*click*”, CuAAC). La alta eficiencia de estos acoplamientos permite obtener los macroiniciadores (**55**) con altos rendimientos y sin evidencias de la existencia de cadenas sin extremos activos frente a la ARGET-ATRP.
3. Es posible combinar la polimerización catiónica “*viva*” de las *N*-sililfosforaniminas con polimerizaciones radicalarias de tipo ARGET-ATRP para sintetizar copolifosfacenos lineales de dos bloques de fórmula general *i*)  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_{50-b}-b-(\text{PS})_n$  ( $n = 45$  (**56a**), 80 (**56b**) y 170 (**56c**)) y  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_{50-b}-b-(\text{PMMA})_m$  ( $m = 60$  (**57a**), 110 (**57b**) y 140 (**57c**)).
4. La optimización de las condiciones experimentales de la ARGET-ATRP ha permitido tener un alto control sobre los grados de polimerización de ambos bloques, obteniendo los copolifosfacenos **56a-c** y **57a-c** con buenos rendimientos (*ca.* 90 %) y bajos valores del índice de polidispersidad.



# **C**apítulo 2



## Capítulo 2. Auto-organización de los copolímeros polifosfaceno-*b*-poliestireno y polifosfaceno-*b*-poli(metil metacrilato)

### 1. Introducción

#### 1.1. Auto-organización de copolifosfacenos de bloques

Tal y como se ha descrito en la Introducción General de la presente memoria, la auto-organización de copolímeros de bloque es una de las herramientas más útiles para la creación de nanoestructuras bien definidas mediante aproximaciones “*bottom-up*”.<sup>1</sup> Desde este punto de vista, la bibliografía recoge un gran número de ejemplos de auto-organización de copolímeros de bloques de naturaleza orgánica.<sup>2</sup> El grado de sofisticación alcanzado con este tipo de materiales es extraordinario, logrando dirigir los procesos de auto-organización hacia la formación de nanomorfologías muy diversas que van desde las más comunes como las esféricas<sup>3</sup> o cilíndricas,<sup>4</sup> hasta morfologías más exóticas como

---

<sup>1</sup> Mai, Y., Eisenberg, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 5969-5985.

<sup>2</sup> a) Rodríguez-Hernández, J., Chécot, F., Gnanou, Y., Lecommandoux, S. *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, *30*, 691-724; b) Gohy, J. F. *Adv. Polym. Sci.*, **2005**, *190*, 65-136; c) Hayward, R. C., Pochan, D. J. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 3577-3584.

<sup>3</sup> a) Hamley, I. W. *Block Copolymers in Solution: Fundamentals and Applications*, Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra, **2005**; b) Riess, G. *Prog. Polym. Sci.*, **2003**, *28*, 1107-1170; c) Gohy, J. F. *Adv. Polym. Sci.*, **2005**, *190*, 65-136; d) Tritschler, U., Pearce, S., Gwyther, J., Whittell, G. R., Manners, I. *Macromolecules*, **2017**, *50*, 3439-3463; e) Blanazs, A., Armes, S. P., Ryan, A. J. *Macromol. Rapid Commun.*, **2009**, *30*, 267-277.

<sup>4</sup> a) Spatz, J. P., Mößmer, S., Möller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1510-1512; b) Liu, G., Ding, J., Qiao, L., Guo, A., Dymov, B. P., Gleeson, J. T., Hashimoto, T., Saijo, K. *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2740-2749; c) Korczagin, I., Hempenius, M. A., Fokkink, R. G., Cohen Stuart, M. A., Al-Hussein, M., Bomans, P. H. H., Frederik, P. M., Vancso, G. J. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 2306-2315; d) Wang, X., Guerin, G., Wang, H., Wang, Y., Manners, I., Winnik, M. A. *Science*, **2007**, *317*, 644-647; e) Rugar, P. A., Chabanne, L., Winnik, M. A., Manners, I. *Science*, **2012**, *331*, 559-562.

toroides,<sup>5</sup> micelas bicontinuas,<sup>6</sup> nanoagregados de tipo-Janus,<sup>7</sup> o nanohélices.<sup>8</sup> Como también se ha mencionado en la Introducción General, la presencia de elementos inorgánicos (distintos del carbono, nitrógeno y oxígeno) en la cadena principal, proporciona a los polímeros propiedades especiales, muy distintas de las mostradas por los polímeros orgánicos, como pueden ser la alta estabilidad termo-oxidativa, flexibilidad, biocompatibilidad, etc.<sup>9</sup> La introducción, por lo tanto, de cadenas inorgánicas dentro de la estructura de un copolímero de dos bloques, incorpora estas propiedades a los materiales nanoestructurados resultantes de sus procesos de auto-organización, lo que, en definitiva, permite crear nanoestructuras con propiedades difícilmente alcanzables con copolímeros puramente orgánicos.<sup>10</sup> Aunque la incorporación de bloques inorgánicos ha significado un punto de inflexión en la auto-organización de copolímeros de bloques, siendo los poli(ferrocenilsilanos) el claro exponente de esta tendencia,<sup>11</sup> la auto-organización de copolímeros incorporando cadenas de polifosfacenos, siendo una de las familias más importantes de polímeros inorgánicos,<sup>12</sup>

---

<sup>5</sup> a) Pochan, D. J., Chen, Z., Cui, H., Hales, K., Qi, K., Wooley, K. L. *Science*, **2004**, *306*, 94-97; b) Huang, H., Chung, B., Jung, J., Park, H. W., Chang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4594-4597; c) Zhu, J., Liao, Y., Jiang, W. *Langmuir*, **2004**, *20*, 3809-3812.

<sup>6</sup> a) Li, Z., Kesselman, E., Talmon, Y., Hillmyer, M. A., Lodge, T. P. *Science*, **2004**, *306*, 98-101; b) Kubowicz, S., Baussard, J. F., Lutz, J. F., Thünemann, A. F., von Berlepsch, H., Laschewsky, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5262-5265; c) von Berlepsch, H., Böttcher, C., Skrabania, K., Laschewsky, A. *Chem. Commun.*, **2009**, *17*, 2290-2292; d) Liu, C., Hillmyer, M. A., Lodge, T. P. *Langmuir*, **2009**, *25*, 13718-13725

<sup>7</sup> a) Walther, A., Drechsler, M., Rosenfeldt, S., Harnau, L., Ballauff, M., Abetz, V., Müller, A. H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4720-4728; b) Voets, I. K., de Waard, P., Frederik, P. M., Bomans, P. H. H., Schmalz, H., Walther, A., King, S. M., Leermakers, F. A. M., Cohen Stuart, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6673-6676.

<sup>8</sup> a) Cornelissen, J. J. L. M., Fischer, M., Sommerdijk, N. A. J. M., Nolte, R. J. M. *Science*, **1998**, *280*, 1427-1430; b) Ho, R. M., Chiang, Y. W., Chen, C. K., Wang, H. W., Hasegawa, H., Akasaka, S., Thomas, E. L., Burger, C., Hsiao, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18533-18542; c) Ho, R. M., Li, M. C., Lin, S. C., Wang, H. F., Lee, Y. D., Hasegawa, H., Thomas, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 10974-10986; d) Dupont, J., Liu, G., Niihara, K. I., Kimoto, R., Jinnai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6144-6147; e) Sommerdijk, N. A. J. M., Holder, S. J., Hiorns, R. C., Jones, R. G., Nolte, R. J. M. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 8289-8294.

<sup>9</sup> a) Mark, J. E., Allcock, H. R., West, R. *Inorganic Polymers*, 2<sup>a</sup> Ed., Oxford University Press, Nueva York, EE UU, **2005**; b) Rider, D. A., Manners, I. *Macromolecular Engineering. Precise Synthesis, Material Properties, Applications*, (Eds.: Matyjaszewski, K., Gnanou, Y., Leibler, L.), Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2007**, Vol. 1, 673-730.

<sup>10</sup> Manners, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1565-1568.

<sup>11</sup> a) Presa Soto, A., Manners, I. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 40-42; b) Presa Soto, A., Gilroy, J. B., Winnik, M. A., Manners, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8220-8223.

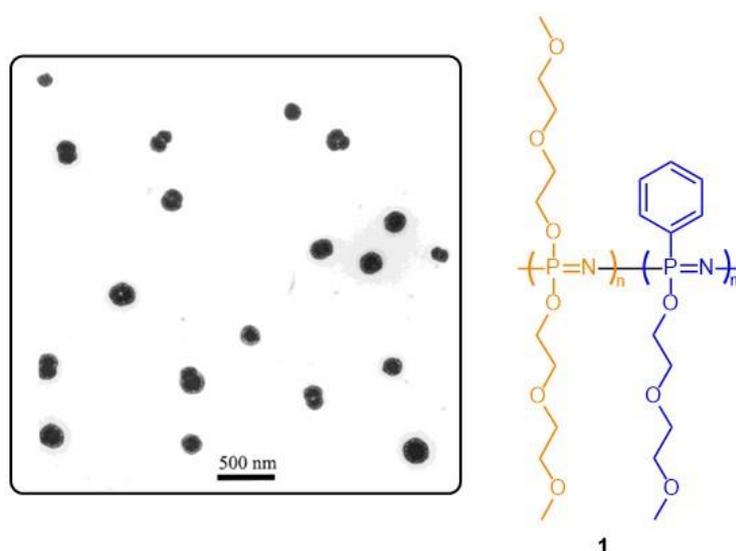
<sup>12</sup> *Phosphazenes: A Worldwide Insight*, (Eds.: Gleria, M., De Jaeger, R.), Nova Science Publishers, Inc., Nueva York, EE UU, **2004**; b) Allcock, H. R. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*, Wiley, Nueva York, EEUU, **2003**.

ha estado muy desatendida en la bibliografía científica especializada. Sin ir más lejos, hasta el año 2012, cuando nuestro grupo decidió comenzar el estudio de la auto-organización de copolifosfacenos de dos bloques, solamente se recogían once trabajos en la bibliografía (ver más adelante) sobre estudios de auto-organización de copolifosfacenos de bloques; dentro de los cuales solo uno correspondía a copolímeros con ambos bloques de polifosfaceno.<sup>13</sup>

La presente Introducción se dividirá en dos secciones, una que recoge la auto-organización de copolímeros puramente fosfacénicos y otra en la que se describe la auto-organización de copolifosfacenos de bloques incorporando cadenas o segmentos de distinta naturaleza.

### 1.1.1. Auto-organización de copolímeros de bloque con ambos bloques fosfacénicos

Como se acaba de comentar, anteriormente al año 2012, solamente existía un ejemplo en la bibliografía que estudiara la auto-organización de copolímeros de bloque con ambos segmentos de polifosfaceno. En el año 2001, Allcock y col. describieron la formación de micelas esféricas por auto-organización del copolímero de bloque  $\{N=P[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]_2\}_n-b-\{N=PPh[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]\}_m$  (**1**) en medio acuoso, disolvente selectivo para el bloque  $\{N=P[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]_2\}_n$  (Figura 3). En este trabajo los autores no profundizaron en el estudio de la naturaleza de estos agregados (por



**Figura 1.** Fotografía de TEM de las micelas esféricas formadas por la auto-organización del copolímero **1** en medio acuoso. La barra de la parte inferior se corresponde con 500 nm.

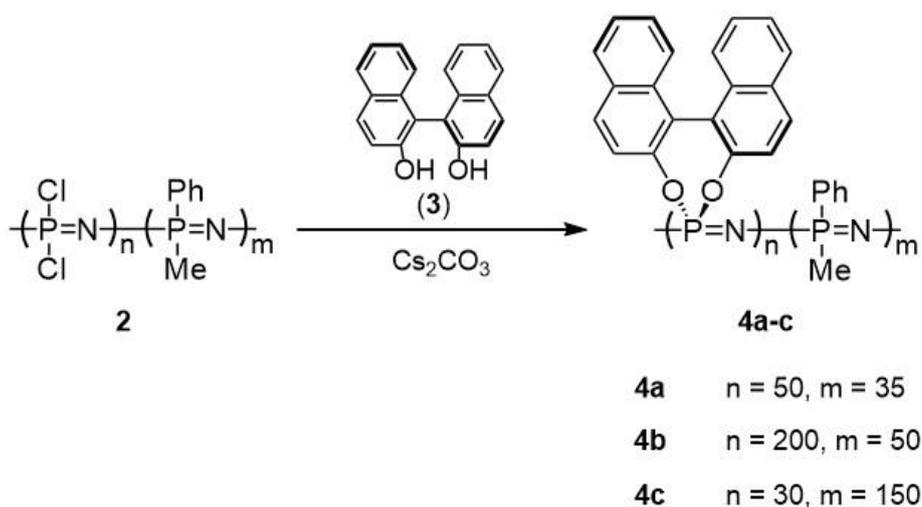
<sup>13</sup> Chang, Y., Lee, S. C., Kim, K. T., Kim, C., Reeves, S. D., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2001**, *34*, 269-274.

ejemplo, si se trataba de esferas compactas o vesículas) ni en los parámetros que afectaban a la auto-organización de estos materiales (relación de bloques, concentración de aditivos, etc.).

A partir del año 2012, nuestro grupo de investigación exploró la auto-organización de copolifosfacenos de dos bloques que incorporan una propiedad seleccionada específicamente localizada en uno de los bloques. En base a la gran versatilidad sintética de los polifosfacenos, nuestro grupo fue capaz de sintetizar copolímeros de bloques con un segmento de polifosfaceno: *i*) quiral;<sup>14a-c</sup> *ii*) rígido;<sup>15a-b</sup> y *iii*) cristalino.<sup>16</sup>

### 1.1.1.1. Copolifosfacenos de bloque con un segmento quiral.

En el año 2013 nuestro grupo describió la síntesis de los copolifosfacenos **4a-c**, portadores de grupos quirales *R*-2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo cerrando un ciclo de 5 eslabones con el fósforo de la cadena polimérica ( $\lambda^5$ -*P*, ver *Esquema 1*).<sup>14a</sup> Los estudios de variación del valor de rotación óptica específica ( $[\alpha]_D$ ) con la temperatura mostraron que los polifosfacenos quirales de dos bloques **4b**, que presentaban un bloque quiral con mayor número de unidades repetidas, presentaban una conformación helicoidal con preferencia de uno de los sentidos de giro de la hélice en disolución. Además, estos estudios también



*Esquema 1. Síntesis de los copolifosfacenos quirales 4a-c.*

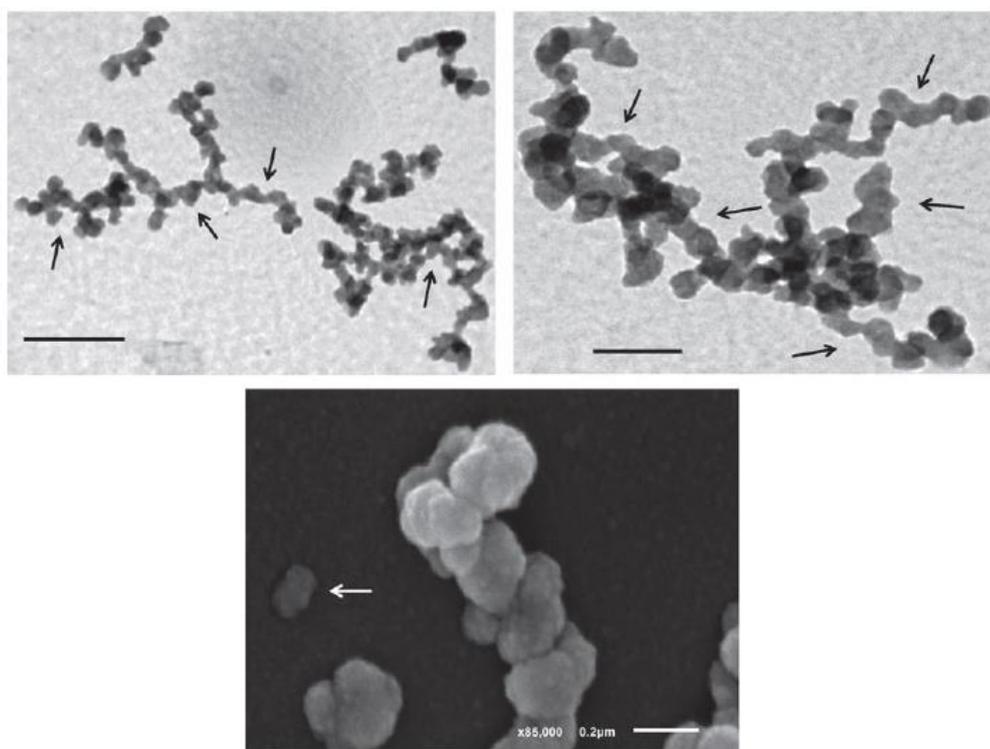
<sup>14</sup> a) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Tarazona, P., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 5644-5653; b) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 15933-15940; c) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 14129-14139.

<sup>15</sup> a) Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Soft Matter*, **2016**, *12*, 3084-3092; b) Martínez-Arranz, S., Presa-Soto, D., Carriedo, G. A., Presa Soto, A., Albéniz, A. C. *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 2227-2236.

<sup>16</sup> Suárez-Suárez, S., Carriedo, G. A., Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 4483-4491.

demonstraron que el bloque quirral  $[N=P(R-O_2C_{20}H_{12})]_n$  inducía helicidad en el bloque aquiral  $[N=PMePh]_m$  por un mecanismo de “sargento y soldados”. Sin embargo, el copolifosfaceno **4c**, donde el bloque quirral era más corto que en **4b**, no presentaba dicha estructura secundaria helicoidal con preferencia de giro. Esta diferencia en la conformación quirral de ambos polímeros, modulada por la longitud del bloque quirral, resultará de gran importancia a la hora de explicar sus procesos de auto-organización.

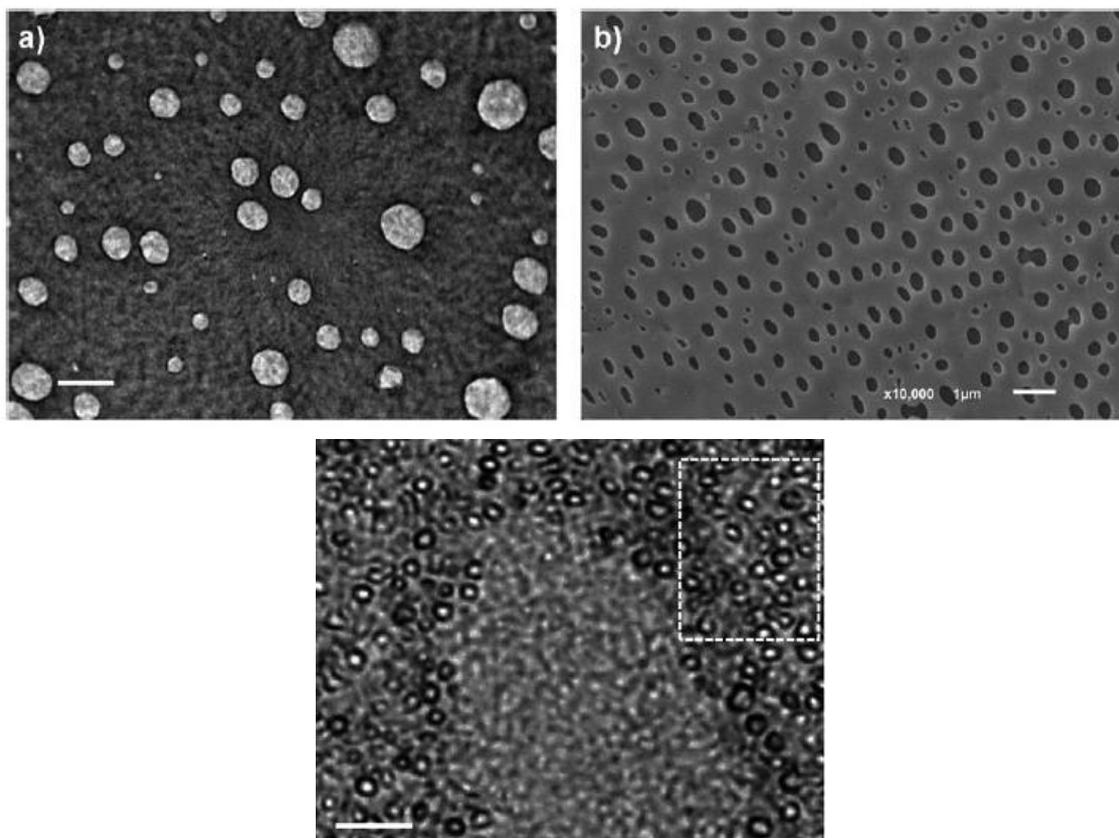
Así, los estudios de auto-organización del copolímero **4b** en THF mostraron la formación de nanoestructuras en forma de “gusano” (*worm-like aggregates*) que, eventualmente, presentaban regiones helicoidales como resultado de la transferencia de información quirral supramolecular durante el proceso de auto-organización desde las cadenas poliméricas (helicoidales) solvatadas hasta la nanoestructura (*Figura 2*).



**Figura 2.** (a,b) Fotografías de TEM del copolifosfaceno **4b** en los que se puede observar la formación nanoestructuras en forma de hélices. La barra se corresponde con 500 nm para a) y 200 nm para (b); (c) Fotografía de SEM en la que se muestra en detalle una hélice. La barra se corresponde con 0,2  $\mu\text{m}$ .

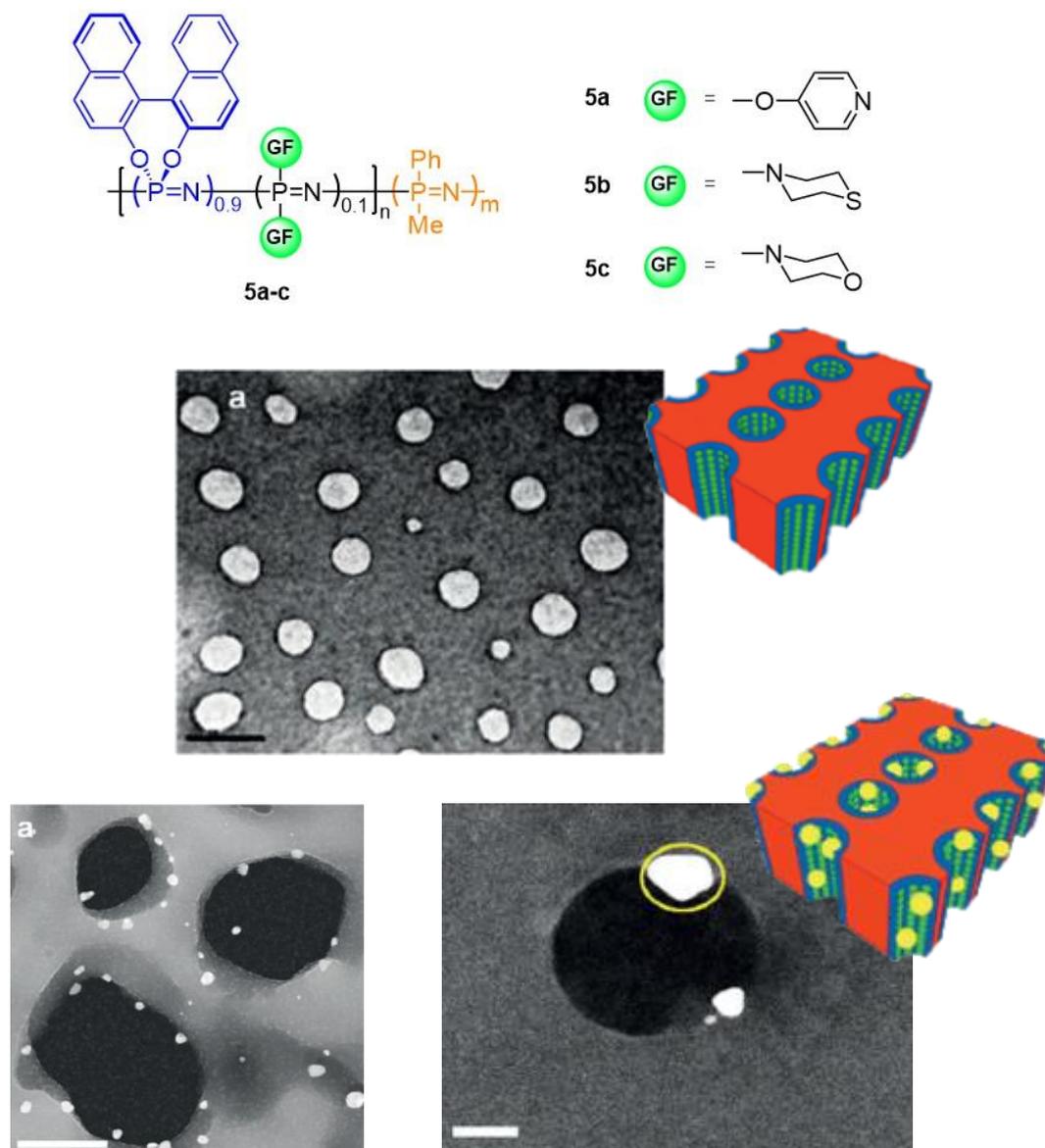
Sin embargo, cuando la auto-organización se llevó a cabo en exactamente las mismas condiciones experimentales anteriormente descritas con el copolímero **4a**, se observó la formación de películas macroporosas (*Figura 3a-c*). Un estudio en profundidad sobre la naturaleza de estos macroporos mediante el uso de un microscopio de luz polarizada de

alta resolución evidenció que su interior estaba formado por regiones ricas en los bloques quirales, siendo este el primer ejemplo de películas de macroporos quirales.



**Figura 3.** Micrografía de a) TEM y b) SEM en las que se pueden observar los macroporos formados por auto-organización del copolímero **4a**. La barra se corresponde con 200 nm para a) y 1000 nm para b). c) Micrografía de microscopio de luz polarizada de alta resolución; la barra se corresponde con 200 nm. En el recuadro de la derecha se puede observar una zona de la muestra con una alta densidad de poros.

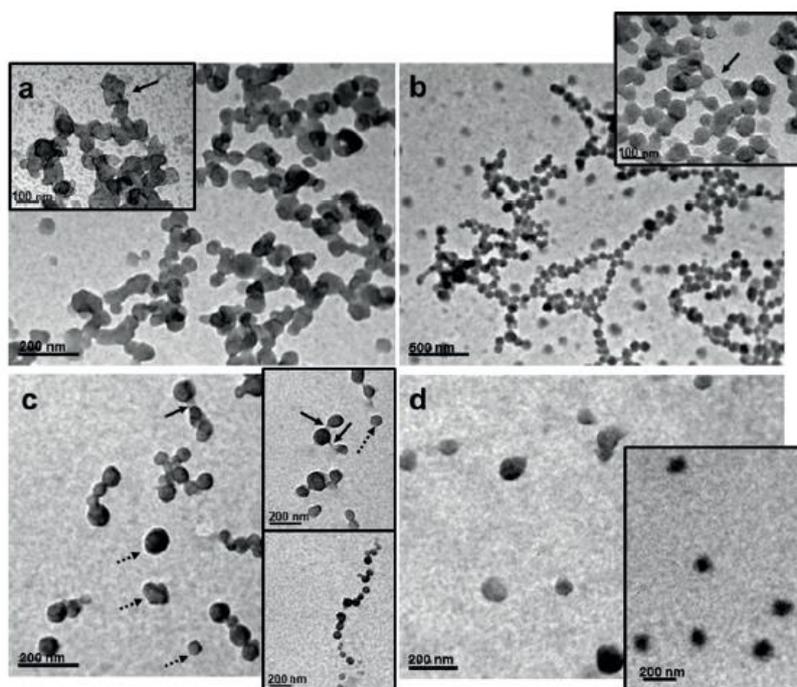
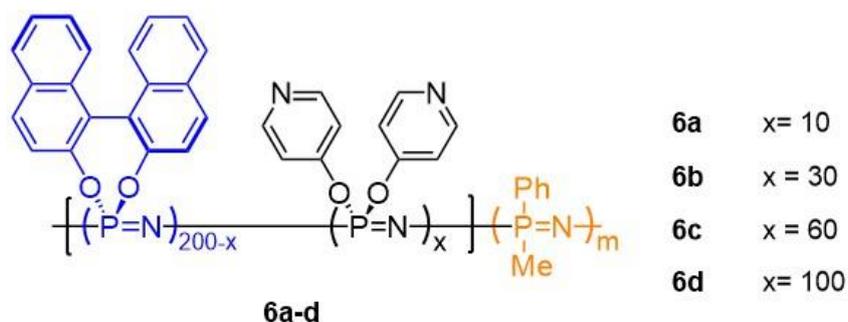
Posteriormente, la inclusión en el bloque quiral  $[N=P(R-O_2C_{20}H_{12})]_n$  de unidades no quirales  $[N=P(OR)_2]$  dotadas de grupos R con capacidad ligante (R = piridina (**5a**), tiomorfolina (**5b**) y morfolina (**45c**)) y estadísticamente distribuidas a lo largo del bloque (copolímero estadístico o “random”, ver *Figura 4*), permitió la funcionalización de estas películas porosas con nanopartículas de oro (AuNPs).<sup>14b</sup> A modo de ejemplo representativo, en las imágenes de TEM y SEM de la *Figura 4a-c* se pueden observar las películas porosas funcionalizadas con AuNPs obtenidas por auto-organización del copolímero **45a**.



**Figura 4.** a) Copolímeros con grupos piridina (**5a**), tiomorfolina (**5b**) y morfolina (**5c**) capaces de coordinar AuNPs; b) imagen de TEM de la auto-organización en películas finas del copolímero **5a** antes de la adición de las AuNPs (la barra se corresponde con 200 nm); c y d) imágenes de TEM de la auto-organización en películas finas del copolímero **5a** después de la adición de las AuNPs (la barra se corresponde con 200 nm para c) y con 20 nm para d)). A la derecha se puede apreciar una representación de cómo estaría distribuido cada bloque en la película formada antes (arriba) y después (abajo, los círculos amarillos representan las AuNPs) de la adición de las nanopartículas de oro.

La posibilidad de funcionalizar a voluntad el bloque quiral por incorporación aleatoria de unidades  $[\text{N}=\text{P}(\text{OR})_2]$  no quirales permitió controlar el grado de helicidad del bloque fosfacénico quiral simplemente variando la proporción de unidades no quirales a lo largo del bloque.<sup>14c</sup> Así, y usando unidades  $[\text{N}=\text{P}(\text{OC}_5\text{H}_4\text{N})_2]$  donde  $-\text{OC}_5\text{H}_4\text{N} = 4\text{-piridoxi}$ , se sintetizaron copolifosfacenos quirales con grados de helicidad decreciente variando el porcentaje de unidades  $[\text{N}=\text{P}(\text{OC}_5\text{H}_4\text{N})_2]$  desde un 5% (alto grado de helicidad, **6a**) hasta

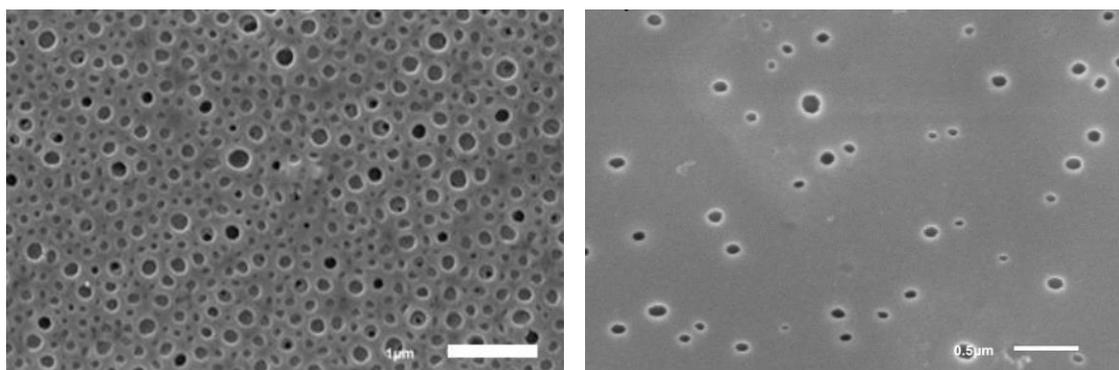
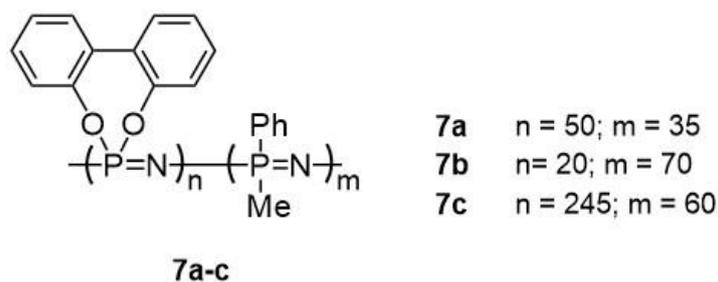
un 50% (bajo grado de helicidad, **6d**, ver *Figura 5*). El copolifosfaceno que incorpora un 50% de unidades  $[N=P(OC_5H_4N)_2]$  no mostró indicios de estructura secundaria helicoidal. El diferente grado de helicidad de los copolifosfacenos sintetizados **6a-d** influyó, en gran medida, los procesos de auto-organización de los copolifosfacenos sintetizados en THF. De esta manera, mientras que en las micrografías de TEM del copolifosfaceno **6a** (5% de  $[N=P(OC_5H_4N)_2]$ ) aún se puede apreciar claramente la estructura de gusano con segmentos helicoidales, esta estructura se pierde totalmente en favor de una forma en “collar de perlas” cuando el porcentaje de  $[N=P(OC_5H_4N)_2]$  sube hasta el 15%. Por último, el copolifosfaceno **6d**, que no presenta una estructura helicoidal en disolución (50% de  $[N=P(OC_5H_4N)_2]$ ) se auto-organizó en nanoesferas discretas (cuya formación se observó también si el copolímero es preparado con el derivado no quiral a partir de una mezcla racémica del 2,2'-dioxi-1,1'-binaftol).



**Figura 5.** Imágenes de TEM en las que se puede apreciar la pérdida progresiva de la helicidad para la serie de copolímeros a) **6a** (5% de unidades no quirales); b) **6b** (15%); c) **6c** (30%); d) **6d** (50%). La barra se corresponde con 200 nm.

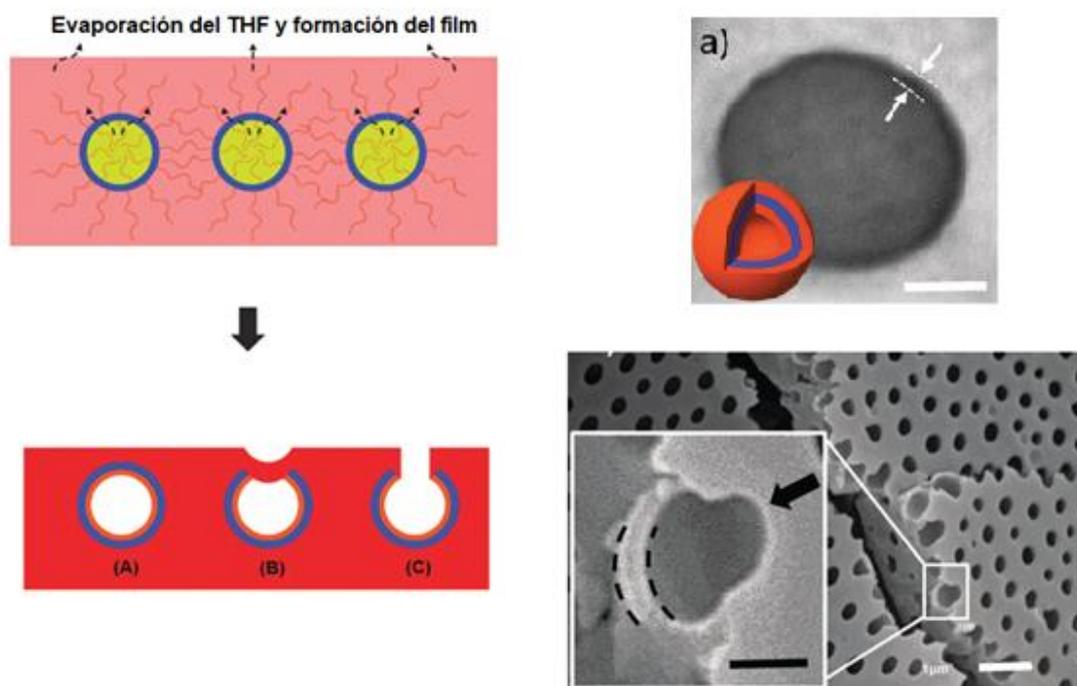
### 1.1.1.2. Copolifosfacenos de bloque con un segmento rígido

Nuestro grupo también estudió la influencia de la presencia de bloques rígidos de polifosfaceno sobre los procesos de auto-organización. Para ello, se sintetizaron los copolímeros **7a-c** dotados de un bloque  $[N=P(O_2C_{12}H_8)]_n$  con una alta rigidez estructural (Figura 6).<sup>15a-b</sup> Estos copolímeros formaron películas porosas donde el tamaño de poro depende de la relación de bloques. Así, mientras los poros del copolímero **7c** poseen un diámetro de 514 nm, los del copolímero **7b** presentan diámetros de 58 nm. El copolímero **7a** mostró, como era de esperar, un tamaño de poro intermedio entre el **7b** y el **7c**.



**Figura 6.** Micrografías de SEM de los poros obtenidos para los copolímeros (a) **7a** y (b) **7b**.

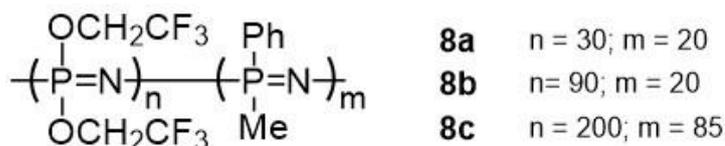
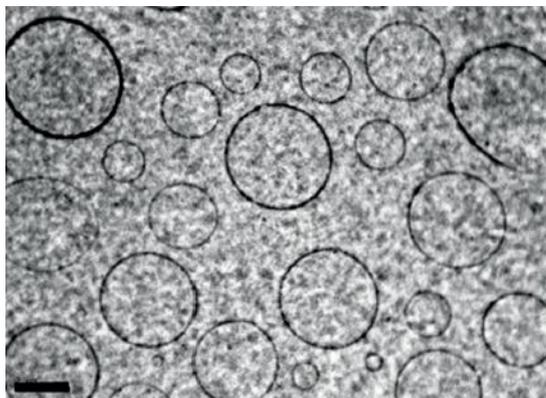
La presencia de un bloque rígido de  $[N=P(O_2C_{12}H_8)]_n$  ralentizó cinéticamente los procesos de auto-organización permitiendo capturar algunos intermedios estructurales (Figura 7). De este modo, se pudo demostrar que las películas porosas se crean mediante un proceso de auto-organización jerárquico donde inicialmente se forman vesículas que, durante la evaporación del disolvente, se compactan dando lugar a la formación de un film que posee huecos internos. El posterior colapso de la estructura vesicular interna da lugar a poros abiertos en la superficie de la película. Este mecanismo de formación de películas porosas a partir de vesículas compactas no tenía precedentes en la bibliografía.



**Figura 7.** Representación del proceso de evaporación del disolvente dando lugar al film (izquierda). Imágenes de a) TEM en donde se pueden ver una vesícula (derecha arriba, las flechas indican la pared de la vesícula). La barra se corresponde con 100 nm; b) SEM en donde se puede ver el film poroso formado por el colapso de las vesículas, en la ampliación se aprecia el intermedio estructural antes de la ruptura de la cubierta del poro (derecha abajo). La barra se corresponde con 1000 nm y con 200 nm para la ampliación.

### 1.1.1.3. Copolifosfacenos de bloque con un segmento cristalino

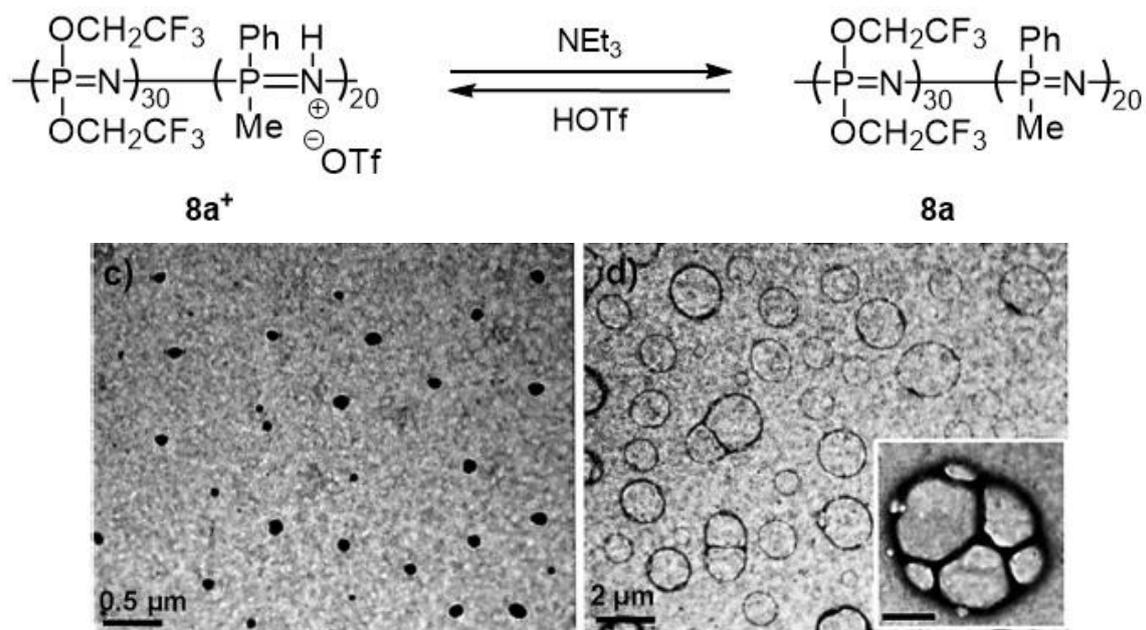
La cristalinidad se estudió mediante la incorporación del bloque  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$  a la estructura de un copolifosfaceno de dos bloques. Para ello, se sintetizaron los copolímeros **8a-c** con distintas relaciones de bloques.<sup>16</sup> La auto organización de estos materiales en THF (*Figura 8*) condujo a la formación de vesículas unilaminares gigantes (conocidas como GUVs, por sus siglas en inglés), estructuras raramente encontradas en procesos de auto-organización de copolímeros de bloque.

**8a-c****8a** n = 30; m = 20**8b** n = 90; m = 20**8c** n = 200; m = 85

**Figura 8.** Copolifosfacenos con un segmento cristalino **8a-c** y micrografía de TEM del copolímero **8a** en THF en la que se pueden ver GUVs (la barra se corresponde con 2000 nm).

Además, estas vesículas se pudieron romper reversiblemente controlando el pH del medio de reacción. Así, la adición de ácido trifílico (HOTf) a la disolución formada de GUVs originó una transformación morfológica para dar lugar a nanoestructuras esféricas en estrella (*Figura 9*). Este proceso explica por la protonación selectiva del bloque  $[\text{N}=\text{PMePh}]_m$  situado originalmente en la corona de las GUVs.<sup>17,9</sup> La formación de cadenas protonadas  $\{[\text{N}=\text{PH}^+\text{MePh}][\text{OTf}]\}_m$  muy insolubles en THF induce una inversión core-corona para dar lugar a las micelas esféricas donde el core lo ocupa ahora el referido bloque  $\{[\text{N}=\text{PH}^+\text{MePh}][\text{OTf}]\}_m$  mientras que el segmento  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$  ocupará la corona de las nanoestructuras. El proceso descrito se revierte por adición de una base como la trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ). Esta transformación morfológica se pudo demostrar mediante microscopía electrónica (TEM y SEM) y estudios de dispersión dinámica de luz (DLS), mientras que la protonación/desprotonación selectiva de las cadenas  $[\text{N}=\text{PMePh}]_m$  se demostró por RMN.

<sup>17</sup> a) Neilson, R. H., Wisian-Neilson, P. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 541-562; b) Wisian-Neilson, P., Neilson, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2848-2849; c) Wisian-Neilson, P., García-Alonso, F. J. *Macromolecules*, **1993**, *26*, 7156-7160.



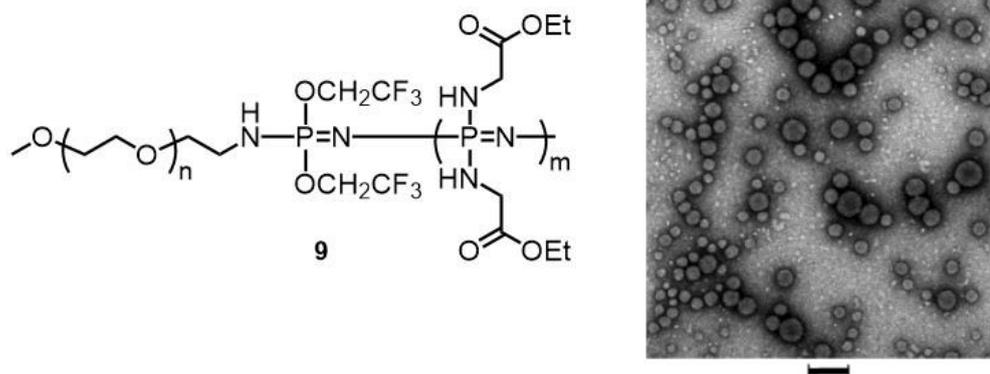
**Figura 9.** Micrografías de TEM de las micelas esféricas formadas por el copolímero  $8a^+$  (a) y la formación de manera reversible de las GUVs por adición de  $\text{NEt}_3$ . Las barras se corresponden con 2000 nm y con 500 nm para la ampliación que se puede ver a la derecha.

### 1.1.2. Auto-organización de copolímeros de bloque con un bloque fosfacénico y otro de distinta naturaleza

Anteriormente al año 2012 existían muy pocos ejemplos en la bibliografía donde se estudiara la auto-organización de copolifosfacenos de bloques con un segmento de distinta naturaleza.

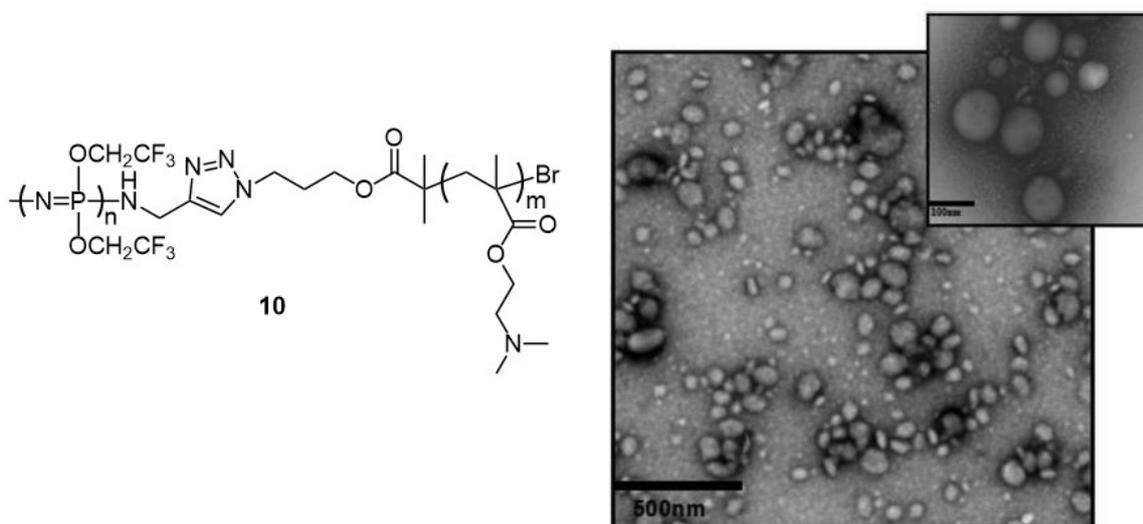
En el año 2002, el grupo de Allcock estudió la auto-organización en medio acuoso del copolifosfaceno **9** dotado de bloques de poli(óxido de etileno) (PEO, ver *Figura 10*).<sup>18</sup> La auto-organización de estos materiales dio lugar a la formación de vesículas esféricas. Al igual que en ejemplos anteriores del mismo grupo, no se estudió con detalle la naturaleza de estos agregados ni los parámetros que influyeron en su formación.

<sup>18</sup> Chang, Y., Bender, J. D., Phelps, M. V. B., Allcock, H. R. *Biomacromolecules*, **2002**, 3, 1364-1369.



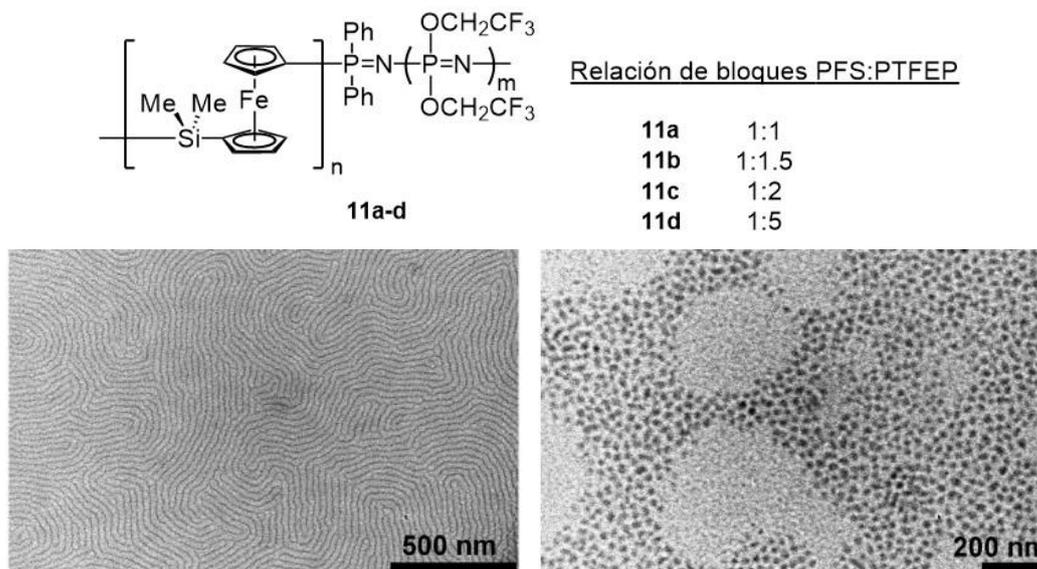
**Figura 10.** Vesículas esféricas obtenidas en medio acuoso para el copolímero **9**. La barra se corresponde con 200 nm.

El segundo ejemplo de copolifosfacenos con un bloque de distinta naturaleza pertenece también a Allcock y su síntesis fue descrita en secciones anteriores (**10**). La auto-organización de este material en agua llevó a la formación de micelas de geometría esférica cuando el copolímero se encontraba a una concentración de 1 mg/mL (ver *Figura 11*). De nuevo, los autores no estudiaron con detalle la naturaleza de estos agregados, no pudiéndose, por lo tanto determinar si se encontraban ante micelas esféricas sólidas (micelas en estrella) o huecas (vesículas).



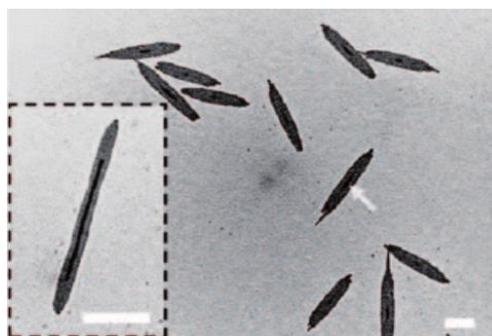
**Figura 11.** Micrografía de TEM de las micelas esféricas formadas por auto-organización del copolímero **10** en una disolución acuosa a una concentración de 1 mg/mL (la línea se corresponde con 500 nm). El recuadro de la derecha se corresponde con una ampliación de estas (la línea indica 100 nm).

La auto-organización de copolifosfacenos de bloques con cadenas de poli(ferrocenilsilano) (PFS) se estudió en mayor profundidad. Estos materiales se auto-organizan en películas finas generando cilindros o esferas dependiendo de la relación de bloques de copolímero de partida (*Figura 12*).<sup>11</sup>



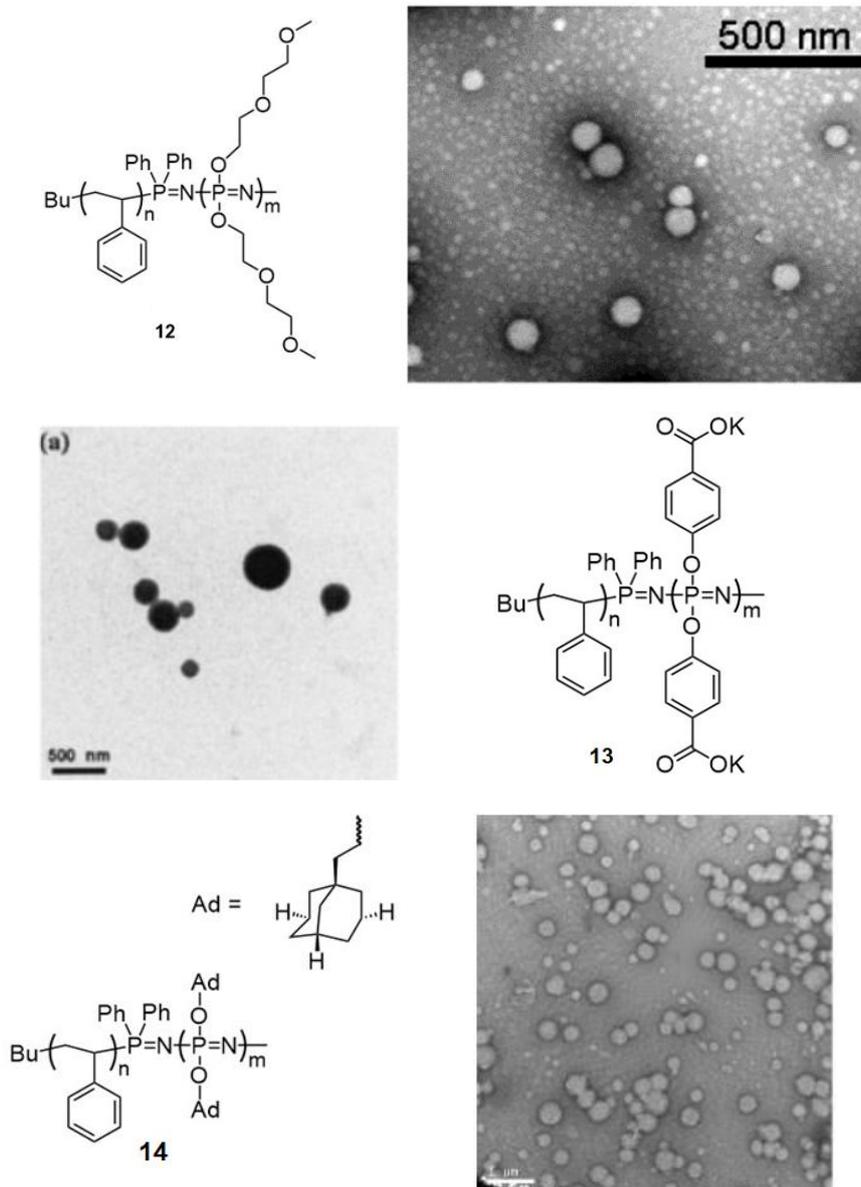
**Figura 12.** Micrografías de TEM de a) el copolímero **11c**, en la que se pueden observar cilindros perfectamente alineados; la barra se corresponde con 500 nm; b) el copolímero **11d** en la que se pueden observar agregados esféricos, la barra se corresponde con 200 nm.

En cambio, cuando se empleó un disolvente selectivo para el bloque PFS, el THF, se observó la presencia de micelas cilíndricas con formas no muy bien definidas. El empleo de nanocilindros de PFS-*b*-P2VP como “semilla de cristalización” sobre la que inducir la auto-organización de las cadenas solvatadas de PFS-*b*-PTFEP (**11d**), llevó a la formación de micelas ovaladas en disolución, cuyo core estaba formado por las cadenas de PFS mientras que en las coronas se situaban los bloques de PTFEP (*Figura 13*). La adición de cantidades controladas del copolímero PFS-*b*-PTFEP (**11d**) sobre la disolución de las “semillas de cristalización” permitió controlar los tamaños de las nanoestructuras ovaladas.



**Figura 13.** Micrografía de TEM de las micelas ovaladas obtenidas para el polímero **11d** mediante la adición de PFS-*b*-P2VP como núcleo de cristalización (a la izquierda se puede ver la ampliación de una de las micelas). Las barras se corresponden con 500 nm.

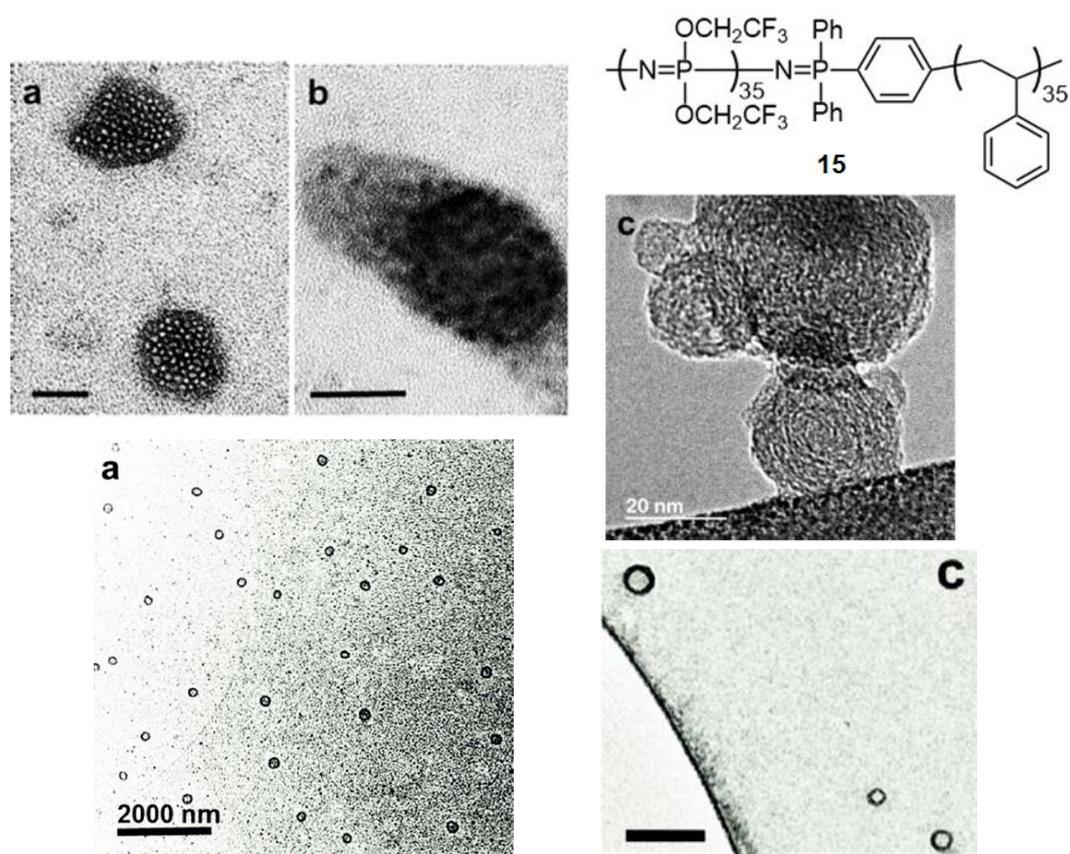
Por último, se estudió la auto-organización de copolifosfacenos de bloque que incorporan segmentos de poliestireno (*Figura 14*). En todos los ejemplos analizados, los bloques de poliestireno se combinaron con cadenas de polifosfaceno hidrosolubles.<sup>19</sup> La auto-organización de estos materiales se realizó en disolución acuosa, mostrando en todos los casos la formación de nanoestructuras esféricas. Aunque es de suponer, dada la insolubilidad del poliestireno en medios acuosos que este ocupe el core de las micelas, los estudios publicados no profundizaron en estos aspectos.



**Figura 14.** Micrografías de TEM de las nanoestructuras esféricas obtenidas para disoluciones acuosas de a) el copolímero **12** (la barra se corresponde con 500 nm; b) el copolímero **13** (la barra se corresponde con 500 nm y c) el copolímero **14** (la barra se corresponde con 1000 nm).

<sup>19</sup> a) Allcock, H. R., Powell, E. S., Chang, Y. *Macromolecules*, **2004**, *37*, 7163-7167; b) Chang, Y., Powell, E. S., Allcock, H. R. *J. Polym. Sci.: Part A. Polym. Chem.*, **2005**, *43*, 2912-2920; c) Cho, S. Y., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 4484-4490.

Dada la escasa profundidad con que se realizaron los estudios de auto-organización de copolifosfacenos de bloques incorporando cadenas de poliestireno, nuestro grupo de investigación decidió abordar dicho estudio con detalle. Para ello, se sintetizó el copolímero **15** con bloques cristalinos de polifosfaceno  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$  (PTFEP, *Figura 15*).<sup>20</sup> La auto-organización de **15** en THF mostró la formación de nanoesferas bicontinuas o micelas toroidales dependiendo de la concentración inicial de **15** en disolución. Ambas morfologías son extremadamente exóticas y se consiguieron por primera vez en este trabajo a partir de copolímeros de dos bloques lineales y en ausencia de aditivos o mezclas de disolventes. Además, se demostró que existe una transformación morfológica reversible entre ambas nanoestructuras en disolución. Así, la primera se convierte en la segunda y viceversa simplemente cambiando la concentración del copolímero **15** en disolución. Esta transformación no tenía precedentes en la bibliografía hasta la publicación del trabajo.



**Figura 15.** Micrografías de TEM de las micelas bicontinuas (arriba) obtenidas para el copolímero **15** (la barra se corresponde con 50 nm para a) y b) y con 20 para c)) y de las micelas toroidales (abajo) (la barra se corresponde con 2000 nm para d) y con 200 nm para e)).

<sup>20</sup> Presa-Soto, D., Carriedo, G. A., de la Campa, R., Presa Soto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 128, 10256-10261.

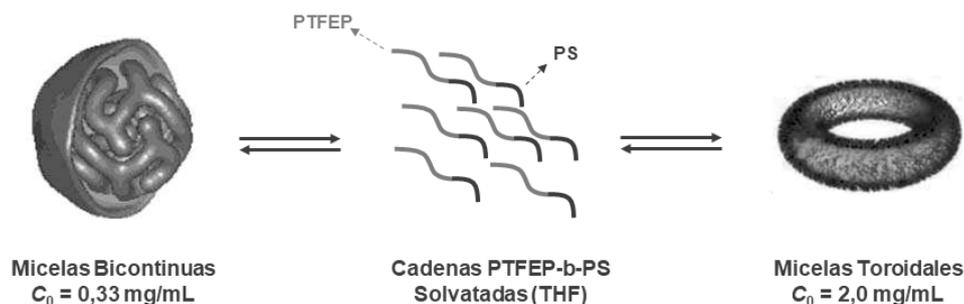
## 2. Discusión de Resultados

### 2.1. Auto-organización de los copolímeros de bloques poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]-*b*-poliestireno (56a-c)

Como se mencionó en la Introducción del presente capítulo, los copolifosfacenos de bloques  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_x$ -*b*-poliestireno<sub>n</sub> ( $x = n = 50$ ; PTFEP-*b*-PS) con un bloque cristalino  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_x$ , se auto-organizan en THF generando morfologías bicontinuas y toroidales bien definidas en función de la concentración inicial del copolímero en disolución ( $C_0 = 0,33$  mg/mL micelas bicontinuas;  $C_0 = 2,0$  mg/mL micelas toroidales).<sup>20</sup> Además, se demostró mediante estudios de WAXS que la cristalización del bloque  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_x$  en el núcleo de la nanoestructura es la fuerza directora de la formación de una u otra morfología. Por lo tanto, y en primer lugar, se estudió la influencia de la concentración inicial de copolímero en disolución de THF sobre la morfología obtenida tras el proceso de auto-organización, ampliando el rango de concentraciones desde 0,1 hasta 50 mg/mL. Para ello se empleó el copolímero **56a**, con un grado de polimerización de cada uno de los bloques muy similar al empleado anteriormente en la formación de las micelas bicontinuas y los toroides ( $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ -*b*-poliestireno<sub>45</sub>).

#### 2.1.1. Estudio de la auto-organización de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ -*b*-(poliestireno)<sub>45</sub> (56a) en THF en función de la concentración inicial ( $C_0$ ) de copolímero

La reversibilidad observada en la transformación morfológica entre micelas bicontinuas y toroides, necesariamente implica el establecimiento de un equilibrio entre las cadenas de polímero solvatadas y las mismas agregadas en forma de una de las mencionadas nanomorfologías (*Figura 16*).



**Figura 16.** Equilibrio entre la formación de micelas bicontinuas y micelas toroidales por simple variación de la concentración del copolímero en una disolución de THF (PTFEP = poli[(bistrifluoroetoxi)fosfaceno]; PS = poliestireno).

Dicho equilibrio se ve favorecido por la utilización de THF como único disolvente en el proceso de auto-organización. Este efecto, y de acuerdo con los parámetros de solubilidad de Hansen,<sup>21</sup> el THF ( $\delta_{Total}^{THF} = 19,43$ ) es mejor disolvente para el bloque de poliestireno ( $\delta_{Total}^{PS} = 19,04$ ) que para el segmento de  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_x$  ( $\delta_{Total}^{PTFEP} = 23,57$ ) por lo que este último estará, principalmente, localizado en los núcleos de las nanoestructuras formadas. Un análisis más profundo del parámetro de solubilidad para el poliestireno (PS), el PTFEP y el THF permite obtener más información acerca de las interacciones polímero-disolvente. En el modelo de Hansen, el parámetro de solubilidad ( $\delta_{Total} = \delta_T$ ) se divide en tres componentes: *i*) una componente de dispersión ( $\delta_d$ ); *ii*) una componente de polaridad ( $\delta_p$ ) y *iii*) una componente asociada a la presencia de enlaces de hidrógeno ( $\delta_h$ ). De esta forma,  $\delta_T$  viene definido por:

$$\delta_T = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2} \quad (1)$$

En la interpretación de Hansen, tanto los disolventes como los solutos (en nuestro caso los polímeros) se pueden representar mediante un punto en un diagrama tridimensional con coordenadas ( $\delta_d$ ;  $\delta_p$ ;  $\delta_h$ ). La diferencia de solubilidad entre el disolvente y el polímero se puede representar mediante la distancia entre los puntos que los definen. Esta representación tridimensional se puede simplificar en un diagrama bidimensional utilizando la aproximación de Bagley *et al.*<sup>22</sup> que considera que el efecto de  $\delta_d$  y  $\delta_p$  sobre la solubilidad de un soluto en un disolvente dado es muy similar, mientras que el

<sup>21</sup> Hansen, C. M. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1969**, 8, 2-11.

<sup>22</sup> Van Krevelen, D. W., te Nijenhuis, K. *Properties of Polymers (4<sup>th</sup> Ed.)*, Elsevier, Amsterdam, **2009** (189-227).

efecto de  $\delta_h$  es de una naturaleza significativamente diferente. Por lo tanto,  $\delta_d$  y  $\delta_p$  se pueden integrar en una sola componente,  $\delta_v$ , definida por siguiente ecuación:

$$\Delta\delta = (\delta_v^2 + \delta_h^2)^{1/2} \quad (2)$$

De esta forma, la diferencia de solubilidad entre el disolvente y el polímero se puede representar ahora mediante la distancia entre los dos puntos que vienen definidos por  $\delta_v$  y  $\delta_h$ . Esta distancia,  $\Delta\delta$ , viene definida por:

$$\Delta\delta = \left[ (\delta_v^{\text{polimero}} - \delta_v^{\text{disolvente}})^2 + (\delta_h^{\text{polimero}} - \delta_h^{\text{disolvente}})^2 \right]^{1/2} \quad (3)$$

En una aproximación bastante buena, y sin hacer uso de los radios de integración ( $R_0$ ) de los polímeros que no han sido calculados para  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_x$  (PTFEP), se puede evaluar la afinidad de un determinado disolvente por un polímero (PS o PTFEP) calculando el valor de  $\Delta\delta$ . Así, cuanto menor sea este valor, mayor será la afinidad polímero-disolvente y viceversa (para poliestirenos, por ejemplo, valores de  $\Delta\delta \leq 5$  corresponden a buenos disolventes mientras que valores  $\Delta\delta > 5$  corresponden a no-disolventes para el PS.<sup>23</sup>

En el caso concreto del presente estudio, el copolifosfaceno de bloques PTFEP<sub>50-b</sub>-PS<sub>45</sub>, los valores de ( $\delta_d$ ;  $\delta_p$ ;  $\delta_h$ ) del polímero PTFEP se pueden evaluar usando la contribución a cada parámetro de solubilidad de Hansen de los distintos grupos funcionales que componen la unidad repetida del polímero según las ecuaciones:<sup>24,21</sup>

$$\delta_d = \frac{\sum F_d}{\sum V} \quad (4)$$

$$\delta_p = \frac{[\sum (F_p)^2]^{1/2}}{\sum V} \quad (5)$$

$$\delta_v = \left( \frac{\sum U_h}{\sum V} \right)^{1/2} \quad (6)$$

<sup>23</sup> a) Yang, Z., Zhang, W., Li, J., Chen, J. *Sep. Purif. Technol.*, **2012**, 93, 15-24; b) Bernardo, G., Vesely, D. *Eur. Polym. J.*, **2007**, 43, 938-948.

<sup>24</sup> Hansen, C. M. *Hansen Solubility Parameters: A Users Handbook (2<sup>nd</sup> Ed.)*, CRC Press Taylor & Francis Group, Nueva York, EEUU, **2007**.

donde  $F_d$ ,  $F_p$  y  $U_h$  corresponden a la contribución a los parámetros de dispersión, polaridad y enlace de hidrógeno de cada uno de los grupos funcionales de la unidad repetida del polímero. Los valores de  $F_d$ ,  $F_p$  y  $U_h$  están tabulados y se pueden encontrar en la bibliografía (Tabla 1).<sup>25</sup>

**Tabla 1.** Contribución de los grupos funcionales del polifosfaceno [ $N=P(OCH_2CF_3)_2$ ] (PTFEP).

	V (cm <sup>3</sup> /mol)	$F_d$ (J·cm <sup>3</sup> /mol) <sup>1/2</sup>	$F_p$ (J·cm <sup>3</sup> /mol) <sup>1/2</sup>	$U_h$ (J/mol)
<b>N</b>	4	164	1323	1759
<b>P<sup>a</sup></b>	8	656	250	0
<b>-O-</b>	3,8	100	400	1467
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	16,6	270	0	0
<b>C</b> (cuaternario)	-19,2	-70	0	0
<b>F</b>	18	220	542	0

<sup>a</sup>Valores estimados teniendo en cuenta los valores tabulados para O, S y N y las propiedades periódicas

Los valores de  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  para el poliestireno y el THF (Tabla 2) se pueden encontrar en la bibliografía.<sup>26,25</sup>

**Tabla 2.** Parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) calculados para el PTFEP y el PS y  $\Delta\delta$  para la interacción PTFEP-THF y PS-THF.

	$\delta_d$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_p$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_h$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_t$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\Delta\delta$ (MPa) <sup>1/2</sup>
<b>PTFEP</b>	22,4	4,0	6,2	23,6	5,4
<b>PS</b>	17,6	6,0	4,1	19,0	3,9
<b>THF</b>	16,8	5,6	8,0	19,4	0

Los valores de  $\Delta\delta$  mostrados en la Tabla 2 confirman que el THF es mejor disolvente para el bloque de poliestireno que para el bloque de PTFEP (nótese que el valor de  $\Delta\delta$  para el poliestireno en THF es menor que valor umbral de 5 unidades anteriormente

<sup>25</sup> Barton, A. F. M. *CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, CRC Press Inc., Florida, EEUU, 1991.

<sup>26</sup> a) Brandrup, J., Immergut, E. H., Grulke, E. A., Abe, A., Bloch, D. R. *Polymer Handbook (Vol. 4)*, Wiley & Sons, Nueva Jersey, EEUU, 1994; b) Barton, A. F. M. *Chem. Rev.*, 1975, 75, 731-753; c) Mieczkowski, R. *Eur. Polym. J.*, 1988, 24, 1185-1189.

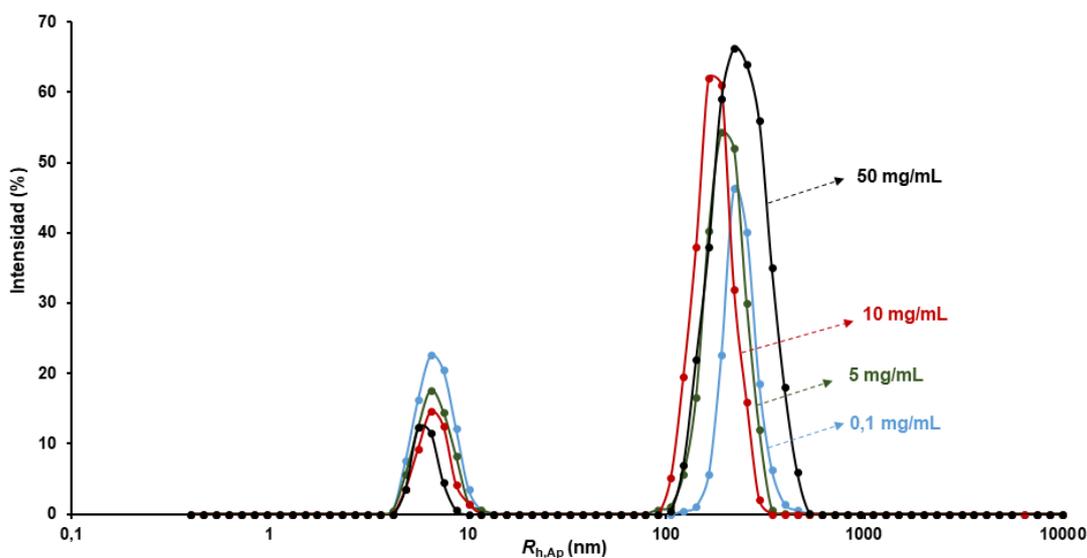
mencionado). Sin embargo, el valor de  $\Delta\delta$  para el PTFEP no se encuentra tan alejado del determinado para el PS, lo que implica que, considerando como válido para PTFEP el valor umbral de 5 unidades, el THF puede solvatar en gran medida las cadenas de PTFEP localizadas en los núcleos de las nanoestructuras y favorecer su movilidad y, por tanto, el establecimiento de equilibrios [polímero  $\leftrightarrow$  micela]. Dicho de otra forma, es previsible que en la disolución de THF las micelas convivan con cadenas de polímero sin agregar y que los núcleos de las nanoestructuras se encuentren solvatados en cierta extensión. El proceso de evaporación del disolvente durante el *drop-casting* permitirá atrapar la nanomorfología formada en disolución y su observación por medio de microscopías electrónicas.

Con estos resultados en mente, se decidió abordar el estudio de la auto-organización del copolímero [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>50</sub>-*b*-poliestireno<sub>45</sub> (**56a**) en función de la concentración inicial de copolímero ( $C_0$ ) en THF. Para ello, y teniendo en cuenta que las micelas bicontínuas y los toroides se obtuvieron a 0,33 y 2,0 mg/mL respectivamente, se emplearon  $C_0$  del copolímero **56a** sensiblemente distintas y que abarcaban un amplio rango de concentraciones (0,1; 5; 10 y 50 mg/mL) para evaluar si el proceso de transformación morfológica tenía en una mayor extensión en función de la concentración. De esta forma, el mencionado proceso de auto-organización a las distintas concentraciones estudiadas fue monitorizado mediante DLS. Así, al cabo de 24 horas el análisis de DLS mostró, para todas las concentraciones en estudio, la presencia de dos señales; una mayoritaria a valores de  $R_{h,Ap}$  consecuentes con la presencia de una nanoestructura en disolución y otro, minoritario, a valores del  $R_{h,Ap}$  coherentes con la presencia de cadenas libres (sin agregar) del copolímero **56a** (Tabla 3 y Figura 17).

**Tabla 3.** Radios hidrodinámicos aparentes obtenidos por DLS para el copolímero **56a** a diferentes concentraciones de THF.

$C_0$ ( <b>56a</b> ) mg/mL	$R_{h,Ap}$ (1) nm <sup>a</sup>	$R_{h,Ap}$ (2) nm <sup>b</sup>
0,1	6	183
5	6	155
10	7	164
50	6	188

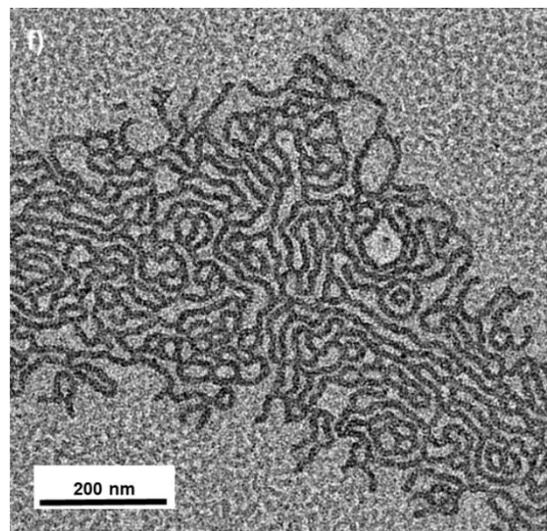
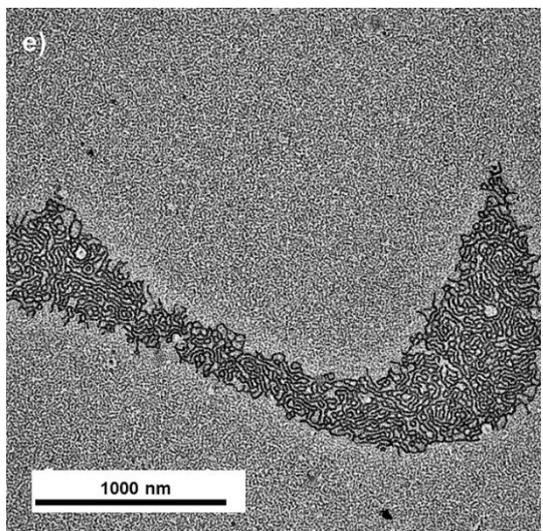
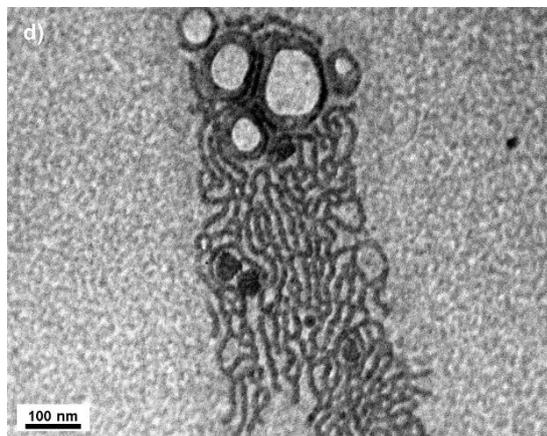
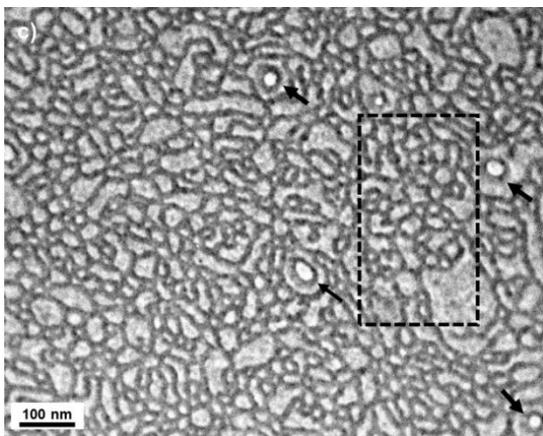
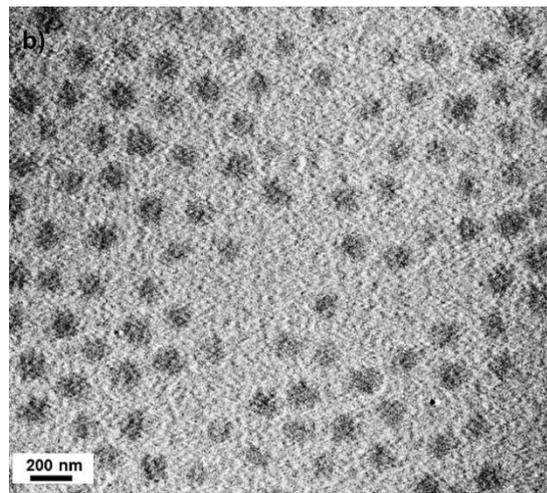
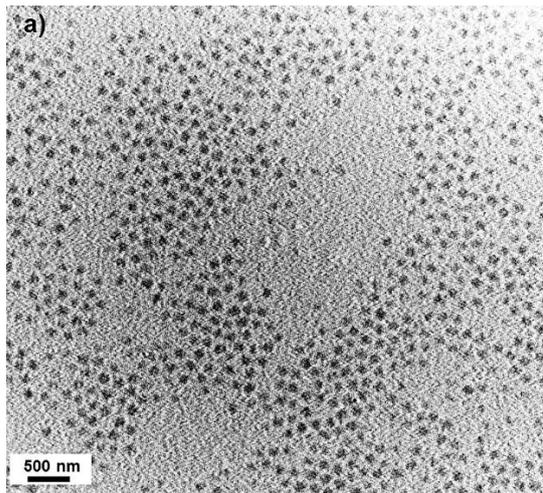
<sup>a</sup>  $R_{h,Ap}$  correspondiente a las cadenas de **56a** solvatadas; <sup>b</sup>  $R_{h,Ap}$  correspondiente a las micelas formadas por auto-organización de **56a** en THF.

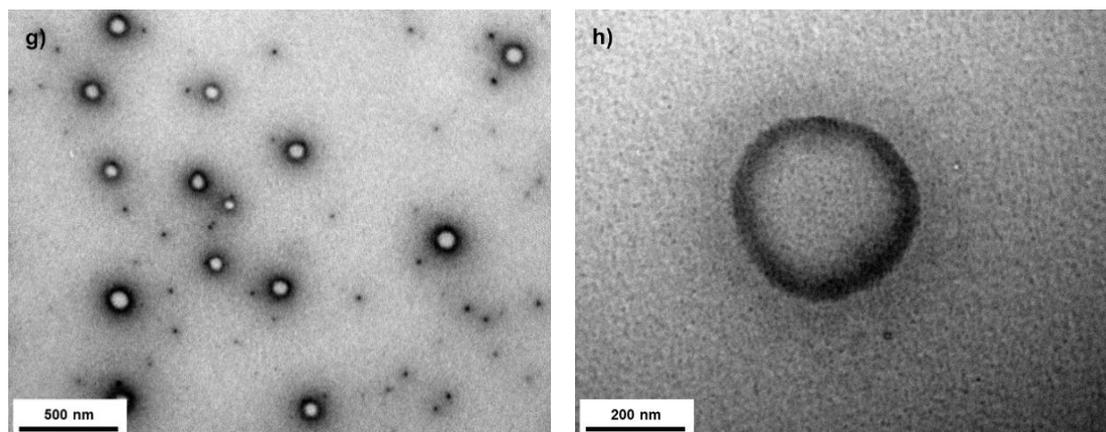


**Figura 17.** DLS de las distintas concentraciones estudiadas para el copolímero **56a** en THF.

El análisis de las disoluciones mediante DLS también muestra que la intensidad de la señal correspondiente a las cadenas de copolímero solvatadas ( $R_{h,Ap}$  ca. 6 nm) disminuye al aumentar la concentración. Esta observación evidencia un menor intercambio de las cadenas poliméricas de **56a** entre las dos formas como consecuencia del aumento de concentración y viscosidad de la disolución, es decir, el equilibrio se desplaza hacia la nanoestructura a  $C_0$  de **56a** altas.

La morfología de los agregados formados en disolución se estudió mediante TEM. De este modo, una gota de cada una de las disoluciones preparadas se depositó sobre una rejilla de cobre recubierta de una lámina de carbono y, posteriormente, fue situada sobre una hoja de papel absorbente. La rápida eliminación del disolvente sobrante por parte del papel asegura un rápido secado y reduce al mínimo la posibilidad de que la nanoestructura en disolución experimente transformaciones morfológicas durante la evaporación del mismo. Así, la nanoestructura formada en disolución es fijada (atrapada cinéticamente) en la rejilla de cobre y puede estudiarse mediante TEM. En la *Figura 18* se presentan las imágenes de TEM de las disoluciones del copolímero **56a** a diferentes concentraciones.

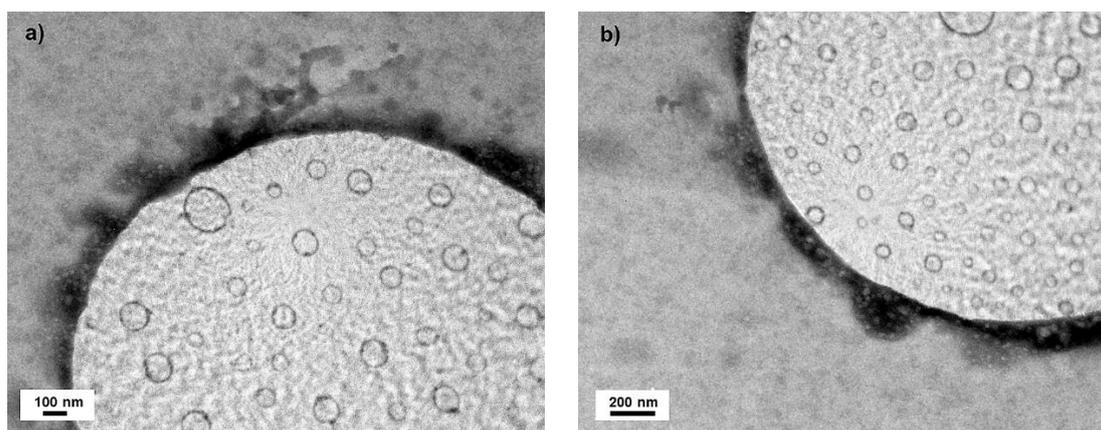




**Figura 18.** Imágenes de TEM de las nanoestructuras formadas por el copolímero **56a** en THF a las concentraciones iniciales de (a, b) 0,1 mg/mL; (c, d) 5 mg/mL; (e, f) 10 mg/mL; (g, h) 50 mg/mL.

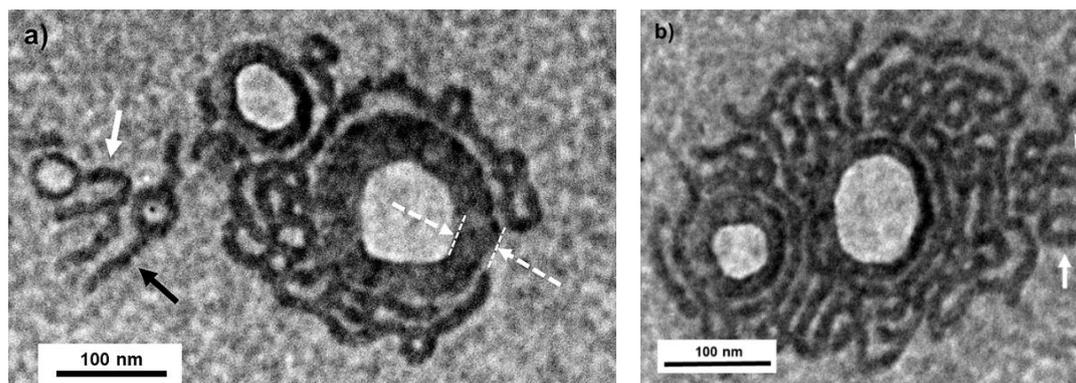
En ellas se puede apreciar cómo en la disolución de 0,1 mg/mL (*Figura 18a-b*) se generan nanoestructuras esféricas con un diámetro medio de  $134 \pm 6$  nm ( $N =$  número de objetos utilizados para el cálculo del tamaño medio = 235). Las esferas formadas son muy regulares tanto en forma como en tamaño. Un aumento de concentración hasta los 5 mg/mL da lugar a la formación de redes bidimensionales muy ramificadas (*Figura 18c-d*) donde es posible ver estructuras toroidales individuales atrapadas en su interior (ver flechas negras en la *Figura 18c*). Es necesario recordar que en trabajos previos del grupo se había observado la formación de toroides en disoluciones de 2 mg/mL de THF de un copolímero con longitud similar y relación de bloques que el **56a**.<sup>20</sup> Es por tanto asumible que el aumento de concentración de lugar al empaquetamiento de dichos toroides y la formación de redes bidimensionales muy ramificadas. En este sentido, las imágenes de TEM muestran regiones donde la compactación y empaquetamiento de toroides es muy evidente, dando lugar a morfologías multi-toroidales (ver región encuadrada en la *Figura 18c*). Las redes descritas conviven con redes de cilindros menos ramificadas y donde la presencia de estructuras de tipo toroidal es menos visible (*Figura 18d*). En este último escenario se observan toroides empaquetados cuyo diámetro (ca. 120 nm) y anchura del anillo (ca. 40 nm, ver parte superior de *Figura 18d*) son concordantes con los previamente observados en los toroides individuales formados a la concentración de 2 mg/mL (130 y 60 nm respectivamente), lo que sin duda es coherente con la formación de estas redes por empaquetamiento de toroides previamente formados en disolución. Para confirmar la presencia de toroides en la disolución de 5 mg/mL, previo al proceso de *drop-casting*, se realizaron estudios de Cryo-TEM. En la *Figura 19* se muestran las imágenes de Cryo-

TEM obtenidas utilizando rejillas de cobre de 3 mm cubiertas con una película de carbono perforado en forma de maya y trabajando en condiciones de “*low-dose*” ( $5-10 \text{ e}/\text{\AA}^2$ ), donde se observan con claridad las nanoestructuras toroidales en disolución. El diámetro de los toroides es muy similar al observado a 2 mg/mL ( $132 \pm 10$ ), siendo sin embargo la densidad (número de objetos por  $\mu\text{m}^2$ ) mucho mayor a 5 mg/mL ( $\sim 40$  toroides/ $\mu\text{m}^2$  frente a que  $\sim 6$  toroides/ $\mu\text{m}^2$ ).



**Figura 19.** Imágenes de Cryo-TEM de las nanoestructuras formadas por el copolímero **56a** a una concentración de 5 mg/mL.

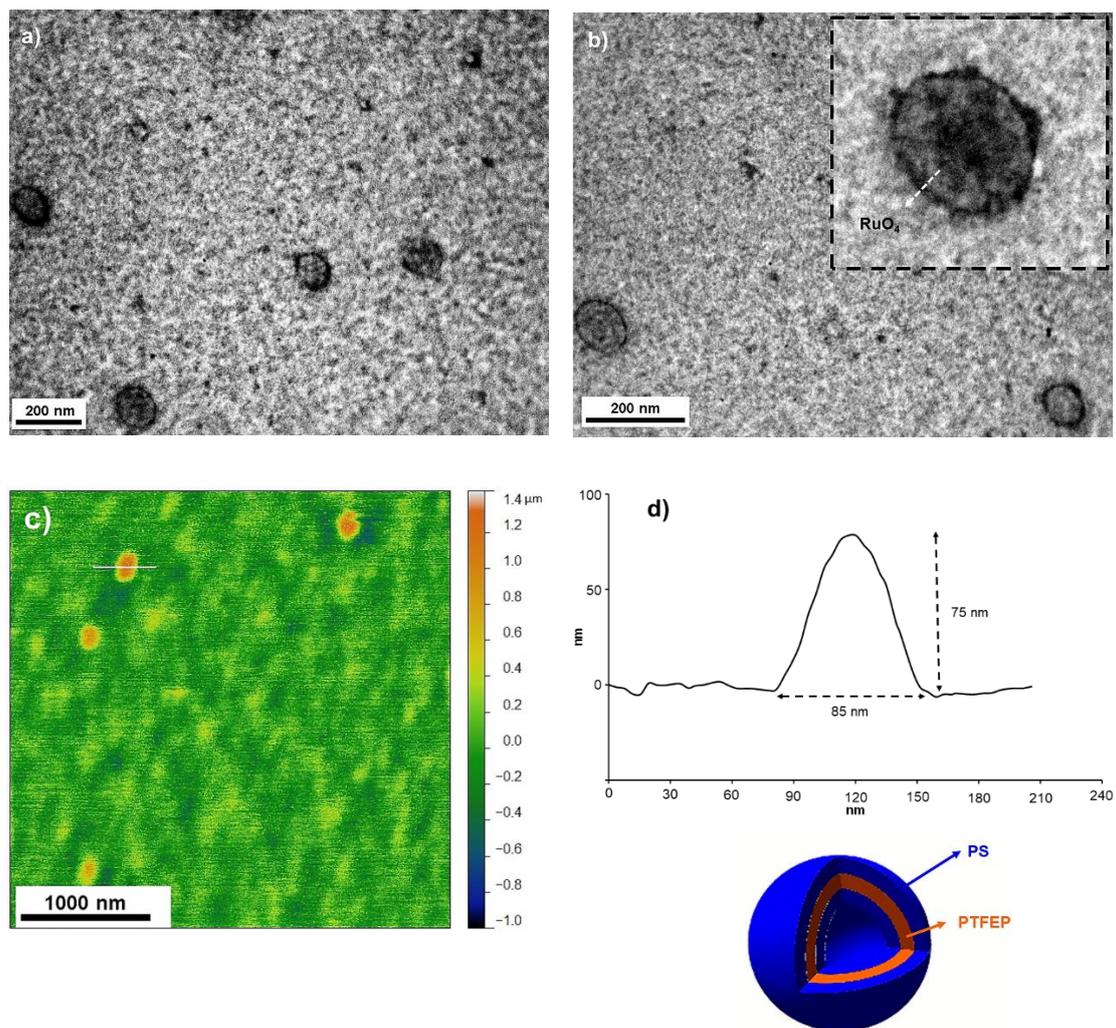
A la concentración de 10 mg/mL, las imágenes de TEM mostraron redes de cilindros bidimensionales donde la presencia de estructuras toroidales es más escasa (*Figura 18e-f*). No se distinguen cilindros individuales (no se puede determinar el principio y el fin de los mismos) y las redes formadas tienen el tamaño de varias micras de longitud. A concentraciones comprendidas entre 5 y 10 mg/mL, se observaron redes muy similares a las presentadas en las *Figuras 18c-d*. Sin embargo, eventualmente se pueden observar estructuras intermedias que explican la paulatina apertura de las estructural multi-toroidales previamente observadas (5 mg/mL) y la formación de redes de cilindros menos ramificadas a 10 mg/mL (*Figura 20*). Así, se observan estructuras en forma de semicírculo (ver flechas blancas en *Figura 20a-b*) que provienen de la apertura de un toroide. Además, fue posible observar morfologías aisladas más complejas donde fragmentos cilíndricos lineales se proyectan directamente del anillo de un toroide (ver flecha negra en *Figura 20a*). La presencia de esta arquitectura solo puede explicarse por la apertura de tres toroides empaquetados consecutivamente. Es más, la longitud de los cilindros proyectados sobre el toroide central (70 y 56 nm) no difiere en exceso de la longitud de la circunferencia del toroide central (84 nm; calculado para un diámetro de 27 nm), observación que es coherente con lo expuesto anteriormente.



**Figura 20.** Imágenes de TEM de disoluciones del copolímero **56a** a la concentración de 7 mg/mL. Las flechas blancas indican la presencia de estructuras con forma de semicírculo distorsionado y la flecha negra indica la presencia de estructuras cilíndricas lineales, ambas derivadas de la apertura de un toroide.

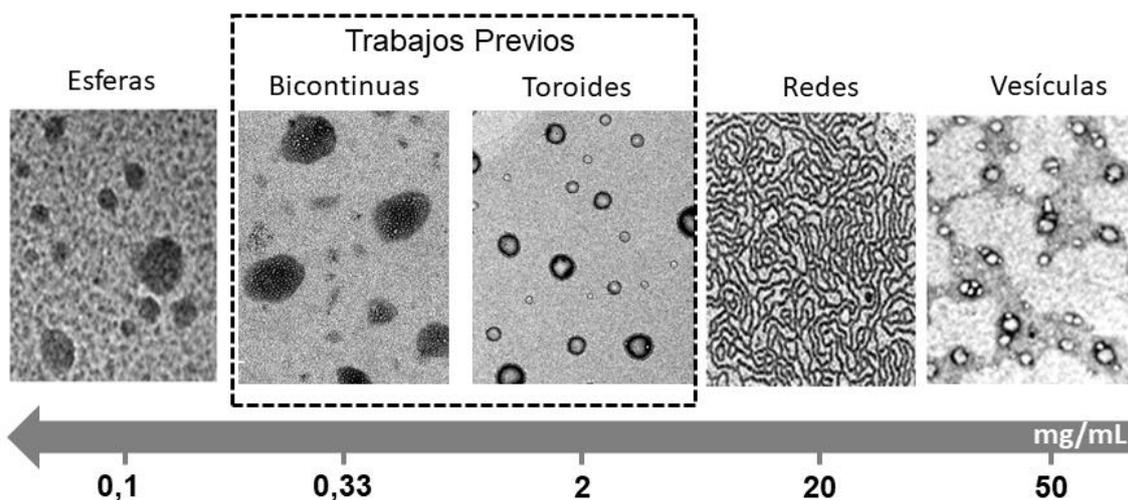
Se observan, a su vez, toroides individuales embebidos en la red bidimensional formada y cuya anchura del anillo que los define es, en algunos casos, mayor de lo esperado (ca. 65 nm; ver flechas discontinuas en *Figura 20a*). Esto puede deberse al efecto del hinchado de las cadenas de PTFEP en la disolución de THF al no tratarse este de un mal disolvente para este polímero. Este hinchamiento o solvatación parcial puede provocar el colapso total de la estructura toroidal durante la evaporación del disolvente en el proceso de *drop-casting*.

A la concentración de 50 mg/mL, se observaron morfologías esféricas cuya proyección bidimensional en las imágenes de TEM puede asociarse a una vesícula o a un toroide (*Figura 18g-h*). El halo exterior, más difuso, y la parte interior, con mayor contraste, sugieren la presencia de vesículas (*Figura 18h*). Tanto el tintado de las muestras con RuO<sub>4</sub> (*Figura 21a-b*), que muestran un claro oscurecimiento de la parte interior de las nanoestructuras, como los estudios de AFM (*Figura 21c-d*), confirman la estructura vesicular de los agregados formados. Estos últimos estudios permiten determinar un diámetro de 85 nm para estas vesículas (*Figura 21d*; nótese que la altura de la vesícula es ligeramente menor debido, probablemente, al colapso parcial de la estructura durante la medida de AFM). Dada la solubilidad del PTFEP y PS en THF, es asumible pensar que el bloque de PTFEP ocupará la pared o cápsula de la vesícula mientras que el bloque de PS, más soluble, ocupará las coronas interior y exterior.



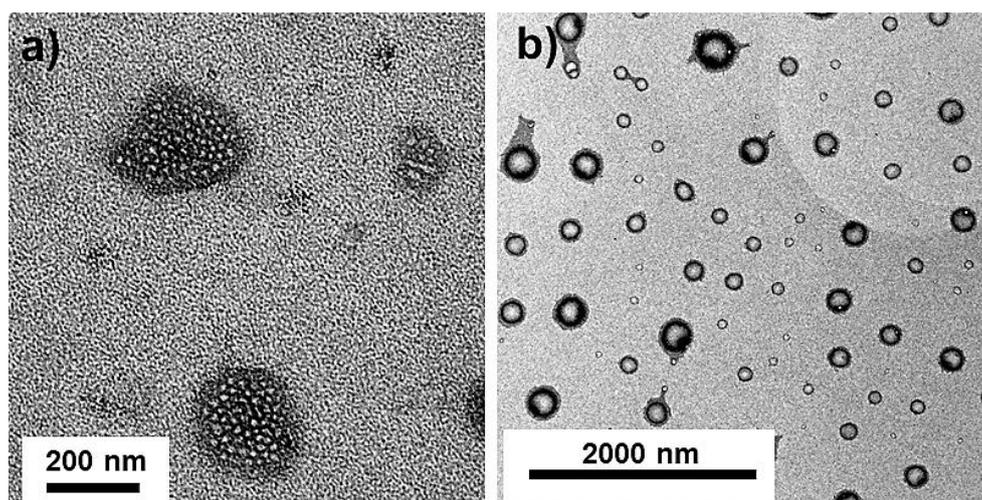
**Figura 21.** Auto-organización del copolímero **56a** a la concentración de 50 mg/mL en THF. (a, b) Imágenes de TEM de las vesículas tintadas con  $\text{RuO}_4$ ; (c, d) AFM mostrando el perfil y la representación gráfica de una vesícula.

Los resultados obtenidos muestran con claridad la dependencia morfológica que la concentración inicial de copolímero ejerce sobre los procesos de auto-organización de **56a** en THF. Además, las distintas morfologías obtenidas (esferas, redes de cilindros y vesículas) se pueden interconvertir, las unas en las otras mediante simple dilución a partir de una disolución concentrada de **56a** en THF. Así, partiendo de una disolución del copolímero **56a** de 50 mg/mL que contiene vesículas, se pueden obtener las redes de cilindros y las micelas esféricas sin más que añadiendo THF hasta la concentración de 10 y 0,1 mg/mL la preparación inicial (Figura 22; fue necesario esperar un tiempo de 24 horas para alcanzar el equilibrio morfológico tras cada proceso de dilución).



**Figura 22.** Transformación de las distintas estructuras encontradas en THF para el copolímero **56a** por simple dilución de la disolución primigenia a 50 mg/mL.

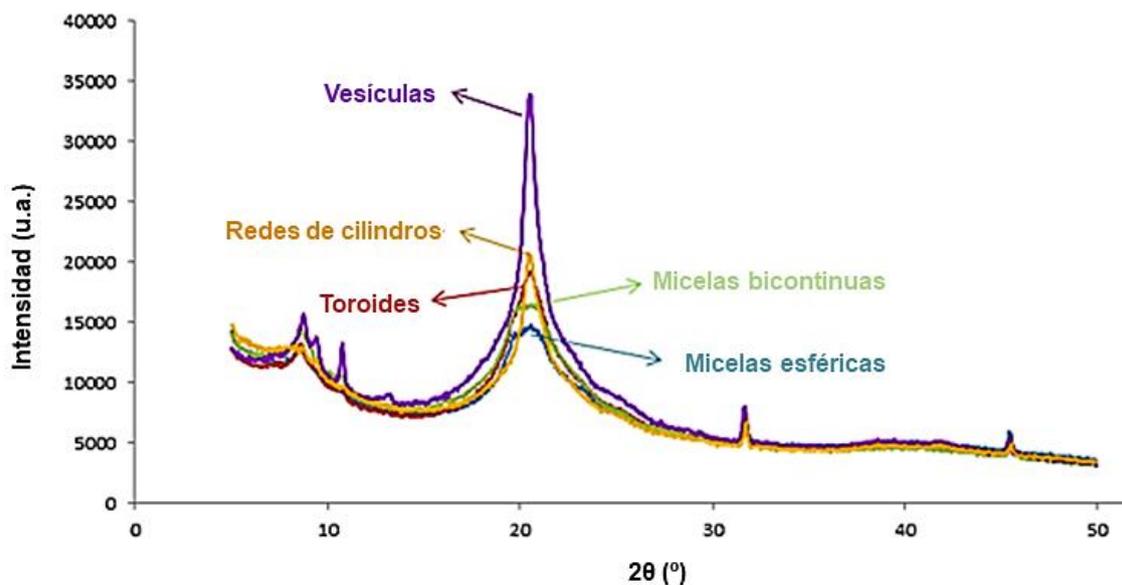
No fue posible, sin embargo, conseguir por medio de esta metodología de dilución “one-pot” los toroides y las micelas bicontínuas (2 y 0.33 mg/mL), obteniéndose en su lugar nanoestructuras poco definidas (*Figura 23*) y de morfología diversa (en algunas de las nanoestructuras obtenidas a 0,33 mg/mL se vislumbra una estructura bicontínua, mientras que a 2 mg/mL la estructura toroidal obtenida parece colapsada). Este hecho puede deberse a la enorme dificultad que conlleva la formación de estas nanoestructuras tan exóticas (bicontínuas y toroides) y que únicamente se consiguen obtener de forma pura en condiciones muy controladas de concentración.



**Figura 23.** Imágenes de las estructuras (a) bicontínuas (0,33 mg/mL) y (b) toroidales (2 mg/mL) mal formadas obtenidas por dilución de la disolución primigenia a 50 mg/mL del copolímero **56a** en THF.

Los trabajos previos del grupo demostraron que la transformación morfológica micela bicontínua ↔ toroide viene determinada por el grado de cristalinidad del bloque de PTFEP en el núcleo de cada una de las nanomorfologías formadas. Así, los estudios de WAXS mostraron que mientras que los núcleos de las micelas bicontínuas son esencialmente amorfos, las cadenas de PTFEP se ordenan en una mayor extensión en núcleos de los toroides generando cierta cristalinidad.<sup>20</sup> A la vista de estos resultados previos, se decidió estudiar mediante WAXS la cristalinidad de las cadenas de PTFEP localizadas en los núcleos de las micelas esféricas, las redes de cilindros y las vesículas formadas por auto-organización del copolímero **56a** en THF a distintas concentraciones. De este modo, tal y como se muestra en la *Figura 24*, los difractogramas de WAXS correspondientes a las nanoesferas (0,1 mg/mL), redes de cilindros (5-10 mg/mL) y vesículas (50 mg/mL), mostraron dos picos de difracción centrados a  $2\theta \sim 10^\circ$  y  $21^\circ$  característicos de las cadenas de PTFEP. Los picos se corresponden con un espaciado intercadenas de 11,8 Å y con una longitud de la unidad repetida en una conformación plana de tipo “cis-trans” de 4,2 Å, respectivamente.<sup>27</sup>

<sup>27</sup> a) Tsvankin, D. Y., Gerasimov, M. V., Zhukov, V. P., Dubovik, I. I., Tur, D. R., Papkov, V. S. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.*, **1992**, *30*, 851-858, b) Platé, N., Shklyaruk, B., Kuptsov, S., Zadorin, A., Antipov, E. *Macromol. Symp.*, **1996**, *104*, 33-55; c) Modzelewski, T., Wonderling, N. M., Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2015**, *48*, 4882-4890.



**Figura 24.** Difractogramas de WAXS de las nanoestructuras esféricas (azul), bicontinuas (verde), toroidales (rojo), cilíndricas (naranja) y vesiculares (morado) obtenidas por autoorganización del copolímero **56a** en THF a distintas concentraciones.

Los difractogramas mostraron, además, que el mayor grado de cristalinidad ( $\sim 14\%$ ) de las cadenas de PTFEP en los núcleos de las diferentes nanomorfologías obtenidas corresponde a las vesículas. Las redes de cilindros presentan, también, un grado de cristalinidad elevado ( $\sim 9\%$ ; no se observaron diferencias notables en los difractogramas de las distintas redes de cilindros obtenidas a partir de disoluciones de concentraciones de entre 5 y 10 mg/mL). El menor grado se encontró para las cadenas de PTFEP localizadas en los núcleos de las micelas esféricas (cristalinidad menor de  $1\%$ ; nótese que la cristalinidad de las cadenas de PTFEP en las micelas bicontinuas y las micelas esféricas es prácticamente idéntica lo que implica que ambas nanoestructuras presentan núcleos amorfos, mientras que la cristalinidad de los segmentos de PTFEP en los toroides es muy parecido al obtenido para las redes de cilindros,  $\sim 8\%$ ).

El elevado ordenamiento de las cadenas de PTFEP en la estructura en bicapa de una vesícula ya había sido observada por nuestro grupo durante la formación de vesículas unilaminares gigantes (GUVs) por auto-organización de copolifosfacenos de bloques.<sup>16</sup> A su vez, Manners y colaboradoras ya habían observado un mayor grado de cristalinidad en de los núcleos de nanoestructuras cilíndricas obtenidas a partir de la auto-organización de copolímeros de bloques constituidos por segmentos de poli(dimetilferrocenilsilanos) (PFS) cristalinos, con respecto a nanoestructuras esféricas constituidas por copolímeros

análogos.<sup>28</sup> Sin embargo, para llevar a cabo estos estudios previos, se usaron copolímeros con distintas relaciones de bloques y diferentes condiciones experimentales para generar las distintas nanomorfologías, lo que conlleva una cierta cautela a la hora de interpretar los resultados debido a la influencia que estos cambios ejercen en los procesos de cristalización de los copolímeros de bloque. En el caso del presente estudio, se utiliza un único copolímero de bloques y las mismas condiciones experimentales de auto-organización, lo que permite, por primera vez, un estudio comparativo directo del ordenamiento de las cadenas poliméricas en los núcleos de las nanoestructuras formadas.

Estudiados los procesos de auto-organización en THF, donde los equilibrios [polímero solvatado  $\leftrightarrow$  nanoestructura] dominan el ensamblaje de los copolímeros de bloque PTFEP-*b*-PS, se decidió extender estos estudios a mezclas de disolventes con una mayor afinidad por el bloque de PS de tal forma que se limiten los equilibrios [polímero solvatado  $\leftrightarrow$  nanoestructura] en disolución y se atrapen de forma selectiva las nanomorfologías cinéticas estables. Para ello se emplearon mezclas de THF y ciclohexano. El ciclohexano está considerado un muy buen disolvente para el bloque de PS y es un no-disolvente para el bloque de PTFEP. De acuerdo con los parámetros de solubilidad de Hansen, el ciclohexano ( $\delta_d = 16,8$ ;  $\delta_p = 0$ ;  $\delta_h = 0,2$ ) muestra una mayor afinidad por el PS ( $\Delta\delta = 4,5$ ) que por el PTFEP ( $\Delta\delta = 9,1$ ). En la *Tabla 4*, se muestran las afinidades para distintas mezclas calculadas de acuerdo a los parámetros de solubilidad de Hansen para cada una de ellas.

---

<sup>28</sup> a) Massey, J. A., Temple, K., Cao, L., Rharbi, Y., Raez, J., Winnik, M. A., Manners, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11577-11584; b) Chen, Z., Foster, M. D., Zhou, W., Fong, H., Reneker, D. H., Resendes, R., Manners, I. *Macromolecules*, **2001**, *34*, 6156-6158; c) Rasburn, J., Petersen, R., Jahr, R., Rulkens, R., Manners, I., Vancso, G. J. *Chem. Mater.*, **1995**, *7*, 871-877; d) Schacher, F. H., Bellas, V., Winnik, M. A., Manners, I. *Soft Matter*, **2013**, *9*, 8569-8578.

**Tabla 4.** Parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) calculados para el PTFEP y el PS y  $\Delta\delta$  para la interacción de cada bloque con las mezclas THF/ciclohexano.

THF/ciclohexano (v/v)	$\delta_d$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_p$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_h$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\Delta\delta$ (PS) (MPa) <sup>1/2</sup>	$\Delta\delta$ (PTFEP) (MPa) <sup>1/2</sup>
4:1	16,8	4,5	6,4	3,9	5,6
3:1	16,8	4,2	6,0	3,2	5,6
2:1	16,8	3,7	5,4	2,6	5,9
1:1	16,8	2,8	4,1	1,4	6,1
1:2	16,8	1,8	2,8	1,9	6,9

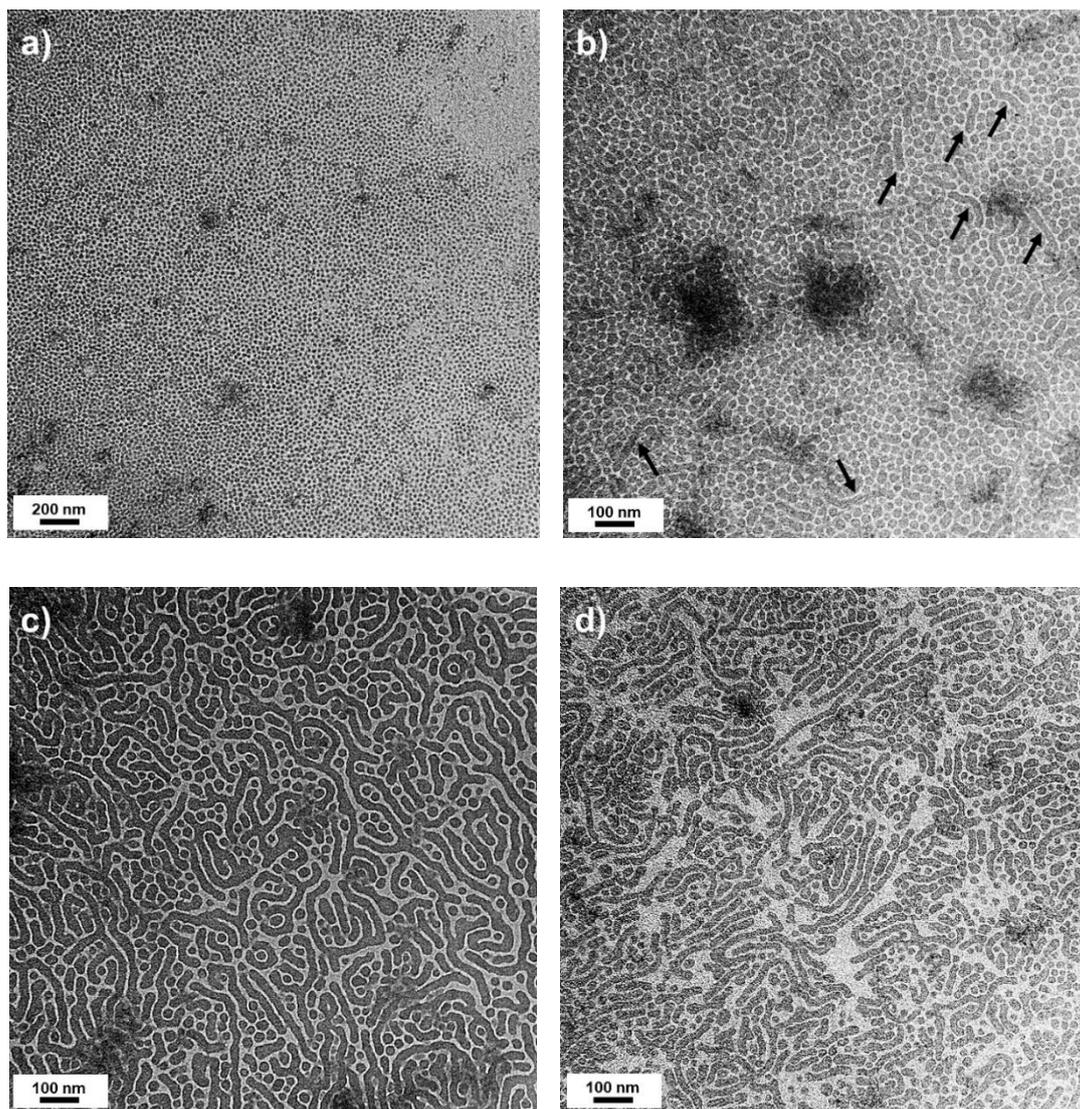
Como se puede observar en la *Tabla 4*, el aumento de la proporción de ciclohexano en las mezclas THF/ciclohexano disminuye paulatinamente la afinidad por el bloque de PTFEP y la aumenta por el bloque de PS hasta alcanzar la proporción de [THF/ciclohexano] = 1:2, a la cual la afinidad disminuye ligeramente. Estos datos permiten concluir que las proporciones THF/ciclohexano (v/v) más adecuadas para llevar a cabo los estudios de auto-organización son aquellas que van desde mezclas 4:1 a mezclas 1:1. El copolímero de bloques **56a** mostró, sin embargo, una reducida solubilidad en mezclas THF/ciclohexano = 1:1 (v/v) lo que imposibilitó la utilización de esta mezcla en estudios de auto-organización. A continuación se mostrarán los resultados de la auto-organización en mezclas THF/ciclohexano = 4:1, 3:1 y 2:1 (v/v).

#### 2.1.1.1. Auto-organización del copolímero **56a** en THF/ciclohexano = 4:1 (v/v)

De acuerdo con los valores de los parámetros de solubilidad de Hansen y  $\Delta\delta$  mostrados en la *Tabla 4*, la mezcla THF/ciclohexano = 4:1 (v/v) no proporciona las condiciones más adecuadas para favorecer una alta diferencia entre las afinidades relativas del PS y el PTFEP por el disolvente. De hecho, los valores encontrados para  $\Delta\delta$  no difieren en exceso de los previamente encontrados para THF puro. La auto-organización del **56a** se estudió en THF/ciclohexano = 4:1 (v/v) utilizando una concentración inicial de copolímeros 0,5 mg/mL. Este valor de la concentración es un valor de compromiso entre valores más bajos (0,1 y 0,33 mg/mL) donde el número de nanoestructuras observadas en los experimentos de TEM es muy bajo y concentraciones más elevadas (> 1 mg/mL) donde se observa sedimentación de las muestras preparadas. Además, y teniendo en cuenta que esta proporción THF/ciclohexano es la que presenta unos valores de afinidad por ambos

bloques semejantes a los observados para THF puro, se utilizó esta evaluar la posible influencia de la concentración de inicial de copolímero sobre la morfología de la nanoestructura formada (es decir evaluar la presencia o ausencia de equilibrios [polímero solvatado ↔ nanoestructura] en mezclas THF/ciclohexano). Así, se comprobó que en esta mezcla de disolventes, el copolímero **56a** se auto-organiza dando lugar al mismo tipo de agregados independientemente de la concentración inicial de copolímero (0,1; 0,33; 0,5; 0,66 y 1 mg/mL; ver imágenes TEM más adelante). Este resultado indica, claramente, que la presencia de ciclohexano, incluso en pequeñas proporciones, elimina, o reduce significativamente, la ocurrencia de equilibrios [polímero solvatado ↔ nanoestructura] en disolución y por lo tanto la posibilidad de transformaciones morfológicas. Es por ello que la concentración inicial de copolímero únicamente afectará a la densidad de nanoestructuras observadas y no a su morfología y su tamaño.

La auto-organización del copolímero **56a** en THF/ciclohexano = 4:1 (v/v) se monitorizó mediante DLS hasta que transcurridas 24 horas se encontró un valor estable del  $R_{h,Ap} = 314$  nm, lo que es indicativo de la presencia de agregados en disolución. No se observó ningún pico a bajos valores de  $R_{h,Ap}$ , que se puedan asignar a la presencia de cadenas de polímero solvatadas en disolución, lo que confirma la ausencia de equilibrios [polímero solvatado ↔ nanoestructura]. La naturaleza de los agregados en disolución se estudió mediante TEM. Para ello, una gota de la disolución fue depositada directamente (“*drop-casting*”) sobre una rejilla de cobre recubierta de una lámina de carbono y depositada sobre un trozo de papel absorbente, de modo que se elimine de forma instantánea el exceso de disolvente y se minimice la aparición de artefactos derivados del proceso de secado (“*dewetting*”). En la *Figura 25* se muestran las imágenes de TEM correspondientes a las nanoestructuras formadas por el copolímero **56a** en THF/ciclohexano = 4:1 (v/v).



**Figura 25.** Imágenes de TEM de una disolución de 0,5 mg/mL en una mezcla THF/ciclohexano (4:1) al cabo de (a-b) 36 horas; (c) 72 horas y (d) 144 horas. Las flechas negras en (b) indican la presencia de estructuras cilíndricas formadas por coalescencia de las nanoestructuras esféricas.

Las imágenes de TEM (*Figura 25a*) muestran que al cabo de 24 horas de la preparación de la muestra se observa la presencia de nanoestructuras esféricas con un diámetro medio de  $8 \pm 1$  nm ( $N = 250$ ). Eventualmente se observó la existencia de estructuras cilíndricas cortas (50-100 nm) y con un diámetro idéntico al determinado para las nanoestructuras esféricas. Es más, la formación de estos cilindros parece ocurrir por coalescencia de las nanoestructuras esféricas. Este fenómeno ya se había observado durante la auto-organización de poli(ferrocenilsilano)s (PFS) de bloques.<sup>28d</sup> Es más, los autores describieron que la coalescencia de nanoestructuras esféricas para generar estructuras cilíndricas es un proceso lento que requiere del orden de varios días para completarse.

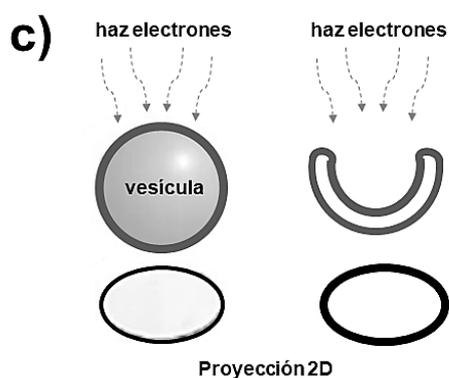
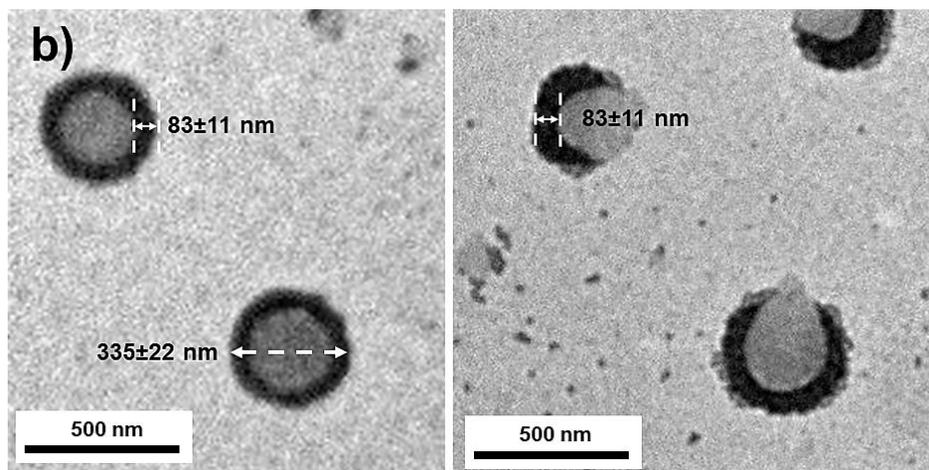
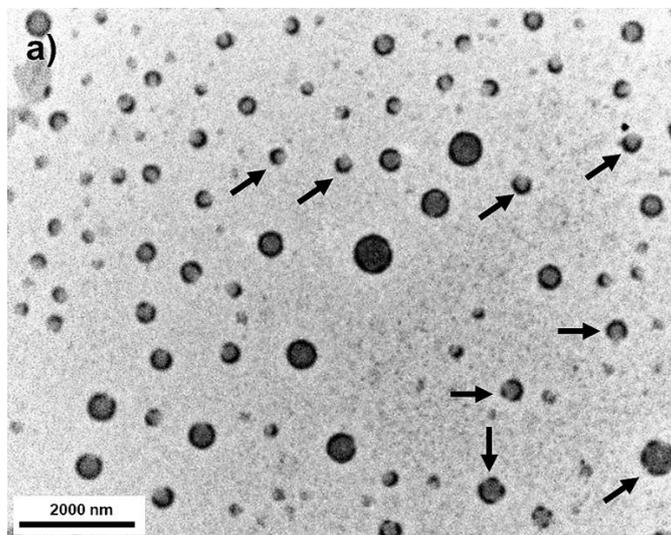
Así, con estos antecedentes en mente, se estudió la disolución preparada al cabo de 72 y 144 horas. El análisis de la disolución al cabo de 72 horas por TEM (*Figura 25c*) mostró la presencia de redes de cilíndricos ramificadas coexistiendo con nanoestructuras esféricas. La concordancia entre los radios de ambas nanoestructuras formadas corrobora que las primeras se han formado a partir de las segundas. Al cabo de 144 horas (6 días) el análisis de la disolución mediante TEM (*Figura 25d*) mostró la presencia muy mayoritaria de cilindros ramificados y la, muy minoritaria, presencia de nanoestructuras esféricas. Intentos de estudiar la disolución a tiempos de reacción mayores resultaron infructuosos debido a la aparición de sedimentos en la misma. Es necesario mencionar que el proceso de coalescencia no pudo monitorizarse mediante DLS debido a la observación de una única señal muy ancha que impidió extraer información valiosa sobre los procesos que ocurren en disolución.

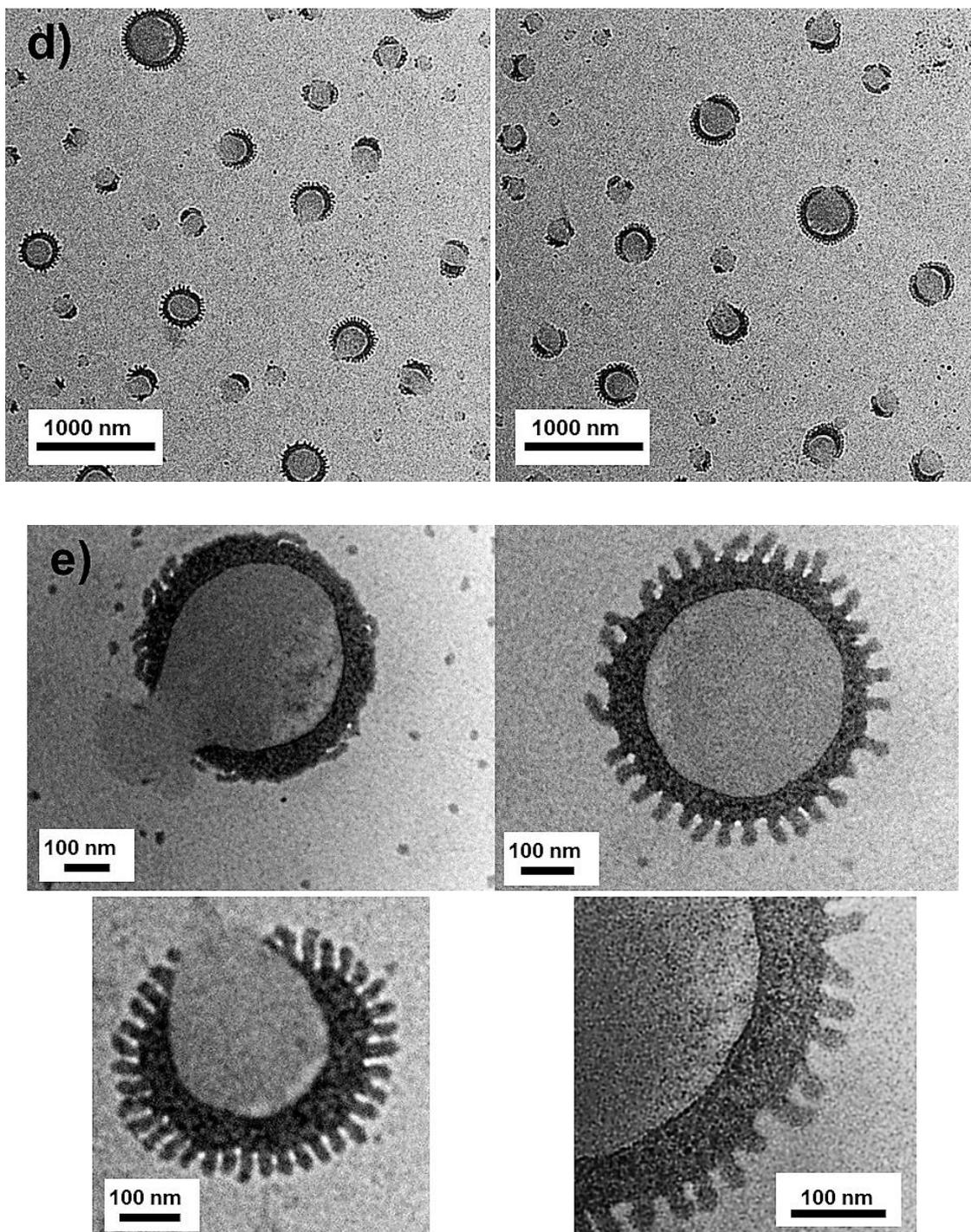
La auto-organización del copolímero de bloques **56a** en una mezcla THF/ciclohexano = 3:1 (v/v) no dio lugar a la formación de una nanoestructura definida. En su lugar se observó la formación de estructuras mal definidas o grandes agregaciones sin nanoestructura alguna.

#### **2.1.1.2. Auto-organización del copolímero 56a en THF/ciclohexano = 2:1 (v/v)**

Los valores de los parámetros de solubilidad de Hansen y  $\Delta\delta$  presentados en la *Tabla 4*, muestran que, de todas las relaciones THF/ciclohexano estudiadas (4:1, 3:1 y 2:1 (v/v)), la mezcla THF/ciclohexano = 2:1 (v/v) proporciona las condiciones más adecuadas para favorecer una alta diferencia entre las afinidades relativas del PS y el PTFEP por el disolvente. De hecho, los valores encontrados para  $\Delta\delta$  de ambos bloques son los más dispares de todas las mezclas de disolventes estudiadas. La auto-organización del copolímero **56a** en THF/ciclohexano = 2:1 (v/v) se monitorizó mediante DLS hasta que, transcurridas 24 horas, se encontró un valor estable del  $R_{h,Ap} = 311$  nm lo que es indicativo de la presencia de agregados en disolución. Como en el caso de las anteriores disoluciones estudiadas, no se observó ningún pico a bajos valores del  $R_{h,Ap}$  que se puedan asignar a la presencia de cadenas de polímero solvatadas en disolución, lo que confirma la ausencia de equilibrios [polímero solvatado  $\leftrightarrow$  nanoestructura]. La naturaleza de los agregados en disolución se estudió mediante TEM. Las imágenes de TEM obtenidas al cabo de 24 horas (“*drop-casting*”) muestran la presencia de vesículas muy bien definidas (*Figura 26a*). Las vesículas se observan en el TEM como esferas con un halo exterior oscuro que

corresponde a la pared o cápsula (PTFEP) y una parte interior más clara (ver *Figura 26c*; nótese el oscurecimiento de la parte interior de la vesícula respecto al fondo gris del carbono de la rejilla de cobre, que indica que nos encontramos ante vesículas y no toroides).





**Figura 26.** Imágenes del copolímero **56a** a una concentración de 0,5 mg/mL en la mezcla THF/ciclohexano 2:1 (a-b) tomadas por TEM (las flechas negras indican estructuras colapsadas); (c) representación de cómo se observa una vesícula en el microscopio electrónico; (d-e) tomadas por HR-TEM

Las imágenes del TEM muestran, también, la presencia de vesículas colapsadas. La proyección bidimensional de estas últimas en el TEM se manifiesta como halo exterior que no cierra una circunferencia sino que aparece en forma de semicírculos con arcos

variables (ver flechas negras en *Figura 26a*). Las vesículas presentan un diámetro medio de  $335\pm 22$  nm y un grosor de pared de *ca.* 85 nm (*Figura 26b*). La capsula o pared de la vesícula es muy gruesa si la comparamos con las vesículas formadas por el mismo copolímero en THF (*ca.* 40 nm). Es más, el grosor de las paredes es, prácticamente, el doble del observado en las vesículas en THF, lo que hace intuir que el grado de colapso es muy elevado y la estructura se asemeja a la de una vesícula totalmente colapsada descrita por el grupo de Eisenberg en el año 2010 (*Figura 26c*).<sup>29</sup> Un análisis más detallado de estas nanomorfologías mediante HR-TEM mostró que el colapso de la estructura vesicular provoca, además, la aparición de pequeñas estructuras cilíndricas que se extruyen directamente de la pared de la vesícula dando lugar a nanomorfologías muy exóticas, nunca anteriormente observadas en la auto-organización de copolímeros de bloques (*Figura 26d-e*).

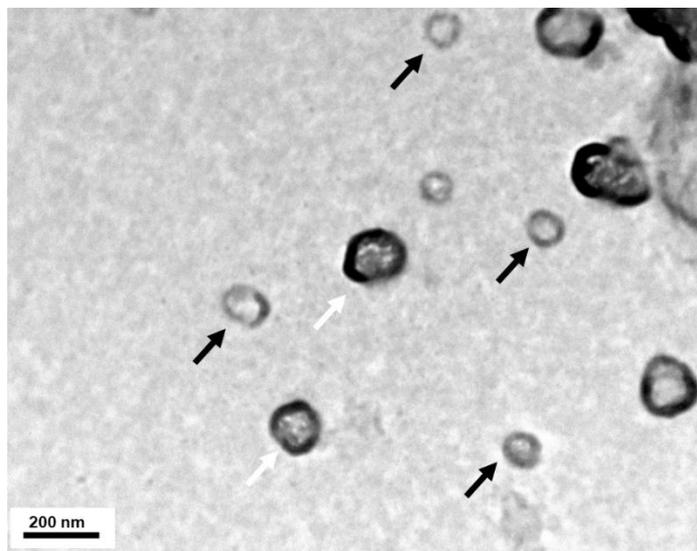
La formación de estas nanoestructuras se puede explicar debido a la tendencia del copolímero **56a** a formar nanoestructuras cilíndricas. El ordenamiento cristalino del bloque PTFEP en la bicapa de las vesículas actúa de núcleo cristalino de crecimiento de los cilindros. Así, cuando la estructura vesicular colapsa por efecto de la evaporación del disolvente durante el proceso de *drop-casting*, la compactación de las cadenas poliméricas sobre la cápsula de las vesículas, puede favorecer la concentración de dominios cristalinos que actúen de núcleos para el crecimiento de los pequeños cilindros en un proceso similar al crecimiento epitaxial de micelas semicristalinas descrito por Manners y colaboradores (“*crystalization driven self-assembly*”).<sup>30</sup> Aunque esta es una explicación plausible de la formación de estas nanoestructuras, su formación está siendo actualmente investigada en nuestro laboratorio. Es importante mencionar que, aunque la nanomorfología observada es extremadamente novedosa, se genera durante el colapso de vesículas previamente formadas en disolución en un proceso que no es del todo controlable experimentalmente, lo que dificulta, en último extremo, su estudio. La estructura vesicular de los agregados en disolución se ha podido demostrar utilizando preparaciones de la muestra que no impliquen un secado rápido de la misma (adsorción de las vesículas sobre la rejilla de cobre por simple contacto superficial directo). Las

---

<sup>29</sup> Azzam, T., Eisenberg, A. *Langmuir*, **2010**, 26, 10513-10523.

<sup>30</sup> a) MacFarlane, L., Zhao, C., Cai, J., Qiu, H., Manners, I. *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 4661-4682; b) Hils, C., Manners, I., Schöbel, J., Schmalz, H. *Polymers*, **2021**, 13, 1481-1506; c) Hailes, R. L. N., Oliver, A. M., Gwyther, J., Whittell, R., Manners, I. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 5358-5407.

vesículas no colapsadas así caracterizadas por TEM (ver vesículas destacadas con una flecha negra en *Figura 27*), permiten su caracterización observando que el grosor de la pared es de  $38 \pm 4$  nm, la mitad de lo observado en las vesículas colapsadas (nótese que, junto con las vesículas sin colapsar, también se observan vesículas colapsadas indicadas por una flecha blanca en la *Figura 27*).



*Figura 27.* Imagen de TEM de las vesículas obtenidas para el copolímero **56a** a una concentración de 0,5 mg/mL en la mezcla THF/ciclohexano 2:1 preparada por adsorción de las vesículas por contacto directo con la rejilla de cobre. Las flechas negras indican las vesículas sin colapsar y las flechas blancas las colapsadas.

### 2.1.2. Estudio de la auto-organización de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ -*b*-(poliestireno)<sub>45</sub> (**56a**) en acetona en función de la concentración inicial ( $C_0$ ) de copolímero

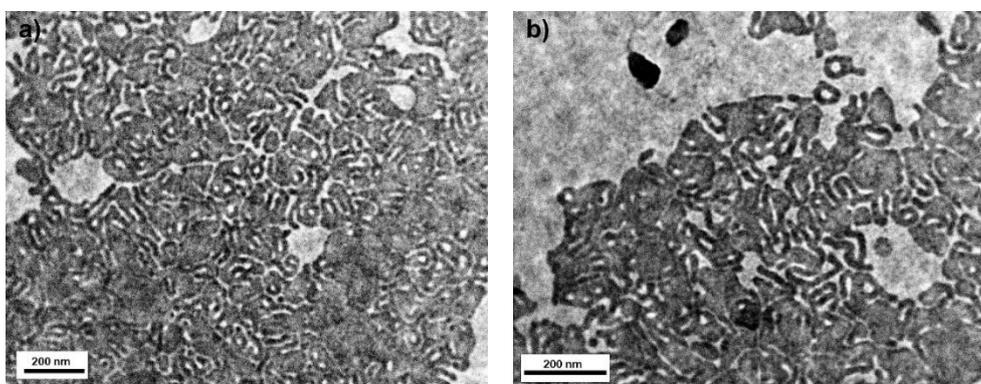
Anteriormente quedó demostrado con los estudios de auto-organización del copolímero **56a** en THF, que la dependencia morfológica encontrada se debía al establecimiento de un equilibrio [polímero solvatada  $\leftrightarrow$  nanoestructura] que depende, en gran medida, de la concentración inicial de copolímero. En cambio, otro parámetro que modificaría sensiblemente el equilibrio sería el cambio de los parámetros de afinidad del polímero con respecto al disolvente. En THF, el bloque de PS presentaba una afinidad sensiblemente mayor por el medio que la mostrada por el PTFEP. Sin embargo, sería esperable que un disolvente con una menor diferencia de afinidad por ambos bloques diera lugar a equilibrios de intercambio [disolución  $\leftrightarrow$  nanoestructura] más rápidos, que favorecieran la formación de la morfología termodinámicamente más estable. Con esta idea en mente, se decidió estudiar la auto-organización del copolímero **56a** en acetona a

distintas concentraciones iniciales de copolímero de bloque. De acuerdo con los parámetros de solubilidad de Hansen del PS, PTFEP y la acetona (*Tabla 5*), ambos bloques presentan afinidad por dicho disolvente. Aunque el PS muestra una mayor afinidad por la acetona que el PTFEP, la diferencia entre las afinidades en este caso es menor que para el caso del THF.

**Tabla 5.** Parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$ ) calculados para el PTFEP y el PS y  $\Delta\delta$  para la interacción de cada bloque con la acetona.

	$\delta_d$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_p$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_h$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_t$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\Delta\delta$ (MPa) <sup>1/2</sup>
<b>PTFEP</b>	22,4	4,0	6,2	23,6	4,1
<b>PS</b>	17,6	6,0	4,1	19,0	2,9
<b>Acetona</b>	15,5	10,4	7,0	19,9	0

De esta forma, el proceso de auto-organización de **56a** en acetona se estudió en un rango de concentraciones similar al estudiado en THF (0,1; 0,33; 0,5; 1; 2; 5; 10 y 50 mg/mL; esta última concentración no pudo ser analizada debido a la sedimentación de la muestra preparada). La auto-organización se monitorizó por DLS, observando que los valores de  $R_{h,Ap}$  se mantenían constantes al cabo de 24 horas. Los análisis de DLS mostraron que a concentraciones por debajo de 2 mg/mL únicamente se observa un pico a  $R_{h,Ap} \sim 5$  nm que corresponde a cadenas solvatadas del copolímero **56a** (es decir, no se produce ningún tipo de agregado en disolución como resultado de un proceso de auto-organización). En la *Figura 28*, como ejemplo representativo, se muestra el TEM de una película fina generada por *drop-casting* de una disolución del copolímero **56a** de 0,5 mg/mL.

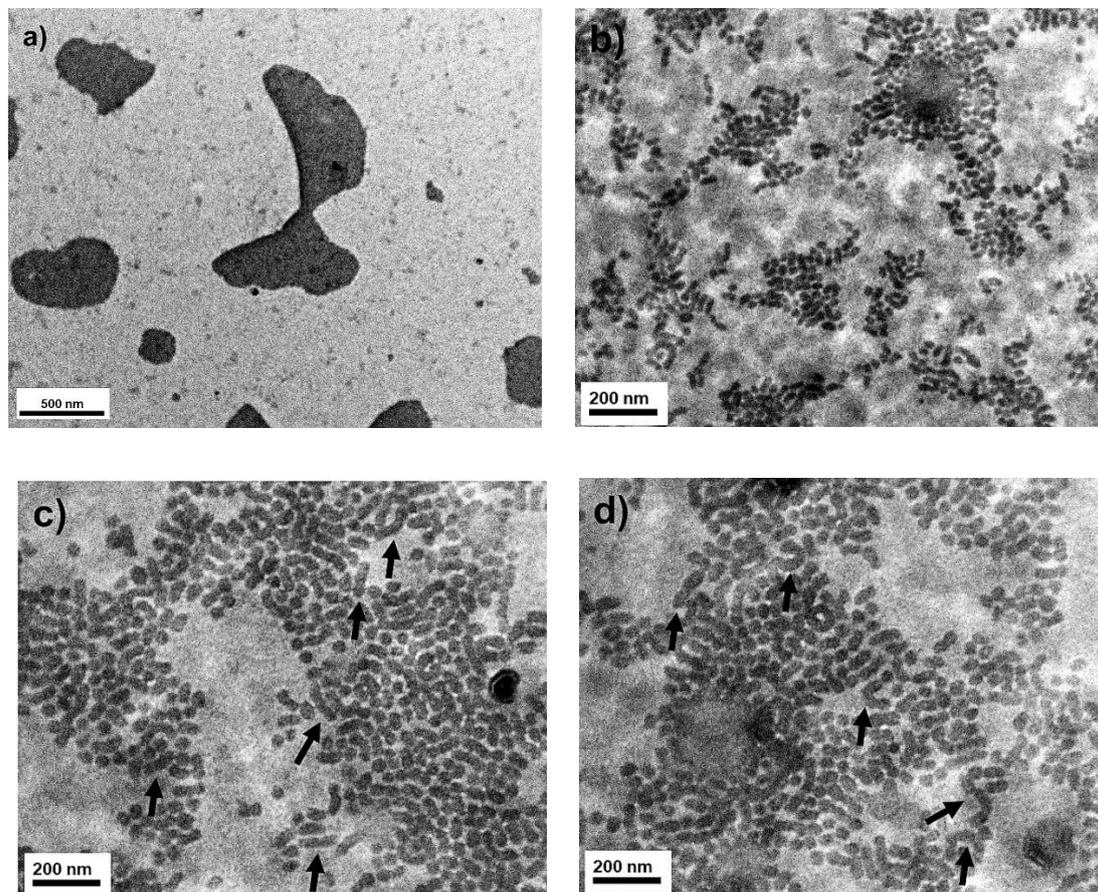


**Figura 28.** Imágenes de TEM de una disolución en acetona a 0,5 mg/mL del copolímero **56a** (tintado con  $RuO_4$ ).

Las imágenes de TEM muestran que la estructura interna de dichas películas finas está formada por formas cilíndricas no alineadas. La formación de estas estructuras cilíndricas en películas finas viene controlado por la relación de las fracciones molares de los bloques de PS y PTFEP en el copolímero **56a**. Así, para los valores calculados de  $\phi_{PS} = 0.38$  ( $\rho_{PS} = 1.05 \text{ g/ml}$ ) y  $\phi_{PTFEP} = 0.62$  ( $\rho_{PTFEP} = 1.665 \text{ g/ml}$ ), es coherente sugerir la formación de cilindros del bloque minoritario (PS) en la matriz formada por el bloque mayoritario (PTFEP). Es más, dicha propuesta viene avalada por el tintado de las películas finas formadas con RuO<sub>4</sub>. Este tintado es selectivo a la presencia de dobles enlaces aromáticos, es decir selectivo para el PS, y su utilización en las películas finas formadas muestra un tintado selectivo de los cilindros formados, es decir del bloque de PS (*Figura 28*).

A 2 mg/mL, el DLS muestra la presencia de dos señales, una a  $R_{h,Ap} \sim 5 \text{ nm}$  que corresponde a cadenas solvatadas del copolímero **56a** y otra a  $R_{h,Ap} \sim 66 \text{ nm}$  que corresponde a la presencia de agregados en disolución. El análisis de la disolución mediante TEM mostró dos tipos de agregación: *i*) por una parte se observa la formación de pequeñas películas finas (1-3  $\mu\text{m}$ ) de forma irregular, presumiblemente derivadas de auto-organización de las cadenas de polímero solvatadas, donde no se observa la formación de ninguna nanoestructura en su interior (*Figura 29a*; las películas finas observadas no muestran estructura interna como las obtenidas a 0,5 mg/mL; este hecho no implica que dicha estructura no exista, si no que a la concentración de 2 mg/mL no se observa probablemente debido a la elevada compactación de los cilindros dentro de la película) y *ii*) la formación de nanoestructuras esféricas (diámetro medio =  $35 \pm 6 \text{ nm}$ ,  $N = 175$ ; *Figura 29b*). La formación de estas nanoesferas se explica en base a la agregación de las cadenas de PTFEP en el núcleo de las mismas, mientras que las cadenas de PS, más solubles en acetona, se situarán selectivamente en las coronas. El tamaño de las nanoesferas observadas en las imágenes de TEM es coherente con la presencia de la señal a  $R_{h,Ap} \sim 66 \text{ nm}$  en el DLS (las discrepancias observadas se deben a la solvatación de los núcleos de PTFEP en la disolución de acetona y al equilibrio dinámico [cadena  $\leftrightarrow$  nanoestructura] que provoca un ensanchamiento de las señales en DLS). Aunque las nanoesferas se obtienen como morfología mayoritaria, también es posible observar la formación de nanocilindros formados por coalescencia de 2-5 nanoesferas (flechas negras en *Figura 29c-d*; nótese que la longitud de los nanocilindros se mueve en el rango de

entre los 50 y 150 nm, lo que equivale a la unión de 2-5 nanoesferas, mientras que el diámetro de los mismos coincide con el determinado para las nanoesferas,  $35\pm 6$  nm).

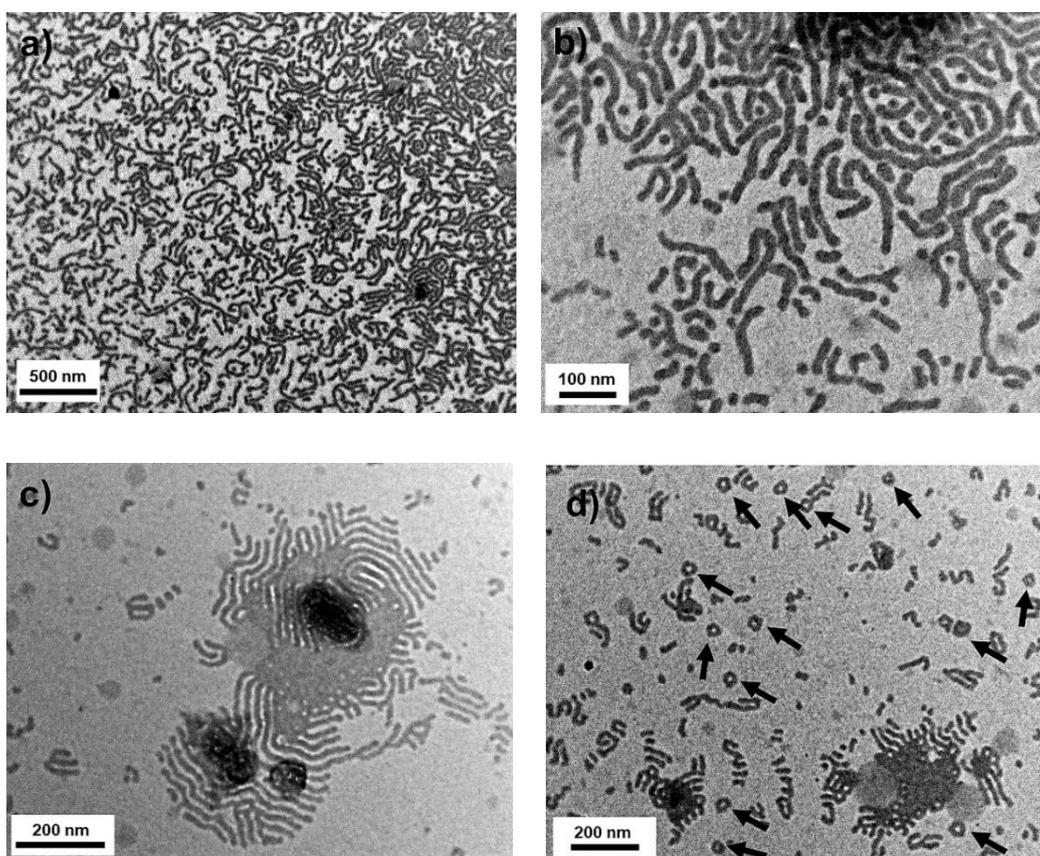


**Figura 29.** Imágenes de TEM de una disolución a 2 mg/mL en acetona del copolímero **56a**. En (a) se puede observar la formación de estructuras laminares irregulares. Las flechas negras en (c-d) indican la presencia de cilindros por unión de dos o más esferas.

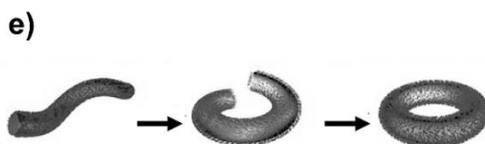
Cuando la concentración del copolímero **56a** se aumentó hasta los 10 mg/mL, el DLS mostró una única señal a  $R_{h,Ap} \sim 165$  nm que indica la presencia de agregados en disolución. La naturaleza de estos agregados fue estudiada mediante TEM, observando la presencia exclusiva de estructuras cilíndricas muy bien definidas, longitudes muy variables (60-500 nm de longitud,  $N = 250$ ) y diámetro medio muy regular ( $31\pm 2$  nm,  $N = 250$ ; *Figura 30a-b*). La formación de nanocilindros bien definidos por auto-organización de copolímeros de bloque dotados de un segmento cristalino ha sido extensivamente estudiada por el grupo de Manners.<sup>31,30</sup> Sin embargo, la formación de

<sup>31</sup> a) Gilroy, J. B., Gädt, T., Whittell, G. R., Chabanne, L., Mitchels, J. A., Richardson, R. M., Winnik, M. A., Manners, I. *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 566-570; b) Gädt, T., leong, N. S., Cambridge, G., Winnik, M. A., Manners, I. *Nat. Mater.*, **2009**, 8, 144-150;

estos en un disolvente único y sin la presencia de aditivos, hasta donde nosotros sabemos, no se ha demostrado hasta el momento. Al igual que lo observado para el caso de la formación de nanocilindros a partir de copolímeros con bloques organometálicos cristalinos de PFS,<sup>30,4</sup> se pudo apreciar cierto alineamiento de los cilindros a través del eje longitudinal de los mismos (*Figura 30c*). Además, se pudo distinguir la formación de nanotoroides por acoplamiento cabeza-cola de cilindros previamente formados (ver flechas negras en *Figura 30d*). La formación de estructuras toroidales por ciclación de cilindros previamente formados ya ha sido propuesta previamente como uno de los mecanismos probables de formación de estas nanoestructuras (*Figura 30e*).<sup>32</sup>



<sup>32</sup> Holder, S. J., Sommerdijk, N. A. J. M., *Polym. Chem.*, **2011**, 2, 1018-1028.



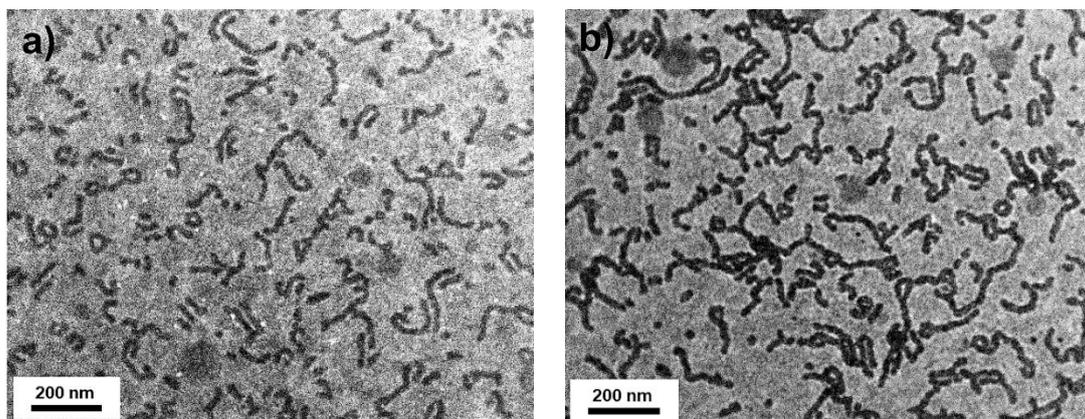
**Figura 30.** Imágenes de TEM de una disolución a 10 mg/mL del copolímero **56a**. Las flechas negras en (d) indican la presencia de toroide; (e) adaptación de la referencia 13.

Dicho mecanismo requiere de la presencia de extremos accesibles y flexibilidad de los núcleos de las estructuras cilíndricas precursoras, requisitos que se cumplen en nuestro sistema al tratarse de núcleos con cristalinidades moderadas (ca. 8-9 % como se determinó en los estudios en THF) y coronas de escasa longitud que no bloquean los externos de los nanocilindros formados (nótese que las cadenas de PS localizadas en las coronas de los cilindros tienen 50 unidades repetidas lo que se puede considerar una cadena polimérica corta. De hecho, los copolímeros de bloque formados por cadenas que presentan grados de polimerización semejantes y bajos, del orden de 20-50 unidades repetidas, han sido extensamente utilizados para formar las conocidas como “*crew-cut micelles*”. Estas micelas se caracterizan por presentar núcleos muy accesibles y, entre otras aplicaciones, se han usado extensamente para estudiar procesos de coalescencia supramolecular, crecimiento cristalino epitaxial y transiciones morfológicas).<sup>33</sup>

La formación de estructuras toroidales, aunque como morfología minoritaria, por acoplamiento cabeza-cola de estructuras cilíndricas (mecanismo de ciclación) es indicativa de una competencia entre los procesos de crecimiento longitudinal de los cilindros y la ciclación durante los procesos de auto-organización. Los toroides observados presentan tamaños muy regulares (diámetro medio =  $42 \pm 3$  nm,  $N = 45$ ) y responden a la ciclación de cilindros de alrededor de 150 nm de longitud. Esta longitud es menor que la media observada para las estructuras cilíndricas formadas como morfología mayoritaria (longitud media  $280 \pm 60$  nm,  $N = 75$ ; *Figura 30a*). Esta observación sugiere que la formación controlada de cilindros de longitud cercana a 150 nm debiera favorecer la creación de nanotoroides. Con este objetivo, se decidió someter a la disolución de cilindros obtenida por disolución del copolímero **56a** en acetona a la concentración de 10 mg/mL, a un tratamiento con ultrasonidos con el fin de romper la su estructura dando lugar a estructuras cilíndricas de menor tamaño y monodispersas, que,

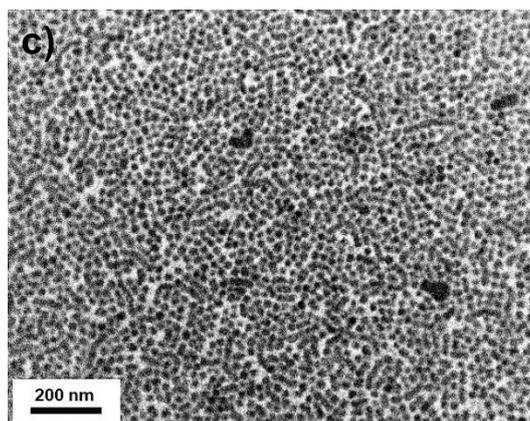
<sup>33</sup> a) Burke, S., Eisenberg, A. *High Perform. Polym.*, **2000**, 12, 535-542; b) Zhang, L., Eisenberg, A., *Polym. Adv. Technol.*, **1998**, 9, 677-699.

posteriormente, pudieran dar lugar a procesos de crecimiento por coalescencia generando las longitudes adecuadas para formar los toroides de forma controlada. La formación de nanocilindros monodispersos de longitudes comprendidas entre 1 y 3  $\mu\text{m}$  por tratamiento con ultrasonidos de nanocilindros de mayor tamaño, ha sido extensamente estudiado por el grupo de Manners para generar cilindros de tamaño controlado mediante procesos de auto-organización inducida por cristalización (“*cristalization driven self-assembly*”).<sup>30</sup> Así, utilizando un baño termostatzado (20 °C) de ultrasonidos convencional (35 kHz y 160 W) se sometió a la disolución de cilindros inicial, a distintos tiempos de exposición a los ultrasonidos (2, 5 y 10 minutos).<sup>34</sup> La longitud de los cilindros obtenidos se evaluó mediante TEM. Para ello, y transcurrido el tiempo deseado, una gota es depositada rápidamente en una rejilla de cobre y observada directamente en el TEM. La *Figura 31* muestra las micrográficas obtenidas, donde se puede observar que únicamente el tratamiento durante 10 minutos (*Figura 31c*) proporciona, mayoritariamente, cilindros de un tamaño adecuado, y regular, para proceder a los estudios de coalescencia (longitud media =  $26 \pm 2$  nm,  $N = 250$ ).



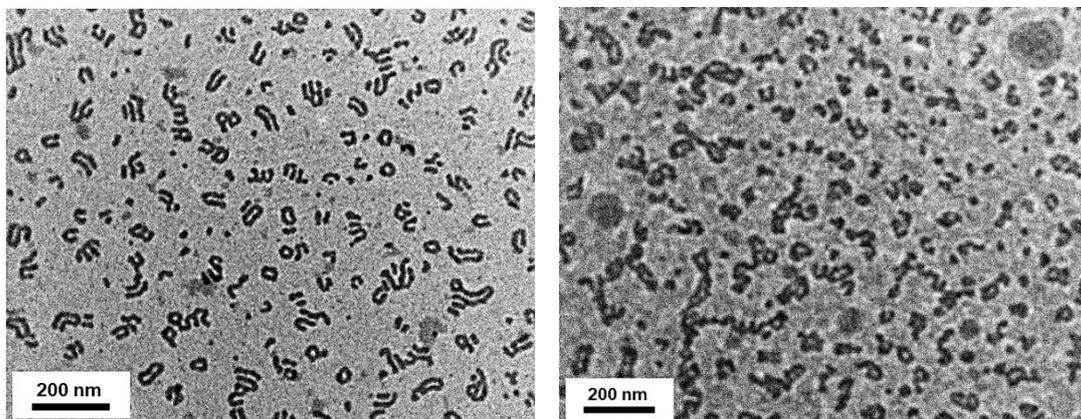
---

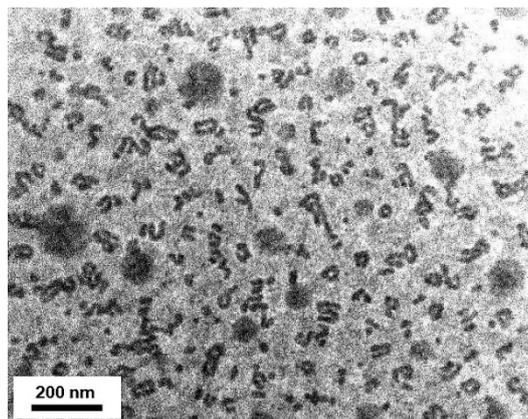
<sup>34</sup> Tiempos más largos de exposición a los ultrasonidos dieron lugar a la formación de estructuras sin morfología definida y la observación de artefactos en las imágenes de TEM.



**Figura 31.** Imágenes de TEM de las estructuras formadas por sonicación 10 minutos de la disolución a 10 mg/mL del copolímero **56a** en acetona. Gota depositada a  $t = 0$ .

De esta forma, la disolución tratada durante 10 minutos se dejó evolucionar a temperatura ambiente por espacio de 24 horas y, posteriormente, se estudió mediante TEM, encontrando que la morfología toroidal es ahora la mayoritariamente observada (*Figura 32*). Es más, los toroides formados presentan un tamaño muy regular de  $46 \pm 4$  nm ( $N = 55$ ) de diámetro, lo que confirma que el proceso de ciclación está muy favorecido en cilindros de longitudes de ca. 150 nm ( $\sim 2\pi r$ ).

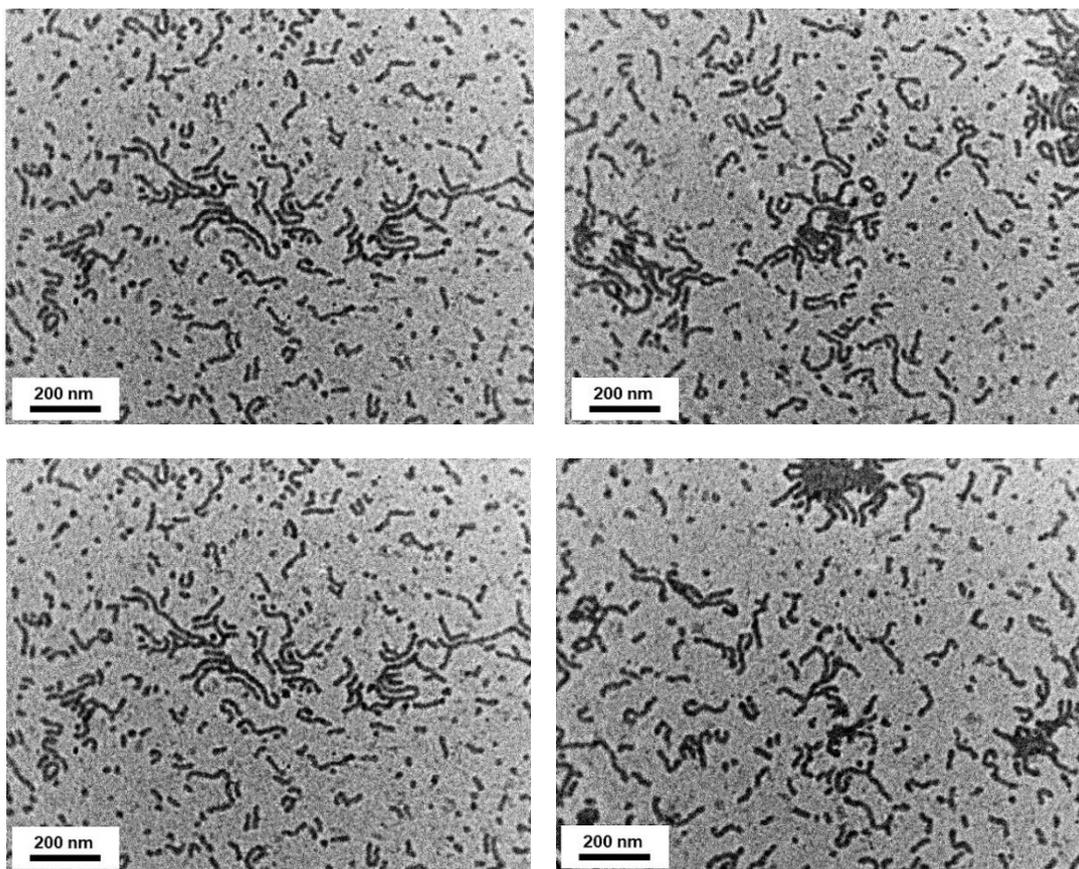




**Figura 32.** Imágenes de TEM de las estructuras formadas por sonicación 10 minutos de la disolución a 10 mg/mL del copolímero **56a** en acetona. Gota depositada a  $t = 24$  horas.

La formación de cilindros monodispersos de pequeño tamaño (longitud media =  $26 \pm 2$  nm,  $N = 250$ ) por tratamiento con ultrasonidos resulta interesante para estudiar los procesos de auto-organización inducida por cristalización (“*crystalization driven self-assembly*”) ya que estos pueden actuar como núcleos de cristalización para cadenas solvatadas del copolímero **56a** para, finalmente, dar lugar a cilindros con longitudes controladas. Por ello, sobre una disolución recién preparada de cilindros monodispersos de pequeño tamaño, se añadieron, con agitación magnética suave, 0,5 mL de una disolución de 1 mg/mL el copolímero **56a** en acetona (nótese que a esta concentración el DLS solo mostró la presencia de cadenas solvatadas). La disolución resultante se dejó evolucionar durante 24 horas y se estudió mediante TEM observando la formación de cilindros polidispersos (*Figura 33*) muy similares a los generados directamente por disolución del copolímero **56a** directamente en acetona (10 mg/mL). La formación de nanocilindros con longitudes no definidas indica que el crecimiento de los cilindros a partir de los núcleos de cristalización no ocurre de manera controlada y la auto-organización de las cadenas solvatadas añadidas compite con el crecimiento epitaxial a partir de los núcleos de cristalización preformados. La presencia de los núcleos de cristalización en las imágenes de TEM confirma la coexistencia de ambos procesos de auto-organización (a partir de los núcleos y de las cadenas solvatadas). Es interesante constatar la baja ocurrencia de morfologías toroidales. Esta observación puede racionalizarse aludiendo a una cinética de crecimiento de los cilindros mucho más rápida en presencia de núcleos de cristalización que en su ausencia. Esto no daría al proceso de ciclación tiempo suficiente para producirse y se favorecería la formación de cilindros lineales de mayor longitud (este hecho también es coherente con la observación de

núcleos de cristalización aislados) Aunque no ha sido posible controlar la longitud de los nanocilindros formados, este es el primer ejemplo de auto-organización donde se ha observado procesos de “*cristalization driven self-assembly*” en polifosfacenos. Intentos previos con polifosfacenos de bloques dotados de fragmentos de PFS, no dieron lugar, en condiciones similares, a ningún proceso de auto-organización inducido por cristalinidad.<sup>35,11</sup>



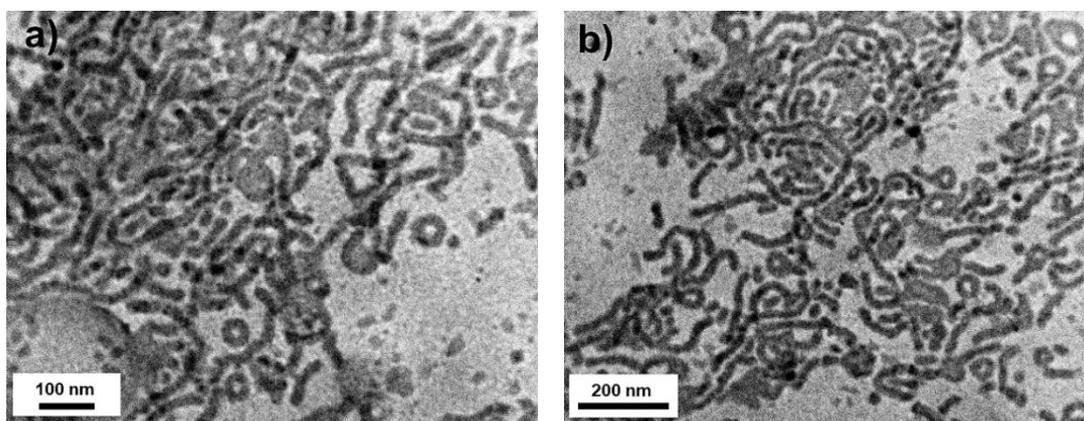
**Figura 33.** Imágenes de TEM de los cilindros obtenidos por adición de una disolución a 1 mg/mL del copolímero **56a** sobre otra a 10 mg/mL previamente sonicada.

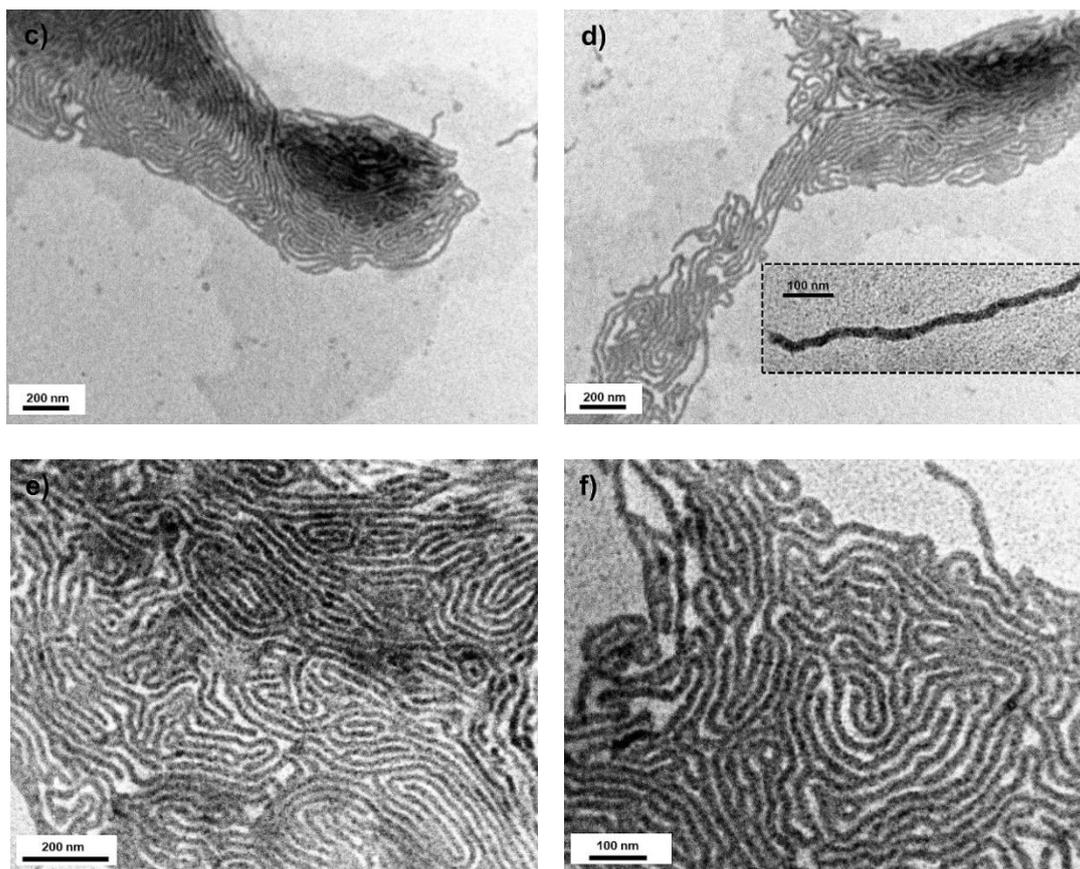
Al igual que en el caso de la auto-organización en THF, se emplearon mezclas acetona/ciclohexano con el fin de obtener morfologías cinéticas difícilmente observables utilizando acetona como único disolvente. Como ya se ha discutido anteriormente en base a los parámetros de solubilidad de Hansen, el ciclohexano es un buen disolvente para el bloque de poliestireno y un mal disolvente para el bloque de PTFEP. Se estudiaron, mediante DLS y TEM, distintas mezclas acetona/ciclohexano (desde 4:1 a 1:2 (v/v)) a la

---

<sup>35</sup> Taylor, T., Presa Soto, A., Huynh, K., Lough, A. J., Swain, A. C., Norman, N. C., Russell, N. C., Manners, I. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 7446-7452.

concentración de 0,5 mg/mL (por analogía a los estudios previamente realizados en THF/ciclohexano). La mezcla 4:1, con una proporción muy baja de ciclohexano originó estructuras cilíndricas y toroidales muy similares a las obtenidas con acetona como único disolvente (ver *Figura 34a-b*). Las mezclas con mayor contenido de ciclohexano (2:1, 1:1 y 1:2) dieron lugar a sedimentación de la muestra una vez preparada. Los resultados más interesantes se obtuvieron con mezclas acetona/ciclohexano = 3:1. Cuando una gota de estas disoluciones fue depositada directamente en una rejilla de cobre y estudiada en el TEM, se observó la presencia, exclusiva, de estructuras cilíndricas muy bien definidas (*Figura 34c-f*). Rara vez se encuentran cilindros individuales, sino que se observan agrupaciones de cilindros de varios  $\mu\text{m}$  de longitud. Dentro de estos supra-agregados bidimensionales, los cilindros no se encuentran alineados en una dirección preferente. Además, y aunque los cilindros poseen varios  $\mu\text{m}$  de longitud, estos no se encuentran ramificados. En esta proporción concreta de acetona/ciclohexano = 3:1 se encuentran las condiciones experimentales idóneas para la preparación de cilindros por auto-organización del copolímero de bloques **56a**. Aunque, dada la naturaleza de los agregados, no se puede evaluar la longitud de los cilindros formados, su diámetro es muy homogéneo (diámetro medio =  $38\pm 3$  nm; ver figura interior recuadrada en negro en la *Figura 34d*).





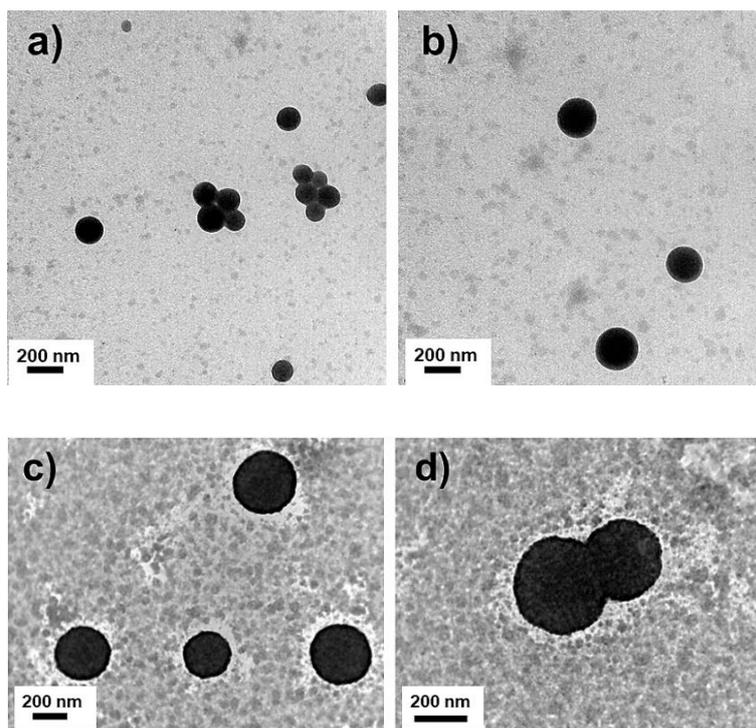
**Figura 34.** Imágenes de TEM de una disolución 0,5 mg/mL en (a-b) acetona/ciclohexano (4:1); (c-f) acetona/ciclohexano (3:1) para el copolímero 56a.

### 2.1.3. Auto-organización de los copolímeros $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ -*b*-(poliestireno)<sub>80</sub> (56b) y $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ -*b*-(poliestireno)<sub>170</sub> (56c)

La auto-organización de los copolímeros **56b** y **56c** donde el grado de polimerización del bloque de PS es sensiblemente más largo que el mismo para el segmento de PTFEP, no dio lugar a resultados destacados en ninguna de las condiciones experimentales estudiadas (THF, acetona, [THF/ciclohexano] y [acetona/ciclohexano], trabajando a distintas concentraciones iniciales de copolímero; desde 0,1 a 50 mg/mL). Estos resultados ya habían sido observados por nuestro grupo en estudios previos con otros polímeros del tipo polifosfaceno-*b*-poliestireno.<sup>36</sup> La baja tendencia a agregarse del bloque de PTFEP se ve aún más impedida por la presencia de un segmento de más voluminoso de PS, lo que se traduce en la formación de nanoestructuras sin forma ni tamaño definido. Los únicos resultados dignos de mención responden a la formación de

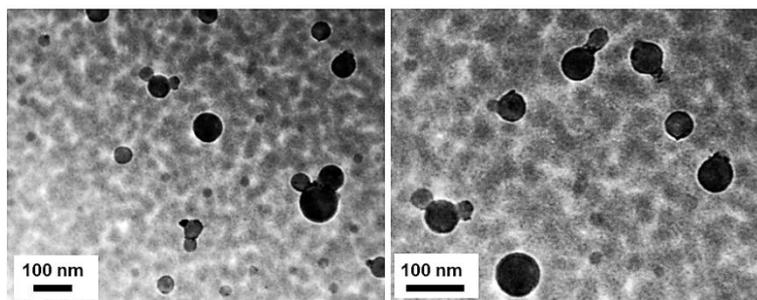
<sup>36</sup> Presa Soto, D. (2017) *Diseño sintético y auto-organización de copolímeros de bloques polifosfaceno-polifosfaceno y polifosfaceno-poliestireno* [Tesis Doctoral], Universidad de Oviedo.

micelas compuestas esféricas por auto-organización del copolímero **56b** tanto en acetona (1 mg/mL, *Figura 35a-b*) como en ciclohexano (0,5 mg/mL, *Figura 35c-d*). En estas micelas compuestas, tanto el PTFEP como el PS se agregan dando lugar a núcleos anisotrópicos formados por ambos bloques. Estas nanoestructuras pueden utilizarse como punto de partida para el estudio de una transición morfológica, pero son de escaso interés desde el punto de vista del mecanismo de auto-organización ya que no se produce una segregación de fases.



*Figura 35. Imágenes de TEM para una disolución del copolímero 56b (a-b) en acetona a 1 mg/mL y (c-d) en ciclohexano a 0,5 mg/mL.*

Resultados similares (micelas compuestas) fueron obtenidos para la auto-organización del copolímero **56c** en THF (1 mg/mL, *Figura 36*).



*Figura 36. Imágenes del TEM para una disolución a 1 mg/mL del copolímero 56c.*

## 2.2. Auto-organización de los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]-*b*-poli(metil metacrilato) (57a-c)

La auto-organización de los copolífosfacenos poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]-*b*-poli(metil metacrilato) (57a-c, PTFEP-*b*-PMMA) no había sido estudiada con anterioridad en nuestro grupo de investigación, por lo que no se disponía de información previa sobre la que desarrollar los estudios. Por lo tanto, y tal y como se había hecho previamente con los copolímeros PTFEP-*b*-PS, se utilizaron los parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta$ ) como guía inicial para determinar la afinidad de cada uno de los bloques por distintos disolventes. Con el fin de establecer condiciones que favorezcan los equilibrios dinámicos [polímero solvatado  $\leftrightarrow$  nanoestructura] se escogieron como disolventes de trabajo el THF y la acetona en donde ambos polímeros muestran solubilidad, pero distinta afinidad de cada una de las cadenas que lo componen por el disolvente (Tabla 6 y Tabla 7)

**Tabla 6.** Parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) calculados para el PTFEP y el PMMA y  $\Delta\delta$  para la interacción con el THF.

	$\delta_d$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_p$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_h$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_t$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\Delta\delta$ (MPa) <sup>1/2</sup>
<b>PTFEP</b>	22,4	4,0	6,2	23,6	5,4
<b>PMMA</b>	10,5	18,8	5,7	22,3	4,4
<b>THF</b>	16,8	5,6	8,0	19,4	0

**Tabla 7.** Parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) calculados para el PTFEP y el PMMA y  $\Delta\delta$  para la interacción con la acetona.

	$\delta_d$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_p$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_h$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\delta_t$ (MPa) <sup>1/2</sup>	$\Delta\delta$ (MPa) <sup>1/2</sup>
<b>PTFEP</b>	22,4	4,0	6,2	23,6	4,1
<b>PMMA</b>	17,6	6,0	4,1	19,0	3,1
<b>Acetona</b>	15,5	10,4	7,0	19,9	0

Como se puede deducir de los valores calculados de  $\Delta\delta$  para el PS y el PMMA en THF y acetona, ambos presentan afinidades relativamente parecidas, siendo siempre mayores las del PMMA, por ambos disolventes. En este rango de valores de  $\Delta\delta$ , la nanosegregación de fases poliméricas en disolución puede verse afectada como resultado de una solvatación de ambos bloques, lo que conduciría al estudio de la auto-organización de los

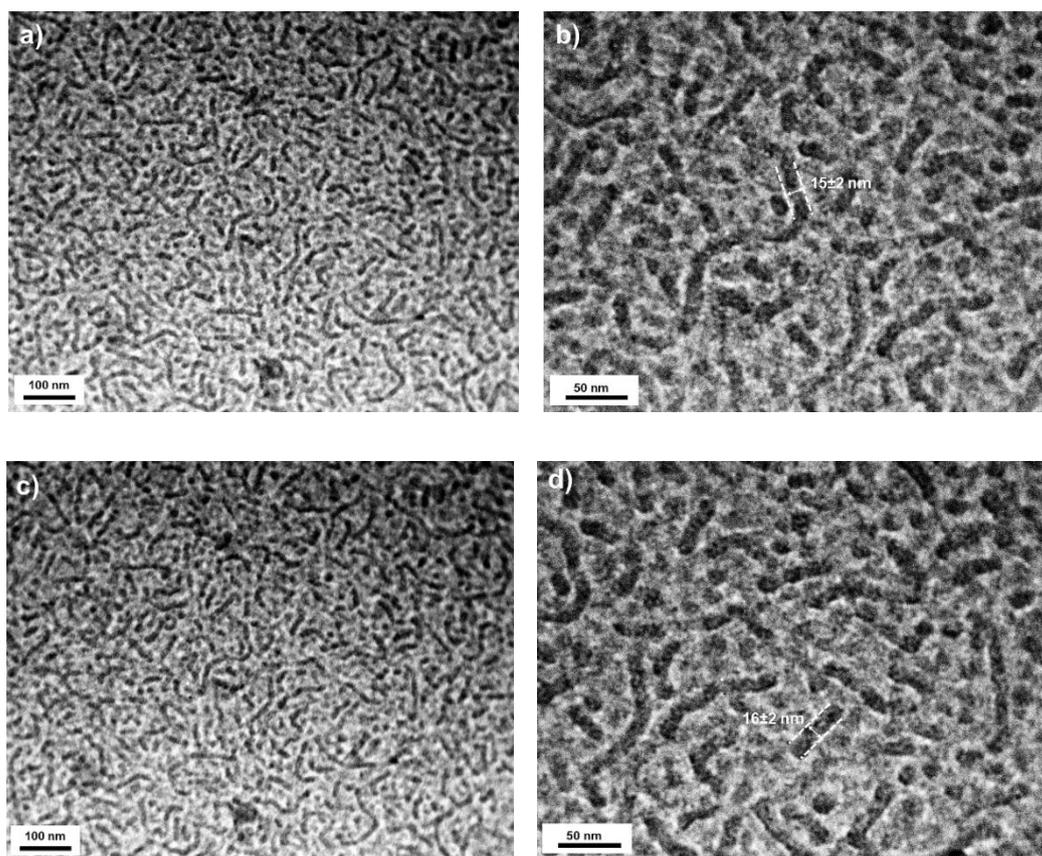
copolímeros PTFEP-*b*-PMMA en películas finas. Para verificar esta hipótesis, es necesario estudiar, en primer, lugar los procesos de auto-organización mediante DLS. Así, cuando disoluciones de 10 mg/mL en acetona y en THF de los copolímeros **57a-c** se estudiaron mediante DLS transcurridas 24 horas tras la preparación de la muestra, se observó, en todas ellas, la presencia de una única señal a valores muy bajos del  $R_{h,Ap}$  (ca. 4 nm) que es coherente con la presencia de cadenas solvatadas de los copolímeros en disolución (resultados similares fueron observados a concentraciones más bajas de los copolímeros (5, 1 y 0,5 mg/mL)). La ausencia de señales a valores altos del  $R_{h,Ap}$  es indicativo de la ausencia de procesos de auto-organización en disolución. Por lo tanto, el estudio de la auto-organización de los copolímeros **57a-c** se llevará a cabo mediante la formación de películas finas donde la segregación de fases vendrá dominada, principalmente, por las fracciones en volumen ( $\phi_{PMMA}$  y  $\phi_{PTFEP}$ ) de cada uno de los bloques (el componente minoritario (menor volumen) se agregará en la matriz formada por el componente mayoritario o de mayor fracción en volumen).<sup>37,1</sup>

### 2.2.1. Auto-organización en películas finas del copolímeros de bloques [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>50</sub>-*b*-poli(metil metacrilato)<sub>60</sub> (**57a**)

Las películas finas del copolímero **57a** se prepararon a partir de disoluciones de 10 mg/ml del mismo en THF y acetona. Para ello una gota de la disolución se depositó directamente sobre una rejilla de cobre recubierta de una lámina de carbono y el disolvente se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, las muestras se tintaron, con RuO<sub>4</sub>, para mejorar el contraste y se estudiaron mediante TEM. En ambos casos, THF y acetona, se observó la formación de cilindros que se orientan en dirección paralela a la rejilla de cobre (*Figura 37*). Como ya se ha visto con anterioridad para el caso de los copolímeros PTFEP-*b*-PS, la formación de estas estructuras cilíndricas en películas finas viene controlado por la relación de las fracciones en volumen de los bloques de PMMA y PTFEP en el copolímero **57a**. Así, para los valores calculados de  $\phi_{PMMA} = 0,41$  ( $\rho_{PS} = 1.18 \text{ g/ml}$ ) y  $\phi_{PTFEP} = 0.59$  ( $\rho_{PTFEP} = 1.665 \text{ g/ml}$ ), muy próximos a una relación  $\phi_{PMMA}/\phi_{PTFEP} \approx 1$ , sería esperable la formación de una estructura laminar donde se

<sup>37</sup> a) *Block Copolymers y Nanoscience*, (Ed.: Lazzari, M., Liu, G., Lecommandoux, S.), Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2006**; b) Hamley, I. W. *The Physics of Block Copolymers*, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, **1998**; c) Flory, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, Nueva York, **1953**.

alternaran los nanodominios de PTFEP y PMMA. Sin embargo, se observa la presencia de cilindros de PTFEP (regiones oscuras debido al tintado de  $\text{RuO}_4$ , en este caso selectivo para el bloque PTFEP) en la matriz definida por el PMMA (regiones más claras). En este sentido, cabe mencionar que se ha descrito la ausencia de afinidad del  $\text{RuO}_4$  por el PMMA<sup>38</sup> y, sin embargo, se ha utilizado con éxito en polifosfacenos del tipo  $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n\text{-}b\text{-}[\text{N}=\text{PMePh}]_m$ .<sup>16</sup> Aunque las imágenes de TEM no mostraron una buena resolución, la anchura los cilindros se ha podido estimar en *ca.* 15 nm independientemente del disolvente utilizado, acetona o THF.

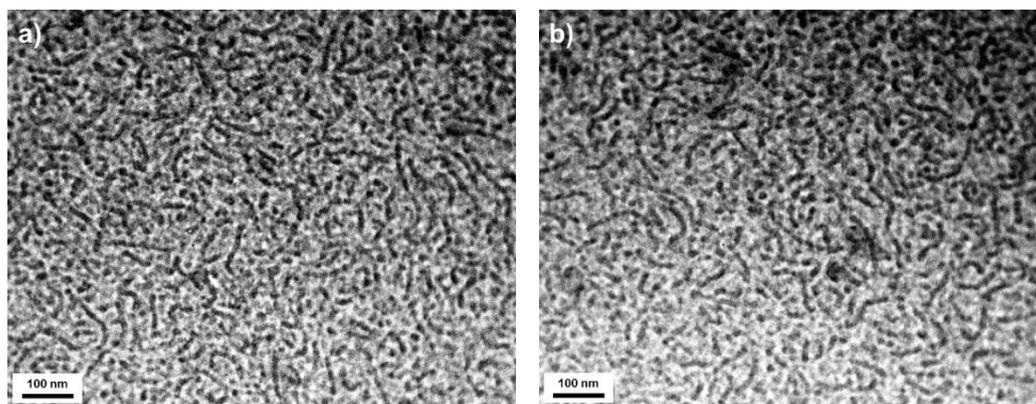


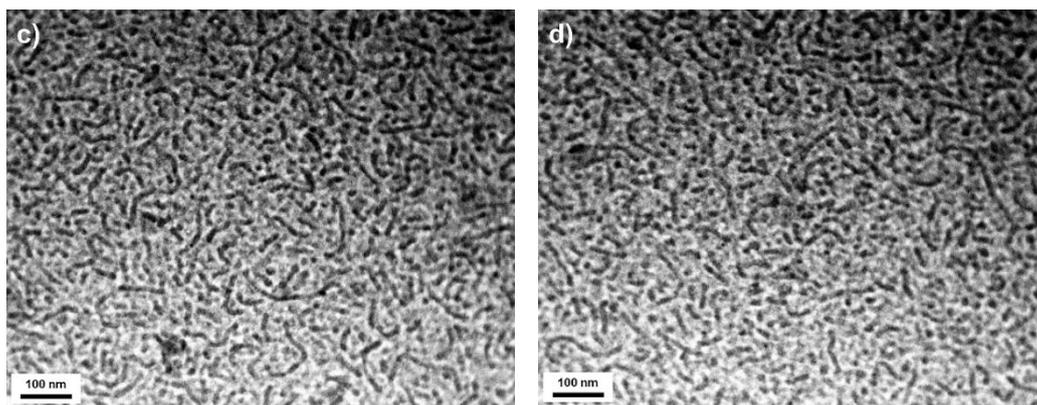
**Figura 37.** Imágenes de TEM para el copolímero **57a** en (a-b) THF a una concentración de 10 mg/mL y (c-d) acetona a una concentración de 10 mg/mL.

<sup>38</sup> Trent, J. S., Scheinbeim, J. I., Couchman, P. R. *Macromolecules*, **1983**, 16, 589-598.

### 2.2.2. Auto-organización en películas finas de los copolímeros de bloques [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>50</sub>-*b*-poli(metil metacrilato)<sub>110</sub> (**57b**) y [N=P(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>50</sub>-*b*-poli(metil metacrilato)<sub>140</sub> (**57c**)

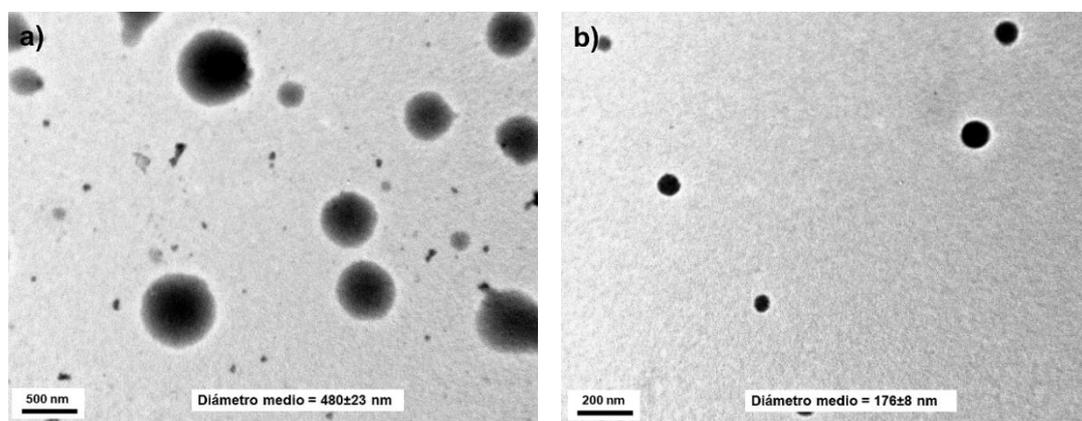
La relación de fracciones en volumen de los copolifosfacenos **57b** ( $\phi_{PMMA} = 0,56$ ;  $\phi_{PTFEP} = 0,44$ ) y **57c** ( $\phi_{PMMA} = 0,62$ ;  $\phi_{PTFEP} = 0,38$ ), es sensiblemente diferente a la encontrada para **57a**, sobre todo en el caso del copolímero **57c**. Es por lo tanto esperable cambios en la morfología observada durante los procesos de auto-organización de ambos polímeros en películas finas formadas a partir de disoluciones de los mismos en THF y acetona (10 mg/mL). Por el contrario, las imágenes de TEM mostraron para ambos polímeros la formación de nanoestructuras cilíndricas de PTFEP en la matriz generada por el bloque mayoritario (más voluminoso) de PMMA (*Figura 38*), muy similares a las mostradas anteriormente para el copolímero **57a**. Se observaron, sin embargo, pequeñas variaciones del diámetro de los cilindros formados, disminuyendo los mismos a medida que aumenta  $\phi_{PMMA}$ . Así mientras los cilindros presentan un diámetro medio de  $12 \pm 1$  nm ( $N = 500$ ) para el copolímero **57b** ( $\phi_{PMMA} = 0,56$ ), se observó un valor de  $10 \pm 1$  nm ( $N = 500$ ) para el copolímero **57c** ( $\phi_{PMMA} = 0,62$ ). La minimización de las interacciones PMMA-PTFEP a medida que aumenta  $\phi_{PMMA}$ , en favor de las PMMA-PMMA, origina una mayor tensión en la interfase PMMA-PTFEP lo que conlleva un menor tamaño de los dominios segregados del bloque minoritario, en este caso el PTFEP.<sup>37</sup>



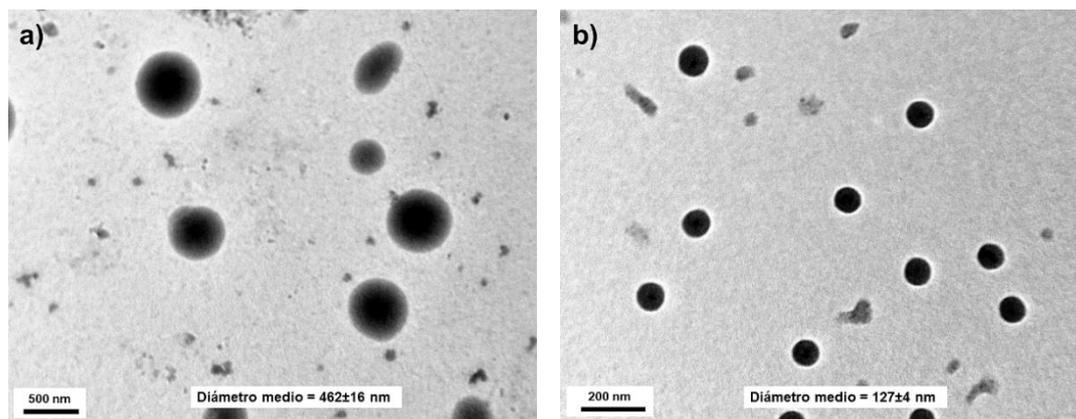


**Figura 38.** Imágenes de TEM del copolímero **57b** en (a) THF y (c) acetona y del copolímero **57c** en (b) THF y (d) acetona a una concentración de 10 mg/mL.

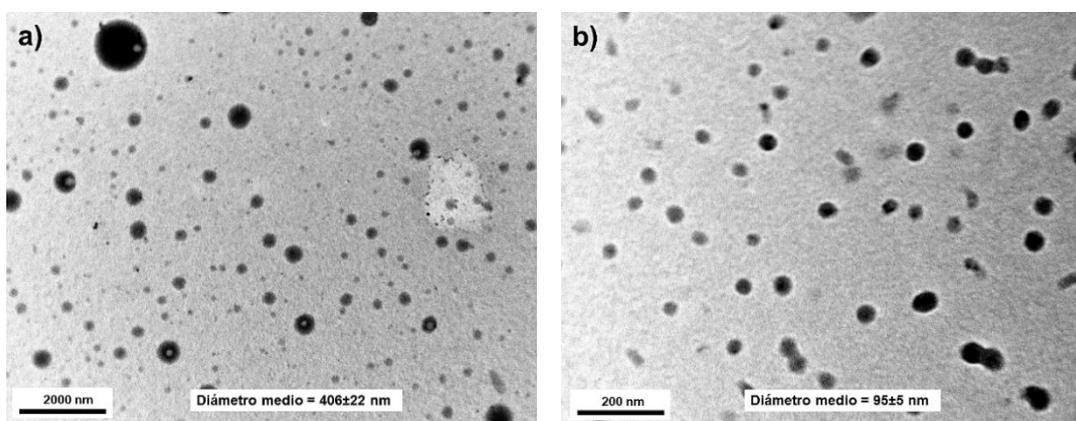
Dado que el PMMA ( $\delta_{total} = 22,3$ ) presenta solubilidad en etanol (EtOH,  $\delta_{total} = 26,5$ ) y 1-butanol (BuOH,  $\delta_{total} = 23,1$ ), donde el bloque PTFEP es totalmente insoluble, se estudió la auto-organización de los copolímeros **57a-c** en mezclas THF/EtOH y THF/BuOH, a la concentración de 0,5 mg/mL, con el fin de obtener estructuras micelares en disolución y estudiar su morfología. En todas las mezclas de disolventes estudiadas para los tres copolímeros de bloques (**57a-c**) se obtuvieron micelas esféricas compuestas como única nanoestructura observada en las imágenes de TEM (ver *Figura 39*, *Figura 40* y *Figura 41*).



**Figura 39.** Imágenes de TEM de las micelas formadas por el copolímero **57a** en una disolución (a) THF/MeOH 2:1 y (b) THF/BuOH 2:1 a una concentración de 0,5 mg/mL.



**Figura 40.** Imágenes de TEM de las micelas formadas por el copolímero **57b** en una disolución (a) THF/MeOH 2:1 y (b) THF/BuOH 2:1 a una concentración de 0,5 mg/mL.



**Figura 41.** Imágenes de TEM de las micelas formadas por el copolímero **57c** en una disolución (a) THF/MeOH 2:1 y (b) THF/BuOH 2:1 a una concentración de 0,5 mg/mL.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la formación de estas micelas compuestas responde a una baja segregación de fases en el medio de auto-organización escogido. Cabe mencionar que en mezclas THF/BuOH generan micelas con tamaños menores (diámetro medio) y menor polidisperidad que en THF/EtOH, probablemente debido a la mayor insolubilidad de los bloques de PTFEP y PMMA en BuOH lo que podría inducir una mayor compactación de los núcleos de las micelas observadas.

### 3. Conclusiones

La auto-organización del copolímero de bloques  $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}$ -*b*-PS<sub>45</sub> (**56a**, PTFEP-*b*-PS) en THF está controlada por los equilibrios dinámicos [polímero solvatado ↔ nanoestructura] en disolución. Estos equilibrios se ven fuertemente influenciados por la concentración inicial del copolímero **56a** en THF, de tal forma que ésta determina la nanomorfología final encontrada. Así, mientras que a 20 mg/mL se obtuvieron vesículas, en el intervalo de concentraciones de 5 a 10 mg/mL se pudo apreciar la formación de redes de cilindros interconectados. A concentraciones muy bajas (0,1 mg/mL) se observó la formación de nanoestructuras esféricas. La mayor afinidad del bloque de PS por el THF permitió determinar que este último ocupa las coronas de las nanoestructuras formadas mientras que las cadenas de PTFEP se sitúan en los núcleos.

2. El proceso de transición morfológica [nanoesfera ↔ vesícula] inducido por la concentración inicial de copolímero **56a** en THF posibilitó la caracterización como nanomorfologías intermedias de micelas bicontínuas, toroides y cilindros. Además la cinética lenta de los procesos de auto-organización permitió caracterizar nanomorfologías intermedias a éstas, pudiendo determinarse que las redes de cilindros se originan por empaquetamiento de toroides preformados en disolución.

3. La cristalización del bloque de PTFEP en el núcleo de la nanoestructura determina la morfología formada. Así, los estudios de WAXS realizados sobre las distintas nanomorfologías obtenidas, demostró que grados de cristalinidad bajos generan las micelas esféricas y las bicontínuas, mientras que las morfologías cilíndricas y en bicapa (vesículas) exigen de grados de ordenamiento mucho mayor del bloque PTFEP en los núcleos de las mismas.

4. El empleo de acetona, cuya afinidad por ambos bloques es mayor que la mostrada por el THF, no permite un control morfológico en base a los cambios de concentración del copolímero **56a**. Sin embargo, el establecimiento de equilibrios [polímero solvatado ↔ nanoestructura] en disolución más rápidos que en THF, permitió la formación de cilindros bien definidos.

5. La ruptura de los cilindros formados por auto-organización del copolímero **56a** en acetona (10 mg/mL) mediante tratamiento con ultrasonidos, generó cilindros

monodispersos de menor tamaño (*ca.* 20 nm de longitud). El estudio de la coalescencia de estos cilindros de menor tamaño permitió deducir que la formación de micelas toroidales se produce mediante mecanismo de ciclación de nanocilindros de longitudes definidas. Cilindros de longitudes mayores o menores de la óptima, no dan lugar a fenómenos de ciclación.

6. El empleo de copolímeros PTFEP-*b*-PMMA donde ambos bloques muestran afinidades altas y similares tanto por THF como acetona, da lugar a la formación de cadenas solvatadas en disolución y la formación de nanocilindros de PTFEP en películas finas formadas por el bloque de PMMA.



# **PARTE 2**

**Polimerizaciones radicalarias controladas  
de tipo ATRP en líquidos eutécticos**



# **I**ntroducción General



## 1. Disolventes Eutécticos Profundos (DES)

En los últimos años en todos los lugares del mundo ha despertado un interés por la sostenibilidad y, en ese aspecto, el campo de la química sintética no se ha mantenido al margen. Es por ello que nació el concepto de *Química Sostenible*, que se puede definir como ‘el diseño de productos químicos y procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas’.<sup>1</sup> Esta nueva forma de plantear la síntesis química, cuyo concepto puede parecer muy amplio, quedaría resumido años después por Anastas y Warner en forma de doce principios:

1. Prevención de formación de residuos;
2. Economía atómica;
3. Diseño de metodologías sintéticas químicas menos peligrosas;
4. Diseño de productos químicos más seguros;
5. Uso de disolventes más seguros e inocuos;
6. Eficiencia energética;
7. Uso de materias primas renovables;
8. Reducción del uso de derivatizaciones, como pueden ser los grupos protectores;
9. Mayor empleo de cantidades catalíticas que de estequiométricas;
10. Diseño de productos químicos que, después de cumplir su función, se puedan degradar a sustancias inocuas;
11. Desarrollo de metodologías analíticas en tiempo real que prevengan la formación de sustancias peligrosas y
12. Las sustancias y su modo de empleo deben ser elegidas de manera que se minimice la posibilidad de accidentes.<sup>2</sup>

Sin embargo, uno de los mayores desafíos que se deben superar es el empleo continuado de disolventes tóxicos y no biodegradables (los conocidos como compuestos orgánicos

---

<sup>1</sup> a) Anastas, P. T., Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Nueva York, EE UU, **1998**; b) Horvath, I., Anastas, P. T. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2167-2168.

<sup>2</sup> Anastas, P. T., Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312.

volátiles o VOCs de sus siglas en inglés Volatile Organic Compounds)<sup>3</sup> ya que, en la mayoría de procesos químicos, estos suponen entre un 80 y un 90% del total de la masa empleada.<sup>4</sup> En este sentido, recientes estudios se han centrado en reemplazar los tradicionales disolventes orgánicos por nuevos disolventes que no sean tóxicos y sean biodegradables, conocidos como “*disolventes verdes*”. Entre ellos se pueden encontrar el agua, los fluidos supercríticos, los líquidos iónicos, los disolventes basados en la biomasa y los disolventes perfluorados.<sup>5,4</sup> Sin embargo, todos ellos presentan ciertos inconvenientes: el agua sería el disolvente ideal, sin embargo los procesos de hidrólisis y la extracción del producto final son sus mayores inconvenientes;<sup>6</sup> los fluidos supercríticos requieren de reactores altamente energéticos en los que generar una elevada presión;<sup>7</sup> los líquidos iónicos pueden no ser tan “*verdes*” como se pensaba ya que algunos estudios apuntan a su alta toxicidad y baja biodegradabilidad;<sup>8</sup> los basados en la biomasa presentan el inconveniente de que no es posible modular sus propiedades físico-químicas modificando su composición para adecuarlos a cada reacción;<sup>9</sup> por último, los perfluorados presentan un elevado precio y una elevada persistencia en el medio ambiente.<sup>10</sup>

---

<sup>3</sup> Anastas, P. T. *Handbook of Green Chemistry, Vol. 4, 5 and 6, Green Solvents*. Vol. 4: *Supercritical Solvents* (Eds.: Leitner, W., Jessop, P. G.); Vol. 5: *Reactions in Water* (Ed.: Li, C. J.); Vol. 6: *Ionic Liquids* (Eds.: Wasserschied, P., Stark, A.), Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2010**.

<sup>4</sup> Constable, D. J. C., Jiménez-González, C., Henderson, R. K. *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 133-137.

<sup>5</sup> a) Reichardt, C. *Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry* (3ª ed.), Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2003**; b) Matlack, A. S. *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, Nueva York, EE UU, **2001**; c) Poliakoff, M., Fitzpatrick, J. M., Farren, T. R., Anastas, P. T. *Science*, **2002**, *297*, 807-810.

<sup>6</sup> Li, C. J., Chan, T. H. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media* (2ª ed.), Wiley, Nueva York, EE UU, **2007**.

<sup>7</sup> Jessop, P. G., Ikariya, T., Noyori, R. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 475-494;

<sup>8</sup> Egorova, K. S., Ananikov, V. P. *ChemSusChem*, **2014**, *7*, 336-360.

<sup>9</sup> Jérôme, F., Luque, R. *Bio-Based Solvents*, Wiley & Sons, Nueva Jersey, EE UU, **2017**.

<sup>10</sup> a) Ryu, I., Matsubara, H., Emnet, C., Gladysz, J. A., Takeuchi, S., Nakamura, Y., Curran, D. P. *Fluorous Solvents in Green Reaction Media in Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford, Inglaterra, **2005**; b) Döbele, M., Vanderheiden, S., Jung, N., Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5986-5988.

Con el ánimo de encontrar un medio de reacción que superara estos inconvenientes, en el año 2003 Abbott y colaboradores desarrollaron una nueva familia de medios de reacción no moleculares, los conocidos como Líquidos Eutécticos Profundos (o DES, por sus siglas en inglés Deep Eutectic Solvents). Los DES se pueden definir como el producto resultante de la combinación de dos o tres componentes capaces de establecer interacciones mediante enlaces de hidrógeno entre ellos, formando un producto cuyo punto de fusión es inferior al correspondiente a cada uno de los componentes por separado.<sup>11</sup> El primer DES sintetizado fue el formado por una sal de amonio cuaternaria (el cloruro de 2-hidroxietil-trimetil amonio o, como se le conoce comúnmente, cloruro de colina, *ChCl*)<sup>12</sup> junto con urea en una proporción en moles de 2:1.<sup>13</sup>

Para que las mencionadas interacciones se produzcan, una de las moléculas ha de ser Dadora de Enlaces de Hidrógeno (HBD, por sus siglas en inglés Hydrogen-Bond Donor) y la otra Aceptora de Enlaces de Hidrógeno (HBA, Hydrogen-Bond Acceptor).<sup>14,11</sup> Atendiendo a la naturaleza de la especie dadora (la aceptora es en la mayoría de los casos el cloruro de colina, representado en la *Tabla 1* como  $\text{Cat}^+\text{X}^-$ ), en el 2007 Abbott y col. agruparon los DES en tres grandes grupos (*Tabla 1*).<sup>15,11</sup> Además, reportaron también un cuarto grupo formado por diferentes cloruros metálicos (Zn y Al) con diferentes dadores de enlaces de hidrógeno como urea y glicerol.

**Tabla 1.** Tipos de DES atendiendo a la naturaleza de su especie dadora.

	HBA	HBD
<b>Tipo I</b>	$\text{Cat}^+\text{X}^-$	$\text{MCl}_x$ (M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga)
<b>Tipo II</b>	$\text{Cat}^+\text{X}^-$	$\text{MCl}_x \cdot y\text{H}_2\text{O}$ (M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe)
<b>Tipo III</b>	$\text{Cat}^+\text{X}^-$	$z\text{RZ}$ (Z = $\text{CONH}_2$ , $\text{COOH}$ , OH)

<sup>11</sup> García-Álvarez, J. *Handbook of Solvents, Vol. 2. Use, Health and Environment* (3ª ed.), (Ed.: Wypych, G.), ChemTec Publishing, Toronto, Canada, **2019**.

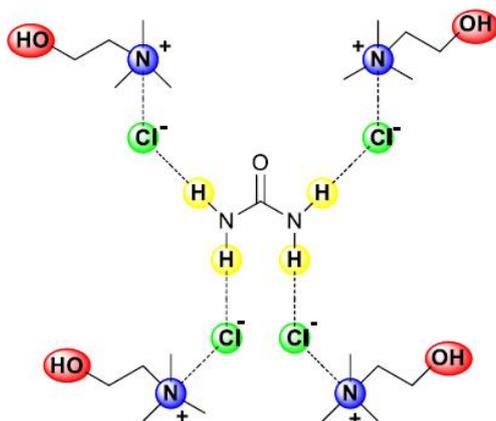
<sup>12</sup> Blusztajn, J. K. *Science*, **1998**, 281, 794-795.

<sup>13</sup> Abbott, A. P., Capper, G., Davies, D. L., Rasheed, R. K., Tambyrajah, V. *Chem. Commun.*, **2003**, 70-71.

<sup>14</sup> Smith, E. L., Abbott, A. P., Ryder, K. S. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 11060-11082.

<sup>15</sup> Abbott, A. P., Barron, J. C., Ryder, K. S., Wilson, D. *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 6495-6501.

Aunque existen varias teorías sobre la formación de mezcla eutécticas,<sup>16</sup> la aceptada para los DES es la postulada por Abbott en el año 2003.<sup>13</sup> En ella se enuncia que el HBD interactúa con el HBA (el cloruro del *ChCl*) incrementado por ello el tamaño efectivo de este último, lo que genera a su vez una disminución en la interacción de este con su catión (catión amonio del *ChCl*); como resultado, se produce una disminución del punto de fusión de la mezcla (en *Figura 1* se puede observar las interacciones para el ejemplo del DES formado por urea y cloruro de colina).



**Figura 1.** Representación de las interacciones entre los HBD (los hidrógenos de la urea) y los HBA (los cloruros del *ChCl*) para el DES formado por urea y cloruro de colina.

Si los disolventes eutécticos profundos han despertado interés en los últimos años es en parte debido a varios factores como sus propiedades físico-químicas únicas (presión de vapor despreciable, toxicidad e inflamabilidad baja y alta polaridad); su capacidad para disolver compuestos tanto orgánicos como inorgánicos; su fácil separación del producto final y reciclado del catalizador empleado; su sencilla síntesis (solamente hace falta mezclar un dador de enlaces de hidrógeno con un aceptor); o su capacidad para mejorar la eficiencia y la selectividad de diferentes síntesis orgánicas.<sup>13</sup> Por tanto, no es sorprendente que los DES hayan sido aplicados satisfactoriamente en campos tan diversos como el de la electroquímica y la extracción de metales;<sup>17,14</sup> la nanotecnología;<sup>18</sup> los

<sup>16</sup> a) Rastogi, R., Bassi, P. S. *J. Phys., Chem.*, **1964**, 68, 2398-2406; b) Savchenko, P. S. *Russ. Inorg. Chem.*, **1959**, 4, 186-189.

<sup>17</sup> Millia, L., Dall'Asta, V., Ferrara, C., Berbenni, V., Quartarone, E., Perna, F. M., Capriati, V., Mustarelli, P. *Solid State Ionics*, **2018**, 323, 44-48.

<sup>18</sup> Abo-Hamad, A., Hayyan, M., AlSaadi, M. A., Hashim, M. A. *Chem. Eng. J.*, **2015**, 273, 551-567.

procesos de separación;<sup>19</sup> la estabilización del ADN;<sup>20</sup> la catálisis homogénea;<sup>21</sup> la química organo-metálica polar;<sup>22</sup> o la química orgánica sintética.<sup>23</sup> Sin embargo, su utilización en la química de polímeros no ha sido del todo desarrollada, encontrándose al inicio de la presente memoria, pocos ejemplos en la bibliografía de reacciones de polimerización en DES que serán discutidos en el *Capítulo 1*.

---

<sup>19</sup> Tang, B., Zhang, H., Row, K. H. *J. Sep. Sci.*, **2015**, *38*, 1053-1064.

<sup>20</sup> Zao, H. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2015**, *90*, 19-25.

<sup>21</sup> a) García-Álvarez, J. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, *31*, 5147-5157; b) Guajardo, N., Müller, C. R., Domínguez de María, P. *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 1020-1027; c) Dilauro, G., Mata García, S., Tagarelli, D., Vitale, P., Perna, F. M., Capriati, V. *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 3495-3501; d) Saavedra, B., González-Gallardo, N., Meli, A., Ramón, D. J. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 3868-3879; e) Xu, W., Huang, W., Bai, R., Queneau, Y., Jérôme, F., Gu, Y. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 2061-2069.

<sup>22</sup> a) Vidal, C., García-Álvarez, J., Hernán-Gómez, A., Kennedy, A. R., Hevia, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5969-5973; b) Mallado, V., Rizzi, R., Sassone, F. C., Mansueto, R., Perna, F. M., Salomone, A., Capriati, V. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 8655-8658; c) Sassone, F. C., Perna, F. M., Salomone, A., Florio, S., Capriati, V. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 9459-9462; d) Vidal, C., García-Álvarez, J., Hernán-Gómez, A., Kennedy, A. R., Hevia, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 16145-16148; e) Rodríguez-Álvarez, M. J., García-Álvarez, J., Uzelac, M., Fairley, M., O'Hara, C. T., Hevia, E. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1720-1725; f) García-Álvarez, J., Hevia, E., Capriati, V. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 14854-14863; g) Ghinato, S., Dialuro, G., Perna, F. M., Capriati, V., Blangetti, M., Prandi, C. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 7741-7744.

<sup>23</sup> a) Liu, P., Hao, J., Mo, L., Zhang, Z. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 48675-48704; b) Alonso, D. A., Baeza, A., Chinchilla, R., Guillena, G., Pastor, I. M., Ramón, D. J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *4*, 612-632; c) Wu, C., Xiao, H. J., Wang, S. W., Tang, M. S., Tang, Z. L., Xia, W., Li, W. F., Cao, Z., He, W. M. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2019**, *7*, 2169-2175.



# Capítulo 1



## Capítulo 1. Síntesis de poli(metil metacrilato) utilizando polimerizaciones radicalarias por transferencia de átomo (ATRP) en disolventes eutécticos

### 1. Introducción

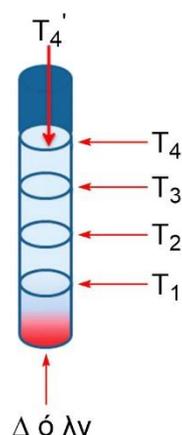
En la Introducción General de Parte 1 se ha puesto de manifiesto que las reacciones de polimerización de tipo ATRP se pueden llevar a cabo en una amplia gama de condiciones experimentales que abarcan una variedad de monómeros, catalizadores, iniciadores y medios de reacción.<sup>1</sup> En este último sentido, las polimerizaciones de tipo ATRP pueden realizarse en ausencia de disolvente (usando el propio monómero en exceso como medio de reacción), en disolventes orgánicos (tolueno, dietil éter, benzonitrilo, acetona, dimetilformamida, alcoholes, etc.) y en medios acuosos (agua pura y mezclas con disolventes orgánicos).<sup>1</sup> Como también se ha mencionado en la Introducción General, los Disolventes Eutécticos Profundos (Deep Eutectic Solvents, DESs) se han postulado como medios de reacción que presentan una alta biodegradabilidad, siendo además su toxicidad inexistente o muy baja. Teniendo en cuenta la gran cantidad de materias primas baratas y biodegradables disponibles capaces de formar mezclas eutécticas sostenibles, la posibilidad de crear nuevos DESs respetuosos con el medio ambiente es prácticamente infinita. En comparación con los Líquidos Iónicos clásicos (LIs), la investigación en el campo de los DESs está comparativamente en su infancia. Por lo tanto, existe un potencial extraordinario para su uso en los procesos de polimerización ATRP.

El primer antecedente bibliográfico en el que llevó a cabo un proceso de polimerización utilizando como medio de reacción un líquido eutéctico profundo fue publicado por Mota-Morales en el año 2011<sup>2</sup> (existían algunos ejemplos anteriores donde se usaron mezclas eutécticas como medios de reacción, sin embargo, el primer ejemplo donde se menciona “Deep Eutectic Solvent” y “polimerization” fue el mencionado de Mota-Morales y col.). En este trabajo, los autores polimerizaban ácido acrílico (AA, **2**) y metacrílico (AMA, **3**) en un proceso de polimerización frontal como el que se muestra en la *Figura 1*. Este tipo de polimerizaciones frontales se llevan a cabo, generalmente, en reactores largos y estrechos donde la polimerización se inicia en uno de los extremos, normalmente, de forma térmica. La exotermicidad de la polimerización a medida que esta progresa por el

---

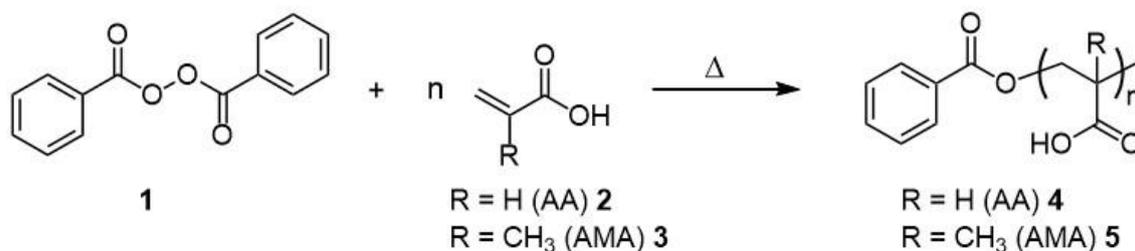
<sup>1</sup> Matujaszewski, K., Xia, J. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2921-2990.

<sup>2</sup> Mota-Morales, J. D., Gutierrez, M. C., Sánchez, I. C., Luna-Bárcenas, G., del Monte F. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5328-5330.



**Figura 1.** Representación esquemática del reactor en el que se lleva a cabo la polimerización frontal.

reactor mantiene la velocidad de la reacción. En el ejemplo de Mora-Morales (*Esquema 1*), se empleó como disolvente eutéctico profundo una mezcla del monómero con cloruro de colina (*ChCl*) y como iniciador de la reacción el peróxido de benzoilo (**1**). Los polímeros (**4** y **5**) se aislaron sin hacer referencia a su rendimiento ni índice de polidispersidad. Cabe destacar que este trabajo sirvió como prueba de concepto y abrió la puerta a la utilización de los DESs como medios de reacción adecuados para llevar a cabo polimerizaciones radicalarias controladas. Así, tras la publicación de este trabajo, aparecieron otros similares que exploraron con éxito la polimerización frontal en mezclas eutécticas para sintetizar de forma eficiente otros polímeros.<sup>3</sup>

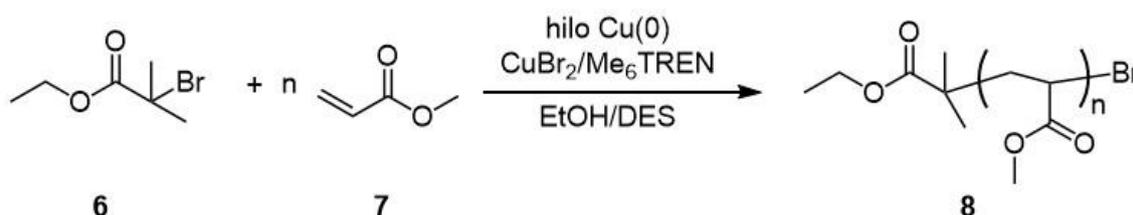


**Esquema 1.** Síntesis de los polímeros **4** y **5** mediante una polimerización frontal.

Sin embargo, y hasta la fecha, el número de trabajos que combinan DESs como medio de reacción y polimerizaciones de tipo ATRP es más bien escaso. Hasta donde nosotros sabemos y al comienzo del trabajo experimental del presente capítulo de esta memoria de investigación, solo existían 3 trabajos publicados que llevaran a cabo polimerizaciones

<sup>3</sup> a) Mota-Morales, J. D., Sánchez-Leija, R. J., Carranza, A., Pojman, J. A., del Monte, F., Luna-Bárceñas, G. *Prog. Polym. Sci.*, **2018**, *78*, 139-153; b) del Monte, F., Carriazo, D., Serrano, M. C., Gutiérrez, M. C., Ferrer, M. L. *ChemSusChem*, **2014**, *7*, 999-1009; c) Roda, A., Matias, A., Paiva, A., Duarte, A. R. C. *Polymers*, **2019**, *11*, 912-933; d) Carriazo, D., Serrano, M. C., Gutiérrez, M. C., Ferrer, M. L., del Monte, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4996-5014.

de ATRP en DESs. El primer ejemplo fue el publicado por Coelho y col. en el año 2017.<sup>4</sup> En él, los autores polimerizaban metil acrilato (MA, **7**) mediante una reacción SARA ATRP (*Esquema 2*) utilizando para ello Cu(0)/Cu(II) como especie catalítica activa, Me<sub>6</sub>TREN como ligando y una mezcla de disolventes formada por etanol/DES en una proporción 9:1 (si bien es cierto que la reacción puede no ser considerada una polimerización llevada a cabo puramente en DES debido al alto porcentaje de etanol. Los DESs elegidos fueron los formados por cloruro de colina/urea (1:2), cloruro de colina/etilenglicol (1:2) y cloruro de acetil colina/urea (1:2); obteniéndose los mejores resultados (polímeros con menores polidispersidades, 1,20, y pesos moleculares controlados) con el primero de ellos. Cabe destacar que en este trabajo los autores lograron reutilizar el DES que contenía la mezcla Cu(0)/Cu(II)/Me<sub>6</sub>TREN hasta en 2 ciclos consecutivos. También demostraron la presencia del átomo de bromo al final de las cadenas poliméricas sintetizadas, sobre el que pudieron hacer crecer una segunda cadena de n-butil acrilato (n-BA) utilizando las mismas condiciones experimentales anteriormente empleadas.

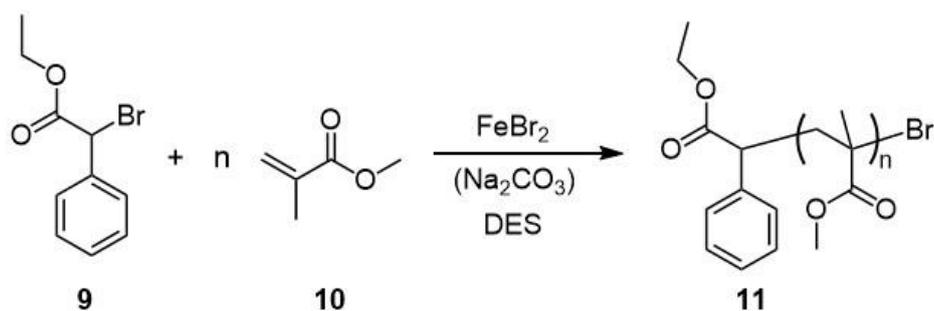


**Esquema 2.** Síntesis del polímero **8** mediante una SARA ATRP en una mezcla de disolventes EtOH/DES.

En el segundo trabajo Wang y col. polimerizaron el metil metacrilato (MMA, **11**) mediante una reacción ARGET ATRP catalizada por bromuro de hierro(II) empleando el propio DES como disolvente y ligando al mismo tiempo (*Esquema 3*).<sup>5</sup> Los mejores resultados (polímeros con IPD del orden de 1,46 y pesos moleculares controlados) se obtuvieron utilizando la mezcla caprolactama/acetamida (3:1) como medio de reacción.

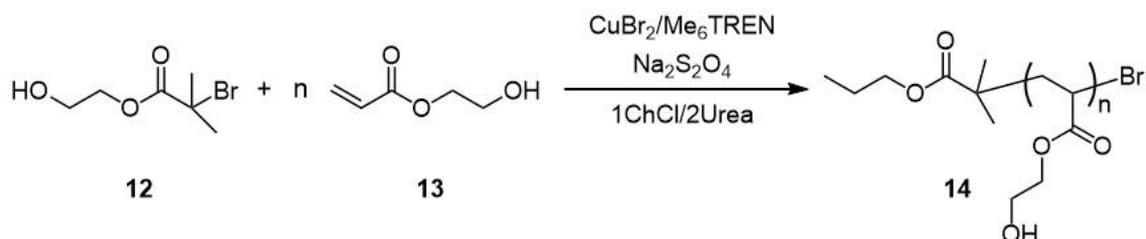
<sup>4</sup> Maximiliano, P., Mendoça, P. V., Santos, M. R. E., Costa, J. R. C., Guliashvili, T., Serra, A. C., Coelho, J. F. J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2017**, *55*, 371-381.

<sup>5</sup> Wang, J., Han, J., Khan, M. Y., He, D., Peng, H., Chen, D., Xie, X., Xue, Z. *Polym. Chem.*, **2017**, *8*, 1616-1627.



**Esquema 3.** Síntesis del PMMA **11** mediante una reacción ARGET ATRP en DES.

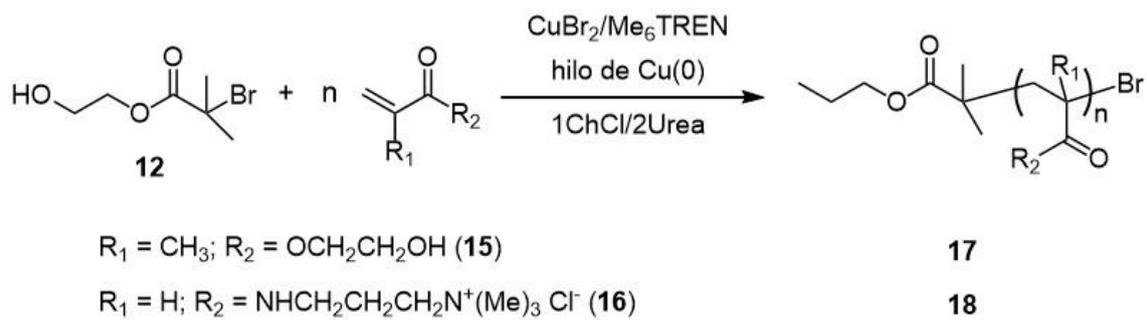
En el tercer y último trabajo, de nuevo el grupo de Coelho publicaba una polimerización de tipo SARA ATRP catalizada por cobre.<sup>6</sup> En este caso (*Esquema 4*), emplearon la mezcla de bromuro de cobre(II) y el sulfito inorgánico  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (que actúa como reductor y además es capaz de activar haluros de alquilo, de ahí que sea considerada SARA ATRP) para la polimerización del monómero 2-hidroxiethyl acrilato (HEA, **13**) en la mezcla eutéctica cloruro de colina/urea (1:2). Bajo estas condiciones experimentales se obtuvieron los poli(acrilato)s **14** con polidispersidades muy variadas ( $\text{IPD} = 1,15\text{-}1,89$ ) y pesos moleculares controlados.



**Esquema 4.** Síntesis del polímero **14** mediante una SARA ATRP en el DES formado por cloruro de colina/urea (1:2).

Además, pudieron polimerizar también los monómeros 2-hidroxiethyl metacrilato (HEMA, **15**) y cloruro de (3- acrilaminopropil)trimetilamonio (AMPTMA, **16**) utilizando esta vez  $\text{Cu}(0)$  como agente reductor y las mismas condiciones experimentales anteriormente descritas (*Esquema 5*).

<sup>6</sup> Mendonça, P. V., Lima, M. S., Guliashvili, T., Serra, A. C., Coelho, J. F. J. *Polymer*, **2017**, *132*, 114-121.



**Esquema 5.** Polimerización de los monómeros HEMA (15) y AMPTMA (16) mediante una SARA ATRP en el DES formado por cloruro de colina/urea (1:2).

## 2. Discusión de Resultados

### 2.1. Síntesis de poli(metil metacrilato) (PMMA) utilizando polimerizaciones radicalarias por transferencia de átomo (ATRP) en disolventes eutécticos

Como se detalló en la Introducción del presente capítulo, y a pesar de que las metodologías ARGET ATRP presentan ventajas importantes con respecto a otras polimerizaciones radicalarias controladas (menor carga de catalizador, permisividad con la presencia de oxígeno, pesos moleculares elevados, alta fijación del halógeno al final de la cadena polimérica, etc.), hasta la fecha aún no se han descrito ejemplos de este tipo de polimerizaciones en medios de reacción sostenibles como son los Líquidos Eutécticos Profundos. En el presente capítulo se describirá la síntesis de poli(metil metacrilato) mediante polimerizaciones ARGET ATRP catalizadas tanto por especies moleculares de Cu(I) como por MOFs (Metal-Organic Frameworks) dotados de centros reactivos de Cu(I) en Líquidos Eutécticos Profundos.

#### 2.1.1. ARGET ATRP en fase homogénea usando el sistema CuCl<sub>2</sub>/PMDETA/reductor como fuente de especies activas de Cu(I)

La polimerización ARGET ATRP se ha utilizado para sintetizar una amplia variedad de polímeros como poli(olefina)s, poli(acrilato)s o poli(acrilamida)s utilizando condiciones de reacción muy dispares que incluyen distintos tipos de: *i*) fuentes de Cu(I); *ii*) ligandos; *iii*) reductores e *iv*) iniciadores.<sup>7</sup> Además, hay que destacar que existen ejemplos de ARGET ATRP llevadas a cabo en ausencia de atmósferas protectoras (reacciones realizadas al aire pero en recipientes cerrados de tal forma que la cantidad de oxígeno pueda ser controlada durante el transcurso de la polimerización).<sup>8</sup>

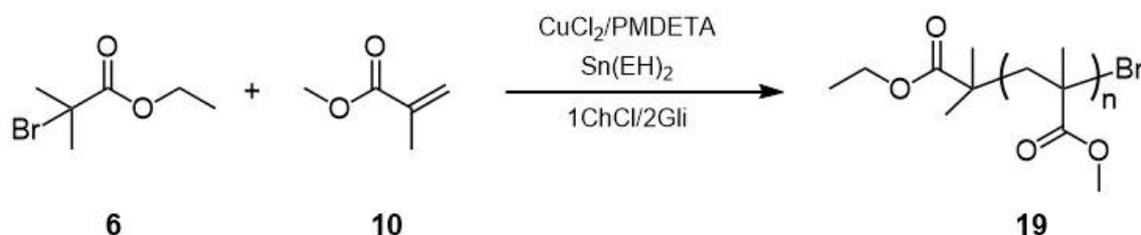
En busca del equilibrio que permita obtener poli(metil metacrilato) (PMMA, **19**) con alto control del peso molecular y bajos índices de polidispersidad (IPD) mediante ARGET ATRP y bajo las condiciones experimentales más sostenibles posibles, se decidió, en primer lugar, optimizar la polimerización del metacrilato de metilo (MMA, **10**) en la

---

<sup>7</sup> Ribelli, T. G., Lorandi, F., Fantin, M., Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.*, **2019**, *40*, 1800616-1800659.

<sup>8</sup> a) Matyjaszewski, K., Dong, H., Jakubowski, W., Pietrasik, J., Kusumo, A. *Langmuir*, **2007**, *23*, 4528-4531.; b) Chen, H., Yang, L., Liang, Y., Hao, Z., Lu, Z. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Sci.*, **2009**, *47*, 3202-3207; c) Paterson, S. M., Brown, D. H., Chirila, T. V., Keen, I., Whittaker, A. K., Baker, M. V. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2010**, *48*, 4084-4092; d) Yamamoto, S., Matyjaszewski, K. *Polym. J.*, **2008**, *40*, 496-497; e) Król, P., Chmielarz, P. *EXPRESS Polym. Lett.*, **2013**, *7*, 249-260; f) Kang, H., Jeong, W., Hong, D. *Langmuir*, **2019**, *35*, 7744-7750.

mezcla cloruro de colina/glicerol (1*ChCl*/2*Gli*) como medio de reacción sostenible. Dichas condiciones se consiguieron utilizando precursores solubles de Cu(II), ausencia de atmósferas protectoras y 2-etilhexanoato de estaño(II) como agente reductor (*Esquema 5*) (el Sn(EH)<sub>2</sub> ha sido autorizado por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) como aditivos en comidas y como iniciador en la polimerización para obtener poliésteres [LQ1]biodegradables).



**Esquema 5.** Síntesis del polimetilmetacrilato mediante una ARGET ATRP en la mezcla *ChCl*/*Gli* (1:2).

La reacción se llevó a cabo en viales cerrados de 20 mL, lo que permite determinar la cantidad de oxígeno presente en el medio de reacción y ajustar la cantidad de reductor de acuerdo a la misma. Así, usando  $\alpha$ -bromoisobutirato de etilo (EBiB, **6**) como iniciador ATRP y PMDETA como ligando nitrogenado, se estudiaron distintas condiciones de reacción en busca de aquellas óptimas que permitieran la preparación del poli(metil metacrilato) con total control del peso molecular y bajos índices de polidispersidad (*Tabla I*).

De esta forma, usando inicialmente una relación molar monómero/iniciador de  $[\text{MMA}]_0/[\text{EBiB}]_0 = 470, 500$  ppm de CuCl<sub>2</sub>, una relación molar  $[\text{CuCl}_2]_0/[\text{Sn(EH)}_2]_0/[\text{PMDETA}]_0 = 1/6,5/2,5$  y 70°C de temperatura (entrada 1 de la *Tabla I*), la polimerización se detuvo al cabo de 2 horas de reacción observando una conversión del 33% calculada mediante integración relativa de las señales del PMMA y del MMA en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. El análisis del peso molecular del PMMA, previamente aislado y purificado, mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) proporcionó un  $M_n^{\text{GPC}} = 13,6$  kg/mol. Este resultado, junto con el bajo índice de polidispersidad observado (IPD = 1,26), pone de manifiesto que la ARGET ATRP ha transcurrido en condiciones controladas y la concentración de especies radicalarias en el medio de reacción ha sido constante. Un aumento de la carga de catalizador a 1000 ppm provocó una mayor conversión a las 2 horas de reacción (52%)

pero con un incremento descontrolado de los pesos moleculares del PMMA aislado y su consecuente desviación con respecto al teórico esperado (entrada 2 de la *Tabla 1*). Aunque se ha descrito que la ARGET ATRP es operativa con cargas de catalizador muy bajas (~ 10 ppm), en nuestras condiciones de reacción no se observó polimerización alguna de MMA utilizando 50 ppm de CuCl<sub>2</sub> (entrada 3 de la *Tabla 1*).

En anteriores trabajos del grupo, donde se estudió la polimerización aniónica de estireno en mezclas eutécticas, se demostró que la utilización de ultrasonidos mejoraba drásticamente la polimerización.<sup>9</sup> Sin embargo, cuando se aplicaron ultrasonidos a la ARGET ATRP (entrada 4 de la *Tabla 1*), se observó un crecimiento descontrolado de las cadenas poliméricas y un aumento apreciable en los índices de polidispersidad (IPD = 2,10), indicativo de la presencia de altas concentraciones de radicales activos en el medio de reacción y la pérdida de las condiciones de polimerización controlada “viva”. La disminución de la temperatura de polimerización a 40°C (entrada 5 de la *Tabla 1*) disminuyó notablemente las conversiones (8%) manteniéndose una correlación aceptable entre el  $M_n^{teo}$  y el  $M_n^{GPC}$  e índices de polidispersidad ligeramente mayores (IPD = 1,40).

---

<sup>9</sup> Sánchez-Condado, A., Carriedo, G. A., Presa Soto, A., Rodríguez-Álvarez, M. J., García-Álvarez, J., Hevia, E. *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 3134-3143.

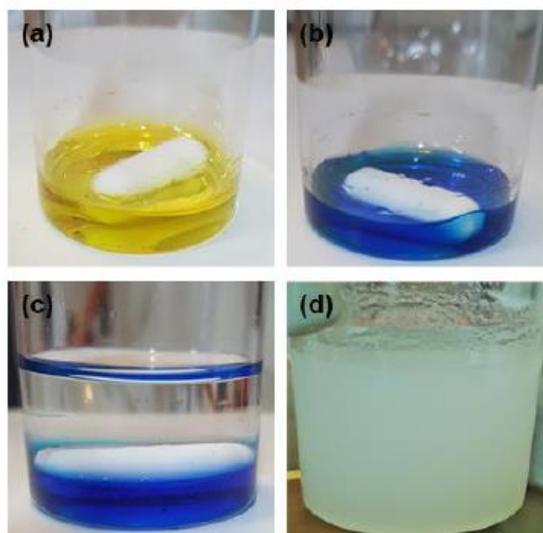
**Tabla 1.** Condiciones experimentales, pesos moleculares y polidispersidades para la ARGET ATRP en DES (1ChCl/2Gli) utilizando el catalizador homogéneo CuCl<sub>2</sub>.

Entrada <sup>a</sup>	[MMA] <sub>0</sub> /DES (v/v)	CuCl <sub>2</sub> (ppm)	[CuCl <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> /[Sn(EH) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> /[PMDETA] <sub>0</sub> (cantidades molares relativas) <sup>b</sup>	T (°C)	t (horas)	Conv. (%) <sup>c</sup>	M <sub>n</sub> <sup>teo</sup> (kg/mol) <sup>d</sup>	M <sub>n</sub> <sup>GPC</sup> (kg/mol) <sup>e</sup>	IPD <sup>f</sup>
<b>1</b>	4,3	500	1/6,5/2,5	70	2	33	15,5	13,60	1,26
<b>2</b>	4,3	1000	1/4,3/2,5	70	2	52	24,5	41,50	1,26
<b>3</b>	4,3	50	1/41,4/2,5	70	12	<5,0	-	-	-
<b>4<sup>g</sup></b>	4,3	500	1/6,5/2,5	70	2	53	24,9	39,30	2,10
<b>5</b>	4,3	500	1/6,5/2,5	40	2	8,0	4,70	6,20	1,40
<b>6</b>	2,1	500	1/6,5/2,5	70	2	47	22,1	161	1,40
<b>7</b>	1,0	500	1/6,5/2,5	70	2	6,0	2,82	150	1,44
<b>8</b>	4,2	500	1/40/2,5	70	2	30	15,7	19,10	1,29
<b>9</b>	4,2	500	1/125/2,5	70	2	35	16,5	17,10	1,30
<b>10</b>	4,2	500	1/200/2,5	70	2	94	44,2	46,80	1,20
<b>11</b>	4,2	500	1/400/2,5	70	2	11	5,18	25,60	1,23
<b>12<sup>h</sup></b>	4,2	500	1/800/2,5	70	2	<5,0	-	-	-

<b>13<sup>h</sup></b>	4,2	500	1/200(DABCO)/2,5	70	2	<5,0	-	-	-
<b>14<sup>i</sup></b>	4,2	500	1/200/2,5	70	2		24,9	40,3	1,30
<b>15<sup>j</sup></b>	4,2	500	1/200/2,5	70	2		15,5	25,9	1,20
<b>16</b>	4,2	500	1/200/2	70	2	28	13,2	125,00	1,35
<b>17</b>	4,2	500	1/200/5	70	2	53	24,9	69,90	1,67
<b>18</b>	4,2	500	1/200/2,5 (bipi)	70	2	15	7,05	83,60	1,37
<b>19<sup>k</sup></b>	4,2	500	1/200/2,5 (Me <sub>6</sub> TREN)	70	2	29	-	-	-

<sup>a</sup>Condiciones generales (cantidades molares relativas):  $[MMA]_0/[EBiB]_0 = 470/1$ . <sup>b</sup>La cantidad de agente reductor fue calculado según la fórmula:  $[(\text{moles } O_2 \times 2) + (\text{moles } CuCl_2 \times 0,5)] \times (\text{exceso})$ . <sup>c</sup>Las conversiones del MMA fueron determinadas mediante la integración relativa de los picos del MMA con respecto a los del PMMA en el crudo de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN. <sup>d</sup> $M_n^{teo} = \text{peso molecular teórico} = ([MMA]_0/[iniciador]_0 \times M_{MMA} \times \text{conversión})$  ( $M_{MMA} = \text{peso molecular MMA} = 100,12 \text{ g/mol}$ ). <sup>e</sup>El  $M_n^{GPC}$  se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. <sup>f</sup>El IPD ( $M_w/M_n$ ) se calculó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. <sup>g</sup>La reacción se llevó a cabo en un sonicador que operaba a 35kHz y a 160 W. <sup>h</sup>No se apreció polimerización tras 12 horas de reacción. <sup>i</sup>DES 1*ChCl*/2urea. <sup>j</sup>DES 1*ChCl*/2EG <sup>k</sup>El sólido blanco obtenido era insoluble en los disolventes orgánicos comunes.

La ARGET ATRP en 1ChCl/2Gli es muy dependiente de la concentración inicial de monómero ( $[MMA]_0$ ), observándose que la disminución de la relación  $[MMA]_0/DES$  (v/v) conlleva la pérdida del control de la reacción, dando lugar a grandes diferencias entre los pesos moleculares teóricos y experimentales (entradas 6 y 7 de la *Tabla 1*). Este hecho puede deberse a la baja solubilidad del MMA en el DES (1ChCl/2Gli), lo que provoca que la ARGET ATRP no se lleve a cabo en condiciones estrictamente homogéneas (*Figura 2*) y que la relación  $[MMA]_0/DES$  (v/v) resulte crítica para el control de la polimerización.



**Figura 2.** Fotografías de la ARGET ATRP en la mezcla 1ChCl/2Gli utilizando el catalizador  $CuCl_2/PMDETA$  en diferentes momentos (a) antes de la adición del ligando (DES +  $CuCl_2$ ); (b) después de la adición del ligando (DES +  $CuCl_2$  + PMDETA); (c) antes del comienzo de la reacción; (d) al finalizar la reacción.

Un parámetro importante a optimizar en una polimerización ARGET ATRP es la cantidad de agente reductor empleado para regenerar las especies activas de Cu(I), más aún cuando la polimerización se está realizando en presencia de aire (nótese que la cantidad de agente reductor ha de ser la necesaria para consumir todo el  $O_2$  presente en el medio de reacción y regenerar el complejo  $[Cu(I)/PMDETA]$  mediante la reducción del complejo  $[Cu(II)/PMDETA]$ ). Por ello, se optimizó la cantidad de  $Sn(EH)_2$  utilizado en la polimerización (entradas 8-12 de la *Tabla 1*), encontrándose que la cantidad de  $Sn(EH)_2$  que proporciona los mejores resultados es aquella que guarda una relación molar con el metal  $[Cu]/[Sn(II)] = 1/200$  (entrada 10 de la *Tabla 1*). En estas condiciones, el PMMA obtenido presentó un índice de polidispersidad muy bajo ( $IPD = 1,20$ ) y una correlación casi perfecta entre el  $M_n^{teo}$  y el  $M_n^{GPC}$  para una conversión del 90% tras 2 horas de

reacción. El empleo de distintos agentes de reducción como el 1,4-diazabencilo[2.2.2]octano (DABCO, entrada 13 de la *Tabla 1*) y distintos líquidos eutécticos profundos como 1*ChCl*/2urea y 1*ChCl*/2EG (EG = etilen glicol, entradas 14 y 15 de la *Tabla 1*, respectivamente), la variación de la proporción entre el metal y el ligando (entradas 16 y 17 de la *Tabla 1*) o la utilización de ligandos como la 2,2'-bipiridina (bipi, entrada 18 de la *Tabla 1*) o la tris-[2-(dimetilamino)etil]amina (Me<sub>6</sub>TREN, entrada 19 de la *Tabla 1*), con actividades ATRP sensiblemente diferentes a la mostrada por la PMDETA, no condujeron a resultados que mejoraran la polimerización ARGET ATRP.

Como se puede deducir de los datos presentados en la *Tabla 1*, la ARGET ATRP en 1*ChCl*/2Glic es una reacción delicada que requiere de un perfecto ajuste de los distintos parámetros experimentales para funcionar como una polimerización controlada “viva”. Así, una vez encontradas las condiciones óptimas, se estudió la cinética de la ARGET ATRP en 1*ChCl*/2Glic para proporcionar información sobre las variables cinéticas que gobiernan este proceso. Este sentido, la constante de velocidad de propagación aparente ( $k_{ap}$ ) de la polimerización se puede calcular a partir de la gráfica  $\ln \frac{[MMA]_0}{[MMA]}$  frente al tiempo según la *Ecuación 1*.<sup>10</sup>

$$\ln \frac{[MMA]_0}{[MMA]} = k_{ap} \cdot t \quad (1)$$

De este modo, utilizando las condiciones óptimas para la polimerización ARGET ATRP de MMA en el líquido eutéctico profundo 1*ChCl*/2Glic (entrada 10 de la *Tabla 1*), se llevaron a cabo una serie de experimentos donde la ARGET ATRP se detuvo a distintos tiempos equidistantes hasta completar 2 horas de reacción. De cada una de las muestras de PMMA obtenidas se estudió la conversión, el peso molecular promedio ( $M_n$ ) y el índice de polidispersidad (IPD, ver *Tabla 2*).

---

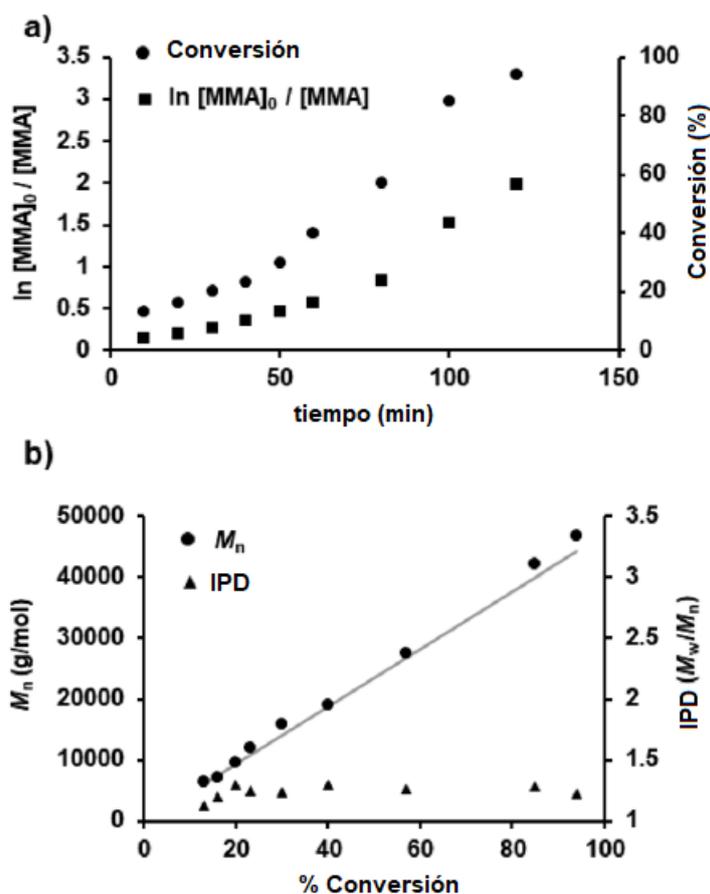
<sup>10</sup> Hatami, L., Haddadi-Asl, V., Ahmadian-Alam, L., Roghani-Mamaqani, H., Salami-Kalajahi, M. *Int. J. Chem. Kinet.*, **2013**, *45*, 221-235.

**Tabla 2.** Pesos moleculares obtenidos a diferentes tiempos para la polimerización ARGET ATRP del MMA en DES (1ChCl/2Gli) preparados empleando el catalizador homogéneo CuCl<sub>2</sub>/PMDETA.

Entrada <sup>a</sup>	t (min.)	Conv. (%) <sup>b</sup>	M <sub>n</sub> <sup>teo</sup> (Kg/mol) <sup>c</sup>	M <sub>n</sub> <sup>GPC</sup> (Kg/mol) <sup>d</sup>	IPD <sup>e</sup>
1	10	13	6,12	6,48	1,17
2	20	16	7,53	7,10	1,19
3	30	20	9,41	9,50	1,23
4	40	23	10,80	12,00	1,28
5	50	30	14,10	15,80	1,19
6	60	40	18,80	19,00	1,17
7	80	57	26,80	27,50	1,29
8	100	85	39,90	42,20	1,22
9	120	94	44,20	46,8	1,20

<sup>a</sup>Condiciones generales: [MMA]<sub>0</sub>/[EBiB]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[CuCl<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[PMDETA]<sub>0</sub> = 470/1/48/0,23/0,56; T = 70°C; [MMA]<sub>0</sub>/[DES] = 4,2 (v/v). <sup>b</sup>Las conversiones del monómero se determinaron mediante la integración relativa de los picos característicos del MMA y del PMMA del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>M<sub>n</sub><sup>teo</sup> = peso molecular teórico = ([MMA]<sub>0</sub>/[iniciador]<sub>0</sub>) x M<sub>MMA</sub> x conversión (M<sub>MMA</sub> = peso molecular MMA = 100,12 g/mol). <sup>d</sup>El M<sub>n</sub><sup>GPC</sup> se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. <sup>e</sup>El IPD (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub>) se calculó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

Con los datos recogidos en la *Tabla 2* se representaron tanto el  $\ln \frac{[MMA]_0}{[MMA]}$  como la conversión (%) frente al tiempo de reacción (*Figura 3a*) y el M<sub>n</sub> y el IPD frente a la conversión (%), (*Figura 3b*).

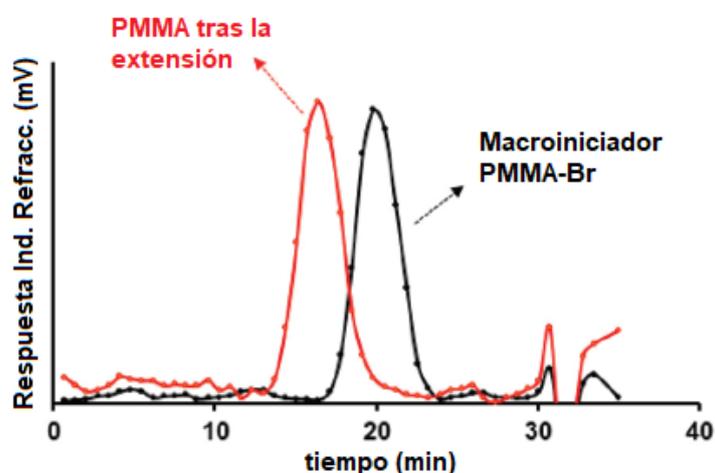


**Figura 3.** Gráficas cinéticas del a)  $\ln ([MMA]_0 / [MMA])$  frente al tiempo y b)  $M_n^{GPC}$  e IPD frente a la conversión de monómero para la ARGET ATRP de MMA en 1ChCl/2Gli utilizando el catalizador homogéneo  $CuCl_2/PMDETA$ . Condiciones:  $[MMA]_0/[EBiB]_0/[Sn(EH)_2]_0/[CuCl_2]_0/[PMDETA]_0 = 470/1/48/0,23/0,56$ ;  $T = 70^\circ C$ ;  $[MMA]_0/[DES] = 4,2$  (v/v).

Como se observa claramente en la gráfica de la *Figura 1b*, el  $M_n$  aumenta con el avance de la polimerización, es decir, crece a medida que el monómero (MMA) desaparece del medio de reacción (% de conversión del monómero). Esta tendencia confirma carácter “vivo” de la ARGET ATRP en las condiciones de polimerización estudiadas, así como una distribución de pesos moleculares controlada. En otras palabras, el aumento lineal en los pesos moleculares de cadenas en crecimiento es constante, lo que indica que las reacciones de transferencia de cadena y terminación son insignificantes. Además, los valores bajos de los IPD muestran que el comienzo del crecimiento de todas las cadenas poliméricas es simultáneo, lo que implica una velocidad de iniciación significativamente mayor que la de propagación. La *Figura 3b* también permite apreciar que, dentro de los límites del error experimental, las correlaciones cinéticas de primer orden fueron esencialmente lineales, como se requiere para una polimerización “viva”. Asimismo, la

linealidad del  $\ln \frac{[MMA]_0}{[MMA]}$  con el tiempo indica que la concentración de las especies en crecimiento se mantuvo constante durante toda la polimerización. La pendiente de la recta nos proporciona un valor de  $1,67 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  para la  $k_{ap}$ , lo que está en concordancia con los valores de  $k_{ap}$  encontrados para otras reacciones de ATRP en líquidos eutécticos profundos.

Un aspecto importante de las polimerizaciones ARGET ATRP en disolventes convencionales es la alta fidelización de los grupos bromuro al final de la cadena polimérica. Con el fin de estudiar la presencia de grupos activos bromuro en el extremo del PMMA formado, y por tanto del carácter controlado de la reacción, se llevó a cabo un experimento de crecimiento de MMA sobre las cadenas PMMA obtenidas por ARGET ATRP en  $1ChCl/2Gli$ . Así, utilizando como macro-iniciador un PMMA sintetizado según las condiciones descritas en la entrada 10 de la *Tabla 1*, ( $M_n = 42800 \text{ g/mol}$ ,  $IPD = 1,20$ ), se polimerizó MMA empleando anisol como disolvente,  $CuCl_2/PMDETA$  como precursor catalítico y  $Sn(EH)_2$  como reductor. Al cabo de una hora de reacción a  $90^\circ C$  se aisló un PMMA cuyo peso molecular fue significativamente mayor ( $M_n = 71100 \text{ g/mol}$ , ver *Figura 4*) que el del macro-iniciador de partida, demostrando así la existencia del átomo de bromo al final de la cadena de este. El peso molecular del PMMA obtenido después de la reacción de extensión se corresponde con una conversión del 60%, no observándose en el cromatograma de GPC ningún pico debido al macro-iniciador PMMA-Br sin reaccionar. Además, la polidispersidad obtenida ( $IPD = 1,24$ ) es casi la misma que la del macro-iniciador ( $IPD = 1,20$ ). Ambas observaciones parecen estar de



**Figura 4.** Cromatogramas obtenidos mediante GPC del macro-iniciador PMMA-Br (en negro) y el producto de la extensión (en rojo) empleando el catalizador homogéneo  $CuCl_2/PMDETA$ .

acuerdo con el hecho de que todas las cadenas de PMMA sintetizadas por ARGET ATRP en 1*ChCl*/Gli se encuentran funcionalizadas en su extremo con grupos bromuro activo (PMMA-Br) y confirman el carácter controlado/”vivo” de la reacción de polimerización del MMA en DES.

Para evaluar la versatilidad de la ARGET ATRP en mezclas eutécticas se estudió la polimerización de otros monómeros vinílicos. Así, utilizando las condiciones óptimas para la polimerización de MMA, se polimerizó mediante ARGET ATRP en 1*ChCl*/2Gli estireno, 2-vinilpiridina y 4-vinilpiridina (*Tabla 3*). Sin embargo, aunque la polimerización de estos monómeros pudo llevarse a cabo en las condiciones experimentales descritas, los procesos ARGET ATRP resultaron difíciles de controlar como se deduce de la baja correlación entre el  $M_n^{teo}$  y el  $M_n^{GPC}$  y los altos valores de los índices de polidispersidad (entradas 1-5 de la *Tabla 3*).

**Tabla 3.** ARGET ATRP del MMA en diferentes DES y distintos monómeros olefínicos.

Entrada <sup>a</sup>	M <sup>b</sup>	DES	T (°C)	$M_n^{teo}$ (kg/mol) <sup>c</sup>	$M_n^{GPC}$ (kg/mol) <sup>d</sup>	IPD <sup>e</sup>
1	EST	1 <i>ChCl</i> /2Gli	70	44,7	112,7	1,40
2	EST	1 <i>ChCl</i> /2Gli	50	40,0	87,8	1,50
3	EST	1 <i>ChCl</i> /2Gli	100	38,6	92,9	1,43
4	2VP	1 <i>ChCl</i> /2Gli	70	-	-	-
5	4VP	1 <i>ChCl</i> /2Gli	70	< 5	-	-

<sup>a</sup>Condiciones:  $[M]_0/[EBiB]_0/[Sn(EH)_2]_0/[CuCl_2]_0/[PMDETA]_0 = 470/1/48/0,23/0,56$ . <sup>b</sup> M: monómero; EST (estireno), 2VP (2-vinilpiridina), 4VP (4-vinilpiridina). <sup>c</sup> $M_n^{teo} = \text{peso molecular teórico} = ([M]_0/[iniciador]_0 \times M_M \times \text{conversión})$  ( $M_M = \text{peso molecular monómero}$ ). <sup>d</sup>El  $M_n^{GPC}$  se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. <sup>e</sup>El IPD ( $M_w/M_n$ ) se calculó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

### 2.1.2. ARGET ATRP heterogénea en líquidos eutécticos profundos empleando Cu(II) Metal-Organic Frameworks (MOF)

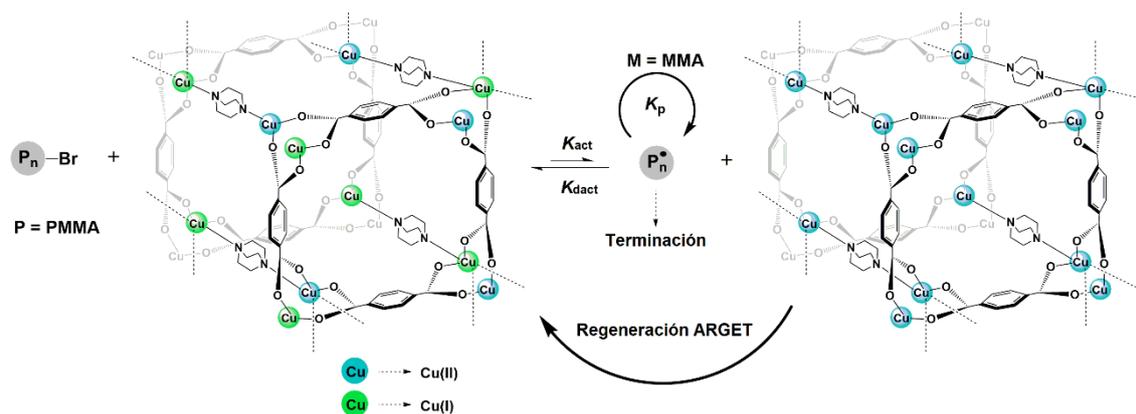
Recientemente, los grupos de Schmidt, Matyjaszewski y Antonietti describieron la actividad catalítica de algunos MOFs (Metal-Organic Frameworks) de Cu(II) y Zn(II) en polimerizaciones tipo ATRP para diferentes monómeros olefínicos.<sup>11</sup>

En base a estos trabajos, se decidió estudiar la actividad catalítica del MOF Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO) (donde bdc = ácido tereftálico y DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) en la ARGET ATRP de MMA en disolventes eutécticos profundos. La utilización de un MOF como precursor de especies activas de Cu(I) presenta dos ventajas importantes respecto a las fuentes convencionales: *i*) la heterogeneidad del precursor de Cu(II) en el medio de reacción ofrece la posibilidad de realizar reciclados del mismo y *ii*) el Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO) no requiere del uso de ligandos externos para estabilizar las especies de Cu(I)/Cu(II). Ambas ventajas redundan en la idea de desarrollar polimerizaciones radicalarias controladas “*vivas*” en condiciones más sostenibles.

De este modo, empleando Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO) como catalizador (sin la necesidad de añadir ningún ligando orgánico adicional ya que el propio MOF actúa tanto de catalizador como de ligando, ver *Figura 5*), MMA como monómero y condiciones de reacción similares a las previamente optimizadas para el sistema CuCl<sub>2</sub>/PMDETA (viales cerrados con atmósfera de aire, 70°C, 500 ppm de Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO) (112 ppm de centros Cu(II), [MMA]<sub>0</sub>/DES = 1/1 (v/v), 1*ChCl*/2*Gli* como medio de reacción y Sn(EH)<sub>2</sub> como agente reductor, ver entrada 1 de la *Tabla 4*), se obtuvo una conversión del 60% al cabo de tan solo 20 minutos de reacción. Además, el PMMA aislado mostró una correlación casi perfecta en el M<sub>n</sub><sup>teo</sup> y el M<sub>n</sub><sup>GPC</sup> e índices de polidispersidad muy bajos (IPD = 1,2).

---

<sup>11</sup> a) Lee, H. C., Antonietti, M., Schmidt, V. K. J. *Polym. Chem.*, **2016**, 7, 7199-7203; b) Lee, H. C., Fantin, M., Antonietti, M., Matyjaszewski, K., Schmidt, B. V. K. J. *Chem. Matter.*, **2017**, 29, 9445-9455.



**Figura 5.** Ilustración del mecanismo general propuesto para la ARGET ATRP de MMA empleando  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  como catalizador heterogéneo.

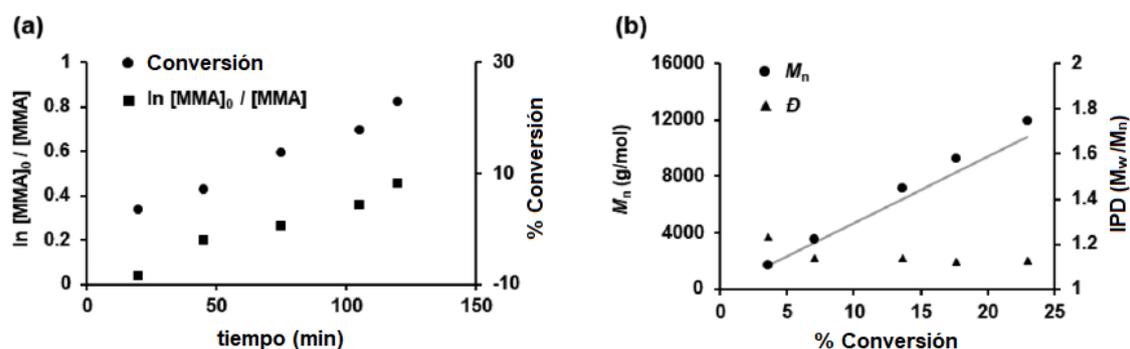
**Tabla 4.** ARGET ATRP del MMA empleando el catalizador en fase heterogénea  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$ .

Entrada <sup>a</sup>	MOF Cu(II)	[MOF Cu(II)] <sub>0</sub> / [Sn(EH) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub>	T (°C)	t (min.)	Conv. (%)	M <sub>n</sub> <sup>teo</sup> (kg/mol)	M <sub>n</sub> <sup>GPC</sup> (kg/mol)	IPD <sup>e</sup>
1	500	1/200	70	20	60	28,2	29,60	1,20
2	500	1/200 (DABCO)	70	120	0	-	-	-
3	500	1/200	20	1440	10	4,7	5,30	1,10
4	500	1/6,5	70	120	9	4,23	5,25	2,85
5	50	1/200	70	120	23	10,8	11,90	1,10
6	500	1/-	70	120	0	-	-	-
7	-	-/200	70	120	<5	-	-	-

Las condiciones generales de reacción (cantidades molares relativas) fueron:  $[MMA]_0/[EBiB]_0 = 470/1$ . <sup>b</sup>MOF Cu(II) =  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$ . <sup>c</sup>La cantidad de agente reductor se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:  $[(\text{moles } O_2 \times 2) + (\text{moles } Cu_2(bdc)_2(DABCO))] \times (\text{exceso})$ . <sup>d</sup>La conversión del monómero (MMA) se calculó mediante la integración de los picos del MMA con respecto a los del PMMA en el crudo de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN. <sup>e</sup>M<sub>n</sub><sup>teo</sup> = peso molecular teórico =  $([MMA]_0/[iniciador]_0 \times M_{MMA} \times \text{conversión})$  ( $M_{MMA}$  = peso molecular MMA = 100,12 g/mol). <sup>f</sup>El Mn<sup>GPC</sup> se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. <sup>g</sup>El IPD ( $M_w/M_n$ ) se calculó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

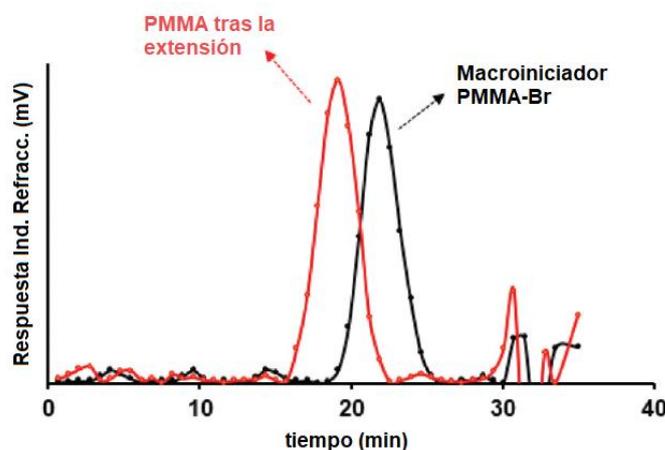
El cambio de agente reductor a DABCO, con el que Schmidt, Antonietti y col. habían obtenido los mejores resultados en combinación con el  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$ , dió lugar a la formación de PMMA (entrada 2 de la *Tabla 4*). El descenso de la temperatura de reacción a  $25^\circ\text{C}$  (temperatura ambiente) permitió sintetizar PMMA con polidispersidades muy buenas ( $\text{IPD} = 1,2$ ) pero en muy bajas conversiones (10%) incluso tras 24 horas de reacción (entrada 3 de la *Tabla 4*). La reducción de la cantidad de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  (entrada 4 de la *Tabla 4*) provocó un aumento considerable de la polidispersidad del PMMA obtenido ( $\text{IPD} = 2,85$ ) pero sin que ellos llevara asociada una pérdida de correlación entre el  $M_n^{\text{teo}}$  y el  $M_n^{\text{GPC}}$  (este hecho es indicativo de una proliferación de reacciones de terminación y transferencia de cadena). Cuando la reacción se llevó a cabo con menores cargas de catalizador, 50 ppm (12 ppm de centros Cu(II), entrada 5 de la *Tabla 4*), se obtuvieron PMMAs con polidispersidades muy bajas ( $\text{IPD} = 1,1$ ) y excelentes correlaciones entre el  $M_n^{\text{teo}}$  y el  $M_n^{\text{GPC}}$  pero con conversiones moderadas (20% tras 2 horas de reacción a  $70^\circ\text{C}$ ). Como era de esperar, no se observó polimerización alguna en ausencia de MOF (entrada 6 de la *Tabla 4*) ni de agente reductor (entrada 7 de la *Tabla 4*).

Al igual que para el sistema  $\text{CuCl}_2/\text{PMDETA}$ , se realizó un estudio cinético deteniendo la polimerización a espacios regulares de tiempo y analizando las conversiones y los  $M_n$  de los polímeros obtenidos para uno de ellos. Los resultados mostraron una dependencia lineal  $\ln \frac{[\text{MMA}]_0}{[\text{MMA}]}$  y la conversión (%) con el tiempo de reacción (*Figura 6a*), lo que es indicativo de una concentración constante de radicales activos en el medio y, por lo tanto, de una reacción ARGET ATRP controlada. Además, la representación de los valores del  $M_n$  con respecto a la conversión del monómero MMA se ajusta a una línea recta, el comportamiento que se esperaría para un proceso de polimerización “vivo” (*Figura 6b*). Ambos resultados son indicadores de que la reacción ARGET ATRP en DES empleando el catalizador en fase heterogénea  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  y el agente reductor  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  transcurre de una manera controlada y “viva”.



**Figura 6.** Gráficas cinéticas de a)  $\ln ([MMA]_0 / [MMA])$  frente al tiempo y b)  $M_n^{GPC}$  e IPD frente a la conversión de monómero para la ARGET ATRP en DES empleando el catalizador heterogéneo  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$ . Las condiciones empleadas fueron  $[MMA]_0 / [EBiB]_0 / [Sn(EH)_2]_0 / [Cu_2(bdc)_2(DABCO)]_0 = 470/1/96/0,48$ ;  $T = 70^\circ C$ ;  $[MMA]_0 / [DES] = 1,0$  (v/v).

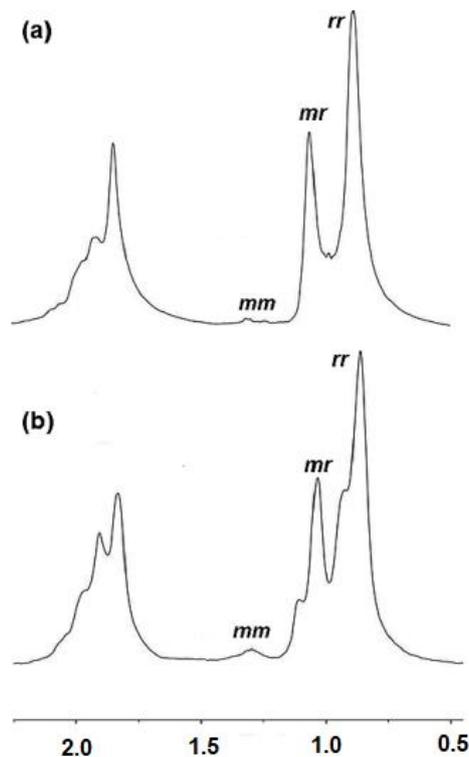
Los experimentos de extensión de las cadenas poliméricas demostraron, al igual que para el sistema  $CuCl_2/PMDETA$ , la presencia de los átomos de bromo al final de las mismas (Figura 7).



**Figura 7.** Cromatogramas obtenidos mediante GPC del macro-iniciador PMMA-Br (en negro) y el producto de la extensión (en rojo) empleando el catalizador heterogéneo  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$ .

En el trabajo de Schmidt, Matyjaszewski, Antonietti y col. se observó un aumento de las triadas isotácticas ( $mm$ ) en el PMMA obtenido (del 2% de triadas isotácticas para el preparado en “bulk” hasta el 8% al hacerlo con el MOF).<sup>11b</sup> En nuestro caso, se pudo apreciar un claro aumento de la señal correspondiente a la triada isotáctica ( $mm$ ) empleando el catalizador  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  con respecto al mismo PMMA obtenido utilizando el sistema  $CuCl_2/PMDETA$  (Figura 8). La integración relativa de las señales obtenidas por  $^1H$ -RMN para cada una de las triadas ( $mm$ ,  $mr$ ,  $rr$ ) resulta en un 12% de

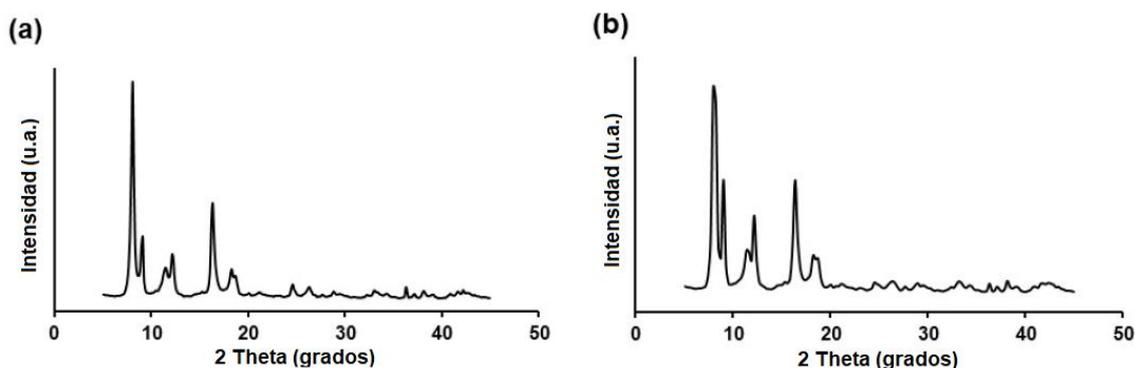
triadas isotácicas para el PMMA formado con  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  y tan solo un 3% para el polímero polimerizado con  $\text{CuCl}_2$ . Este hecho refleja un aumento de la estereorregularidad en los PMMA sintetizados en el interior de las cavidades del MOF de Cu similar al observado por Schmidt, Matyjaszewski, Antonietti y col.



**Figura 8.** Ampliación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de los PMMA obtenidos empleando el catalizador a)  $\text{CuCl}_2$  y b)  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  donde se ven las triadas sindiotácicas (rr), atácicas (mr) e isotácicas (mm).

Para demostrar la estabilidad del MOF en las condiciones de ARGET ATRP en  $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$  se realizaron estudios de difracción de rayos-X de polvo al  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  inicial y al recuperado por filtración tras la finalización de la reacción (Figura 9), no observándose cambios considerables en los picos de difracción de ambos. Este hecho es indicativo de la integridad de la estructura cristalina del MOF tras el proceso de polimerización realizado (los pequeños cambios en la intensidad de algunos picos se pueden atribuir a la inclusión de moléculas pequeñas como el MMA, componentes del DES, etc. dentro de la estructura del MOF).<sup>11a,12</sup>

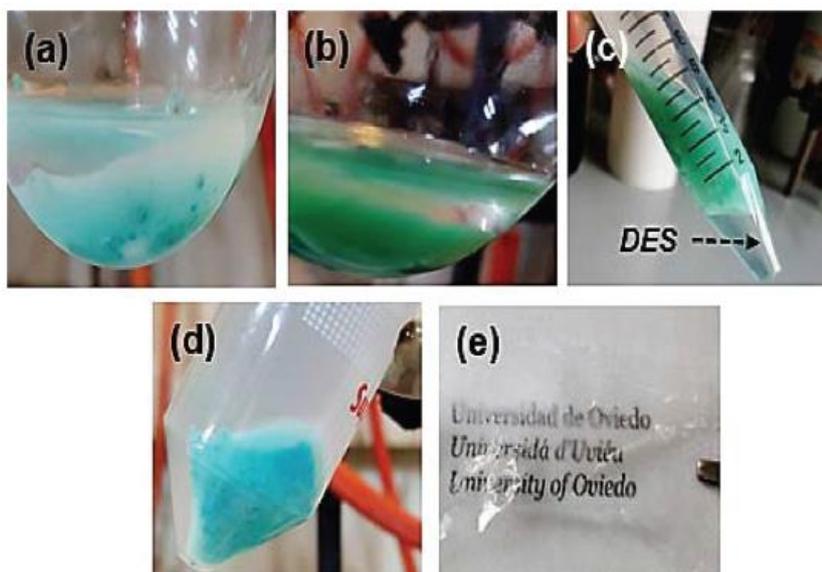
<sup>12</sup> Uemura, T., Ono, Y., Kitagawa, K., Kitagawa, S. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 87-94.



**Figura 9.** Espectros de difracción de rayos-X de polvo del  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  antes (a) y después (b) de la reacción ARGET ATRP.

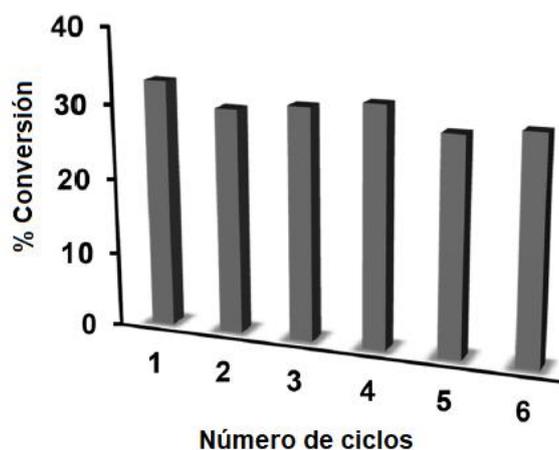
Por otra parte, se realizaron análisis de Cu a los DES obtenidos tras la polimerización ARGET ATRP mediante ICP-MS. Las cantidades de Cu detectadas fueron del orden de 0,05 ppb lo que resalta la estabilidad química del MOF  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  en las condiciones experimentales de trabajo.

Esta gran estabilidad del MOF de Cu(II) en 1ChCl/2Gli permitió el estudio de su reciclado. Para ello, y después de cada polimerización, se centrifugó la mezcla de reacción (*Figura 10b*) obteniéndose 2 fases claramente separadas: la superior, formada por el MOF junto con el PMMA, el MMA sin reaccionar y el  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  y la inferior, constituida únicamente por la mezcla eutéctica 1ChCl/2Gli (*Figura 10c*).



**Figura 10.** Fotografías de la ARGET ATRP en la mezcla 1ChCl/2Gli utilizando el MOF  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  (a) antes de comenzar la reacción; (b) después de llevar a cabo la reacción; (c) posteriormente al centrifugado del crudo; (d) centrifugado del MOF + PMMA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (e) film del PMMA tras su purificación.

En la fase superior el MOF se separó del resto de componentes de la mezcla (principalmente PMMA, MMA y  $\text{Sn}(\text{EH})_2$ ) mediante simple lavado y centrifugado de la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (el PMMA se obtiene puro posteriormente por precipitación de la mezcla sin el MOF en hexano, *Figura 8d-e*). Mediante este proceso tanto el MOF como el DES pudieron reciclarse y reutilizarse hasta en 6 ciclos consecutivos de ARGET ATRP sin apreciar disminución en la conversión y obteniendo en todos los casos PMMA análogos, de pesos moleculares controlados y bajas polidispersidades (*Figura 11 y Tabla 9*).



**Figura 11.** Conversiones obtenidas para la reacción de polimerización empleando el MOF  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  con respecto a los ciclos de reciclado realizados.

**Tabla 5.** Conversiones y pesos moleculares de los PMMA obtenidos tras 6 ciclos consecutivos de ARGET ATRP en  $\text{ChCl}/\text{Gli}$  utilizando el catalizador heterogéneo  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$ .

Ciclo	Conversión (%)	$M_n^{\text{teo}}$ (kg/mol) <sup>a</sup>	$M_n^{\text{GPC}}$ (kg/mol) <sup>b</sup>	IPD <sup>d</sup>
1	33	15,5	16,1	1,23
2	30	14,1	15,8	1,28
3	31	14,6	15,3	1,29
4	32	15,0	15,9	1,25
5	29	13,6	15,7	1,31
6	30	14,1	16,1	1,23

<sup>a</sup> $M_n^{\text{teo}}$  = peso molecular teórico =  $([\text{MMA}]_0 / [\text{iniciador}]_0) \times M_{\text{MMA}} \times \text{conversión}$  ( $M_{\text{MMA}}$  = peso molecular de MMA = 100,12 g/mol) <sup>b</sup>El  $M_n^{\text{GPC}}$  se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. <sup>c</sup>El IPD ( $M_w/M_n$ ) se calculó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

### 3. Conclusiones

1. Se ha conseguido sintetizar poli(metil metacrilato) en DES con altos pesos moleculares y bajos índices de polidispersidad mediante una ARGET ATRP empleando el sistema catalítico  $\text{CuCl}_2/\text{PMDETA}$  en presencia de aire. Además, la correlación entre el peso molecular teórico, determinado por la relación [monómero/iniciador] y el tiempo de reacción, y el encontrado experimentalmente por cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) ha sido excelente, confirmando así el carácter controlado/"*vivo*" de la ARGET ATRP.

2. Se ha demostrado que el MOF  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  cataliza la polimerización ARGET ATRP de metacrilato de metilo en DES en fase heterogénea, en presencia de etilhexanoato de estaño(II) ( $\text{Sn}(\text{EH})_2$ ) como reductor y en ausencia de ligandos orgánicos. Los estudios cinéticos llevados a cabo con este sistema catalítico demostraron el carácter controlado/"*vivo*" de la ARGET ATRP en estas condiciones de reacción.

3. Los estudios de extensión de la cadena polimérica de los PMMA sintetizados tanto con el sistema catalíticos  $\text{CuCl}_2/\text{PMDETA}$  como con el MOF  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  demostraron la presencia de átomos de Br al final de la cadena polimérica. Este resultado evidencia el perfecto control del equilibrio ATRP en las condiciones estudiadas, las cuales minimizan los procesos de terminación y transferencia de cadena.

4. El empleo de un sistema catalítico heterogéneo como el MOF  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  ha permitido la reutilización tanto del propio MOF de Cu(II) como del DES como medio de reacción hasta en 6 ciclos catalíticos sin que este hecho provoque una pérdida observable de actividad catalítica.





# **C**onclusiones Generales



Las conclusiones relativas a cada uno de los capítulos se encuentran recogidas al final del mismo. Como conclusiones generales del trabajo descrito en la presente memoria se pueden destacar los siguientes puntos:

1. Se ha desarrollado una nueva metodología sintética basada en copolimerizaciones radicalarias controladas de tipo ARGET ATRP para la obtención de copolímeros polifosfaceno-*b*-poliestireno (PF-*b*-PS) y polifosfaceno-*b*-poli(metil metacrilato) (PF-*b*-PMMA) con un alto control sobre los grados de polimerización de ambos bloques y bajos índices de polidispersidad. Esta metodología está basada en el empleo de cadenas de polifosfaceno funcionalizadas en uno de sus extremos con iniciadores de la polimerización ATRP y que actúan como macroiniciadores de los monómeros estireno y metacrilato de metilo.
2. Se evidencia que la morfología resultante de la auto-organización de los copolímeros de bloques polifosfaceno-*b*-poliestireno viene determinada por los equilibrios [cadena solvatada ↔ nanoestructura] en disolución. Estos equilibrios dependen de la concentración de copolímero en disolución y controlan la cristalinidad del bloque de PTFEP en el núcleo de la nanoestructura. Por lo tanto, se ha demostrado que los equilibrios dinámicos [cadena solvatada ↔ nanoestructura] son útiles para promover transiciones morfológicas en disolución.
3. Se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de poli(metil metacrilato)s mediante reacciones ARGET ATRP catalizada por compuestos de Cu en medios de reacción sostenibles como son los Deep Eutectic Solvents (DES). Además, el empleo de Metal Organic Frameworks de Cu(II) ha permitido la recuperación tanto del catalizador como del medio de reacción (DES) hasta 6 ciclos sin pérdida apreciable de actividad. Los estudios cinéticos demostraron que, empleando estos medios de reacción sostenibles, la actividad ATRP se ve significativamente incrementada respecto a la misma utilizando medios de reacción más comunes (disolventes orgánicos).



# **P**arte Experimental



## Parte Experimental

### E.1. Métodos Generales

#### E.1.1. Condiciones de Trabajo

Todas las operaciones que implican manipulación de reactivos sensibles a la humedad o al oxígeno fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno (99.999%) empleando la línea de vacío. El material de vidrio se secó a 200°C durante 12 horas en una estufa y fueron realizados tres ciclos vacío-nitrógeno antes de su utilización. Los procesos de aislamiento y purificación de los polímeros fueron hechos al aire.

Todos los disolventes fueron secados bajo atmósfera inerte mediante la adición del agente desecador adecuado. THF y Et<sub>2</sub>O fueron destilados en presencia de sodio y benzofenona. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destiló sobre CaH<sub>2</sub>. La dimetilformamida (DMF), la diisopropilamina (DIPA), la *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) y el anisol se destilaron a presión reducida (10<sup>-2</sup> mbar) sobre CaH<sub>2</sub> y se almacenaron bajo atmósfera inerte en presencia de “*molecular sieves*”. El hexano y el acetato de etilo se usaron como se recibieron.

#### E.1.2. Materiales de partida

El C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (Sigma-Aldrich), y el 1,4-dibromobenceno (Sigma-Aldrich) se purificaron por sublimación a presión reducida y se almacenaron bajo atmósfera inerte. El PCl<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich) y el SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich) se destilaron a 1 atmósfera y se guardaron bajo N<sub>2</sub> antes de su utilización. El <sup>n</sup>BuLi (2.5 M en hexano, Sigma-Aldrich), el LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), la PhPCl<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), el etiniltrimetilsilano (Sigma-Aldrich), el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), el CuI (Merk), el HOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich), el NaH (Sigma-Aldrich), el 6-bromo-1-hexanol (Sigma-Aldrich), la NaN<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich), el bromuro de α-bromoisobutirilo (Sigma-Aldrich), el CuCl<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), la biperidina (Sigma-Aldrich), el Sn(EH)<sub>2</sub>, el etil α-bromoisobutirato (Sigma-Aldrich), el cloruro de colina (*ChCl*, Sigma-Aldrich), el glicerol (Gli, Sigma-Aldrich), el Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O (Sigma-Aldrich), el ácido tereftálico (Sigma-Aldrich), el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, Sigma-Aldrich), el RuCl<sub>3</sub> (Merk) y el NaClO (10% en agua, Sigma-Aldrich) se emplearon como fueron recibidos. El CuBr se lavó 3 veces con ácido acético, metanol y éter. La PMDETA, la Me<sub>6</sub>TREN y la Et<sub>3</sub>N se destilaron a presión reducida (10<sup>-2</sup> mbar) sobre CaH<sub>2</sub> y se almacenaron bajo N<sub>2</sub>. La resina de intercambio iónico Dowex Marathon<sup>TM</sup> MSC se empleó según se recibió.

El  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , el  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el  $\text{CaSO}_4$  y la celita se secaron en una estufa a  $140^\circ\text{C}$  antes de ser empleados. La acetona se secó sobre  $\text{CaSO}_4$  y se destiló a 1 atmósfera. El estireno (Sigma-Aldrich) y el metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich) se pasaron por una columna de alúmina básica y se destilaron a presión reducida ( $10^{-2}$  mbar) antes de su utilización.

## **E.2. Instrumentación Utilizada**

### **E.2.1. Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  fueron realizados en los espectrómetros Bruker DPX-300, AV-300 y AV-400. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN fueron calibrados utilizando la señal de  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  como referencia.

Los experimentos de RMN de seguimiento de reacción en los que el disolvente utilizado no era deuterado, fueron llevados a cabo en presencia de capilares de  $\text{D}_2\text{O}$  como referencia externa para fijar el campo magnético. El disolvente deuterado empleado para el resto de los espectros se indicará en cada caso.

Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Herzios. Para indicar la multiplicidad de las señales se emplearon las siguientes abreviaturas: *s* (singulete), *d* (doblete), *t* (triplete), *q* (cuatriplete), *dd* (doble doblote), *m* (multiplete).

### **E.2.2. Cromatografía de Exclusión por Tamaño (GPC)**

El peso molecular medio y la polidispersidad de los (co)polímeros preparados en la presente memoria fue determinado utilizando un equipo de cromatografía de exclusión por tamaño Perkin-Elmer constituido por una bomba isocrática modelo LC-250 acoplada a un detector de índice de refracción LC-30 y otro de radiación UV-vis LC-290.

Las muestras fueron preparadas a una concentración de 1-2 mg/mL en THF (Sigma-Aldrich) de calidad HPLC con un 1% en peso (*w/w*) de bromuro de tetra-*N*-butilamonio. Estas, fueron eluidas con la misma disolución a través de columnas Perkin-Elmer PLGel (Protección  $10^5$ ,  $10^4$  y  $10^3$  Å) a  $30^\circ\text{C}$  a un flujo de 1 mL/min.

### **E.2.3. Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM y HR-TEM)**

Para las medidas se empleó un Microscopio Electrónico de Transmisión (MET, JEOL-200 EX-II) de kilovoltaje máximo 200kV y poder de resolución  $3.4\text{Å}$  entre líneas.

Además, estaba equipado con una cámara digitalizada con salida a PC (sistema micrograph GATAN).

Para mayor resolución se empleó el HR-TEM (JEOL JEM-FS2200 HRP) operando a 200kV y equipado con una cámara digital GATAN con salida a PC.

Las muestras se depositaron sobre láminas de carbono con rejilla de cobre (200 mesh) de la marca Agar Scientific.

#### **E.2.4. Dispersión Dinámica de Luz (DLS)**

Los experimentos de DLS se llevaron a cabo en un equipo Malvern Zetasizer Nano Series, trabajando en DTS (Dispersion Technology Software) y operando a 4mW con un láser de He-Ne a 633 nm. Los análisis se llevaron a cabo a un ángulo de 173° y a una temperatura de 25°C empleando cubetas de cuarzo de 1 cm de paso.

#### **E.2.5. Microscopía de fuerza atómica (AFM)**

Se empleó un equipo Nanotec Cervantes SPM en modo contacto. Se utilizaron puntas de contacto Olympus de nitruro de silicio de menos de 20 nm de radio.

Las muestras se depositaron sobre sustratos de silicio.

#### **E.2.6. Cryo-TEM**

La técnica de Cryo-TEM consiste en la vitrificación de la muestra a observar con el objetivo de conocer exactamente las estructuras presentes en la disolución de partida de la muestra.<sup>1</sup>

Es una técnica compleja en la que hay que tener en cuenta muchos parámetros para obtener la vitrificación del disolvente con éxito ya que en caso de que esta no se consiga y se forme una cristalización parcial del disolvente, impediría la medida.

El sustrato sobre el que se deposita la muestra es una rejilla de cobre recubierta de una membrana de carbono que puede estar agujereada o formando una red en forma de “tela de araña”. La deposición de la muestra está regida por varias condiciones que hay que optimizar con el fin de obtener las mejores condiciones de vitrificación. En primer lugar se ha de depositar la muestra en el sustrato en una atmósfera saturada de disolvente y una temperatura controlada (ambos factores han de ser optimizados).

---

<sup>1</sup> Thompson, R. F., Walker, M., Siebert, C. A., Muench, S. P., Ranson, N. A. *Methods*, **2016**, *100*, 3-15.

Una vez depositada la muestra, se ha de dejar un tiempo de secado que ha de ser seleccionado cuidadosamente. Tras ese tiempo, la muestra ha de ser enfriada lo más rápido posible, consiguiendo así su vitrificación, por debajo de  $-137^{\circ}\text{C}$ . Una vez conseguida la vitrificación, se introduce en el equipo manteniendo en todo momento la temperatura.

### **E.2.7. Preparación de las muestras para auto-organización**

El procedimiento seguido para la deposición de las muestras para TEM ha sido el siguiente:

*Drop-casting*: consiste en depositar una gota de la muestra sobre la rejilla. El secado del disolvente puede ser acelerado eliminando este con un papel adsorbente o bien puede dejarse evaporar la gota a temperatura ambiente.

Para el tintado de las muestras con  $\text{RuO}_4$  se ha seguido el siguiente procedimiento: se pesaron 10 mg de  $\text{RuCl}_3$  en un vial y se añadió 1 mL de hipoclorito de sodio (10% en agua) y la rejilla se tintó durante 20 minutos.

### **E.2.8. Difracción de rayos-X de polvo cristalino**

Se empleó un difractómetro de rayos-X (X'Pert PRO) con un goniómetro de radio 240 nm y un tubo de rayos X (Cu o Co).

## **E.3. Síntesis de los productos de partida**

### **E.3.1. Síntesis de (4-(bromofenil)difenil)fosfano (42)**

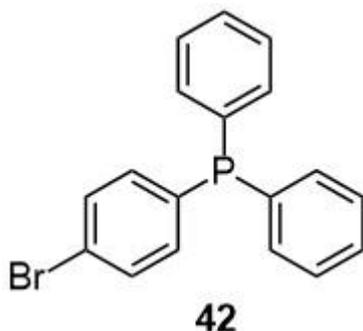
Para la preparación de la (4-(bromofenil)difenil)fosfano (**42**) se siguió un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía.<sup>2</sup>

Se disolvieron bajo atmósfera inerte 8,083 g (34,26 mmol) de 1,4-dibromobenceno en 130 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  y se adicionaron gota a gota, a  $-50^{\circ}\text{C}$ , 13,71 mL (34,28 mmol) de  $n\text{BuLi}$  (2,5 M) dejando agitar a esa temperatura durante 2,5 horas. Sin retirar el baño, se añadieron 6,3 mL (34,10 mmol) de  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  y se dejó reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró sobre celita para eliminar las sales y se evaporó el disolvente, obteniéndose un aceite de color amarillo.

---

<sup>2</sup> Beele, B., Guenther, J., Perera, M., Stach, M., Oeserb, T., Blümel, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 2729-2731.

Para su purificación se realizó una columna flash empleando como eluyente Hexano/Acetato de etilo (3:1), dando lugar al compuesto **42** puro.



**Rendimiento:** 70%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm) = -6,42 (s, Ar-P);

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm) = 7,50-7,16 (m, 14H Ar-H);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm) = 137,2 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 9$  Hz, CHAr), 136,7 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 10$  Hz, CHAr), 135,3 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 20$  Hz, P-CAr), 133,7 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 19$  Hz, P-CAr), 131,7 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 9$  Hz, CHAr), 129,1 (s, CHAr), 128,7 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 6$  Hz, CHAr), 123,5 (s, Br-CAr).

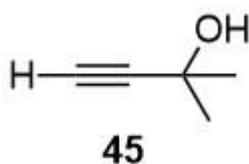
### E.3.2. Síntesis de 2-metilbut-3-in-2-ol (**45**)

Para la preparación del 2-metilbut-3-in-2-ol (**45**) se siguió un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía.<sup>3</sup>

Se disolvió bajo atmósfera inerte etiltrimetilsilano (17,67 mL, 125 mmol) en 120 mL de THF y se añadieron 50 mL de  $^n\text{BuLi}$  (2,5 M) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  y se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. Después, se adicionaron 10,28 mL (140 mmol) de acetona a  $-78^\circ\text{C}$ , retirándose el baño termostático al acabar la mencionada adición dejando llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. Por último, se incorporaron al matraz de reacción 45 mL de una disolución de HCl 1 M y, seguidamente, 100 mL de agua destilada. Se extrajo el producto con 100 mL de éter (x2), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró para eliminar el sólido y se llevó a sequedad, obteniéndose **44** con un rendimiento del 82%.

Para su desprotección se disolvió la totalidad del producto **44** (16,35 g, 105 mmol) en 200 mL de metanol y se añadieron 3,54 g (25,63 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se agitó durante 3 horas. Pasado ese tiempo se filtró para eliminar las sales inorgánicas y se evaporó el disolvente a 1 atmósfera. Por último, se disolvió el producto en éter y se lavó con agua (x2), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se eliminó el éter a 1 atmósfera, obteniéndose **45** puro como un líquido incoloro.

<sup>3</sup> Zhu, C., Yang, B., Jiang, T., Bäckvall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9066-9069.



**Rendimiento:** 79%

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$  ppm) = 2,99 (s, 1H, C-H), 2,41 (s, 1H, OH), 1,50 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>);

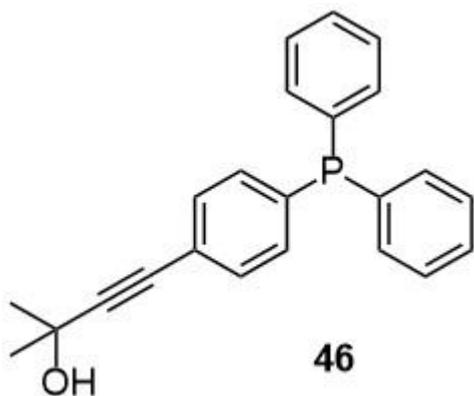
$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$  ppm): 88,76 (s,  $\equiv\text{C}$ -), 70,05 (s, H-C $\equiv$ ), 65,80 (s, -C-), 31,24 (s, -CH<sub>3</sub>).

### E.3.4. Síntesis de ((4-etinil)fenil)difenilfosfano (46)

Para la preparación de la ((4-etinil)fenil)difenilfosfano (**46**) se siguió un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía.<sup>4</sup>

Se disolvieron 2,04 g (6 mmol) de (4-bromofenil)difenilfosfano (**42**) en una mezcla 2:1 de DMF/diisopropilamina (30 mL + 15 mL) y se añadieron 0,168 g (0,24 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y 0,092 (0,48 mmol) de CuI. A continuación, se adicionaron 1,47 mL (18 mmol) de **5** y se agitó a 80°C durante 2 días.

Pasado ese tiempo, se evaporaron los disolventes a vacío para después redissolver el crudo en acetato de etilo y lavarlo con agua (x2). Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose un aceite amarillo. Para su purificación se realizó una columna flash empleando la mezcla Hexano/AcOEt (3:1) como eluyente obteniéndose **46** como un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 72%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$  ppm) = -5,37 (s, Ar-P);

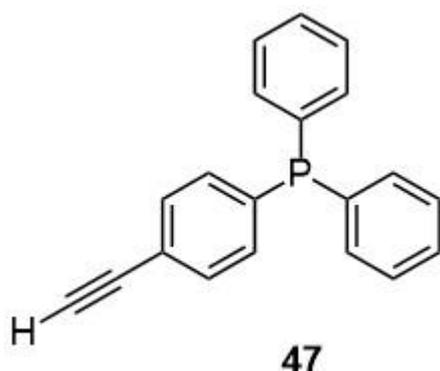
$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$  ppm) = 7,40-7,22 (m, 14H, Ar-H), 2,07 (s, 1H, OH), 1,64 (s, 6H, CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$  ppm): 137,84 (d,  $^2J_{\text{P-C}}$  = 12 Hz, CHAr), 136,71 (d,  $^2J_{\text{P-C}}$  = 10 Hz, CHAr), 133,88 (d,  $^1J_{\text{P-C}}$  = 19 Hz, P-CAr), 133,47 (d,  $^1J_{\text{P-C}}$  = 19 Hz, P-CAr), 131,66 (d,  $^3J_{\text{P-C}}$  = 7 Hz, CHAr), 129,06 (s, CHAr), 128,74 (d,  $^3J_{\text{P-C}}$  = 7 Hz, CHAr), 123,27 (s, CHAr), 95,40 (s,  $\equiv\text{C}$ -), 81,88 (s, Ph-C $\equiv$ ), 65,57 (s -C-), 31,63 (s, -CH<sub>3</sub>).

El siguiente paso consistió en la desprotección del triple enlace, para ello se disolvió la totalidad del producto **46** (1,15 mg, 4,115 mmol) en 50 mL de tolueno, se incorporaron

<sup>4</sup> Grelaud, G., Argouarch, G., Paul, F. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3786-3788.

1,15 g (20,50 mmol) de KOH en polvo y se agitó durante 1 hora a 80°C. Después de ese tiempo, se filtró para eliminar el sólido y se llevó a sequedad obteniéndose un sólido amarillo. Para su purificación se realizó una columna flash en una mezcla Hexano/AcOEt (3:1) dando lugar al compuesto **47** como un sólido blanco.



**Rendimiento:** 66%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -5,31 (s, Ar-P);

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 7,52-7,29 (m, 14H, Ar-H), 3,17 (s, 1H,  $\equiv\text{C-H}$ );

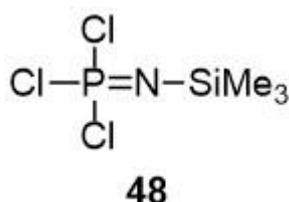
$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm): 138,82 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 12$  Hz, CHAr), 136,59 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 10$  Hz, CHAr), 133,88 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 19$  Hz, P-CAr), 133,42 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 19$  Hz,

P-CAr), 132,5 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 7$  Hz, CHAr), 129,04 (s, CHAr), 128,69 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 7$  Hz, CHAr), 122,34 (s, CHAr), 83,44 (s, Ar-C $\equiv$ ), 78,30 (s,  $\equiv\text{C-H}$ ).

### E.3.1. Síntesis de *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina ( $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$ , **48**)

La *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina (**48**) fue preparada según se describe en la bibliografía.<sup>5</sup>

En un matraz bajo atmósfera inerte se disolvió  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$  (30g, 179 mmol) en 300 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  a 0°C. Sobre esta se añadió, gota a gota,  $\text{PCl}_3$  (15,7 mL, 179 mmol) y se dejó agitar a 0°C durante 1 hora. Seguidamente, se adicionó  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (14,41 mL, 179 mmol) a 0°C y se dejó reaccionar durante 1 hora a esa temperatura y 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró bajo atmósfera inerte a través de celita. A continuación, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida controlada (25 mbar) obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado mediante una destilación a vacío consiguiendo el producto **48** como un líquido transparente.



**Rendimiento:** 92%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -53,86 (s,  $\text{Cl}_3\text{P-N}$ );

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 0.19 (s, 9H, N-Si( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>).

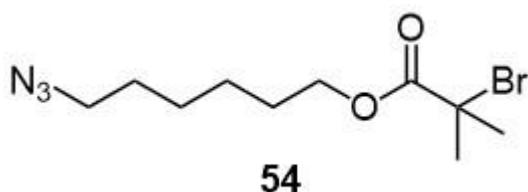
<sup>5</sup> Wang, B., Rivard, E., Manners, I. *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 1690-1691.

### E.3.5. Síntesis de 6-azidohexil-2-bromo-2-metilpropanoato (54)

Para la síntesis de este compuesto se ha seguido un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía.<sup>6</sup>

Se disolvieron 2,0 mL (14,83 mmol) de 6-bromo-1-hexanol en 30 mL de DMF, se añadieron 1,54 g (23,69 mmol) de NaN<sub>3</sub> y se agitó durante 12 horas a 70°C. Una vez cumplido el tiempo, se adicionaron 50 mL de agua y se extrajo con éter (x2); se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se llevó a sequedad obteniéndose un líquido incoloro.

A continuación, se disolvió la totalidad del producto en 50 mL de éter y se agregaron 2,27 mL (16,30 mmol) de Et<sub>3</sub>N. Después, se añadieron, a 0°C y gota a gota, 2,06 mL (16,30 mmol) de bromuro de α-bromoisobutirilo y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo, se filtró en una placa con celita y se evaporaron los disolventes obteniéndose un líquido amarillento. Para su purificación se realizó una columna flash en gradiente, comenzando con una mezcla hexano/AcOEt (10:1) y acabando en una (2:1), consiguiendo así el compuesto **54** puro como un líquido incoloro.



**Rendimiento:** 78%

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ ppm) = 4,15 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6,8 Hz, 2H, N<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,91 (s, 6H, -C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,71-1,57 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,43-1,38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ ppm): 171,62 (s, C=O), 65,80 (s, -C-O), 55,95 (s, N<sub>3</sub>-C), 51,27 (s, -C-), 30,72 (s, -CH<sub>3</sub>); 28,70, 28,20, 26,28 y 25,39 (s, -CH<sub>2</sub>-).

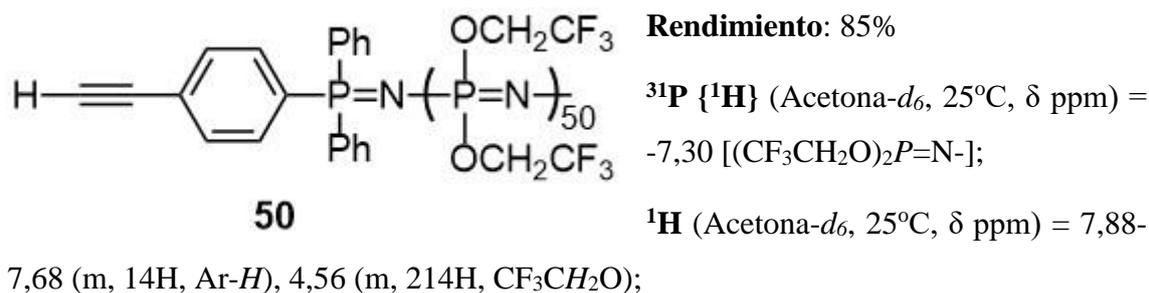
## E.4. Síntesis de los (co)polímeros

### E.4.1. Síntesis del poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] (50)

En un matraz bajo N<sub>2</sub>, se disolvieron 0,100 g (0,350 mmol) de **47** en 0,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Por otro lado, se disolvieron en un matraz bajo N<sub>2</sub> 0,083 g (0,350 mmol) de C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> en 0,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, se adicionó a 0°C la primera disolución sobre la segunda y se dejó agitar 3 horas a temperatura ambiente. Cuando concluyó ese tiempo, se añadieron, a 0°C, 4,040 g (21,00 mmol) de Cl<sub>3</sub>P=NSiMe<sub>3</sub> (**48**) en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente.

<sup>6</sup> Mantovani, G., Ladmiral, V., Tao, L., Haddleton, D. M. *Chem. Commun.*, **2005**, 16, 2089-2091.

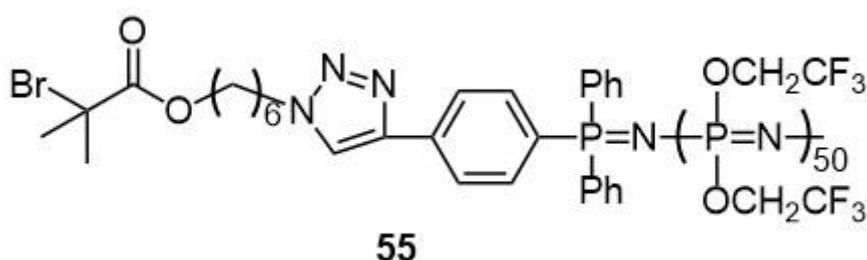
Una vez constatado por resonancia magnética nuclear la conversión de todo el monómero en polímero, se evaporó el disolvente y el polímero se redisolvió en 30 mL de THF. Seguidamente, se añadieron 6,150 g (50,40 mmol) de NaOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> suspendidos en 10 mL de THF (preparado *in situ* haciendo reaccionar HOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> con NaH) y se agitó durante 12 horas. Una vez comprobado la total sustitución de los átomos de cloro de la cadena de polifosfaceno mediante RMN se procedió a su purificación mediante precipitación en agua (x2) y en hexano (x2) desde una disolución concentrada del polímero en THF, obteniéndose **50** como un sólido blanco.



<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 25°C, δ ppm): 133,82, 132,66, 132,55, 132,43 y 129,37 (s, CAr), 123,06 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 276 Hz, -CF<sub>3</sub>), 82,30 (s, Ar-C≡), 74,70 (s, ≡C-H), 63,22 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37 Hz, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

#### E.4.2. Síntesis del macroiniciador fosfacénico (**55**)

En un tubo sellado se disolvieron 0,867 g (0,058 mmol de iniciadores) del polifosfaceno **50** en 15 mL de THF y se desoxigenó borboteando N<sub>2</sub> durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 0,051 g (0,175 mmol) de **54**, 0,005 mL (0,024 mmol) de PMDETA, 3 mg (0,021 mmol) de CuBr y se calentó a 80°C durante 2 días. Una vez finalizada la reacción, se diluyó el crudo con 2 veces el volumen de THF y se agitó en presencia de la resina de intercambio iónico DOWEX Marathon™ MSC durante 30 minutos con el fin de eliminar cualquier traza de metal. A continuación, se precipitó en hexano (x3) desde una disolución concentrada de THF obteniéndose el polímero **55** como un sólido blanco.



**Rendimiento:** 98%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -7,84 [(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P=N-];

$^1\text{H}$  (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 8,61 (s, 1H, =C-H), 8,19-8,17 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 8, 3$  Hz, 2H, Ar-H), 7,92-7,66 (m, 12H, Ar-H), 4,56 (m, 210H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,17 (t,  $J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, -CH<sub>2</sub>-alifáticos), 1,92 (s, -CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 171,10 (s, C=O), 136,70 (s, =C- triazol), 133,45 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 12$  Hz, CAr), 132,50 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 11$  Hz), 129,30 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 13$  Hz) 125,70 (s, H-C= triazol), 123,05 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 276,7$  Hz, -CF<sub>3</sub>), 65,39 (s, O-CH<sub>2</sub>), 63,21 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37,5$  Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 49,42 (s, N<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) y 25,76 y 25,07 (s, -CH<sub>2</sub>-).

#### **E.4.3. Síntesis de los copolímeros de bloque poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]-*b*-poliestireno (56a-c)**

Se comentará la síntesis del copolímero **56a** (relación 1:1), llevándose a cabo el resto de relaciones de manera análoga.

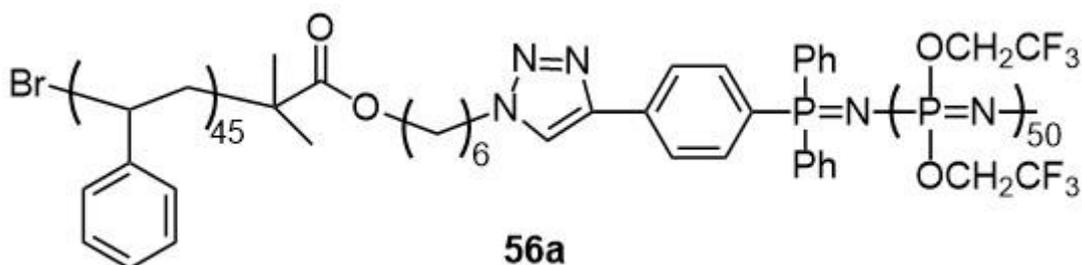
En un tubo sellado se incorporan 0,400 g (0,03 mmol de iniciadores) del macroiniciador fosfacénico **55** en 8 mL de NMP y se desoxigena 3 veces mediante ciclos de congelación-vacío-nitrógeno.

Por otro lado, se disuelven 4 mg (0,03 mmol) de CuCl<sub>2</sub> en 1 mL de NMP, se añaden 0,041 mL (0,20 mmol) y se desoxigena 3 veces del mismo modo que fue narrado anteriormente.

A continuación, se adiciona la disolución con el complejo Cu(II)/PMDETA sobre el macroiniciador, se agita 5 minutos y se vuelve a desoxigenar 3 veces.

Por último, se añaden al tubo sellado 2,04 mL (17,75 mmol) de estireno (previamente desoxigenado mediante 3 ciclos de congelación-vacío-nitrógeno) y 0,077 mL (0,24 mmol) de Sn(EH)<sub>2</sub>. Instantáneamente, el tubo se introduce en un baño precalentado a 100°C durante 1 hora.

Alcanzada la hora de reacción, el tubo se abre al aire y se enfría a 0°C en un baño de hielo. El disolvente se evapora a vacío y el copolímero se redisuelve en THF junto con la resina de intercambio iónico DOWEX Marathon<sup>TM</sup> MSC con el fin de eliminar cualquier traza de metal. Por último, se precipita en hexano (x2) desde una disolución concentrada de THF obteniéndose el copolímero **56a** como un sólido blanco.



**Conversión:** 7,5%

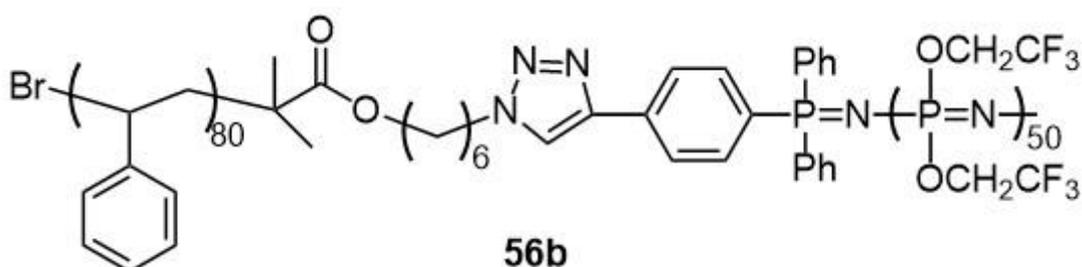
**Rendimiento:** 93%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -7,25 [(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P=N-];

$^1\text{H}$  (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 9,04 (s, 1H, =C-H), 8,39-8,38 (dd,  $J_{\text{H-H}}$  = 8, 3 Hz, 2H, Ar-H), 8,09-7,75 (m, 12H, Ar-H), 7,32-6,91 (m, 218H, Ar-H poliestireno), 4,82-4,80 (m, 200H, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2,13-1,80 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH- poliestireno).

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 145,53 (m, Ar-C, poliestireno), 128,36-127,86 (m, CHAr poliestireno), 126,05 (s, CHAr), 123,46 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 278,2 Hz, -CF<sub>3</sub>), 63,38 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37 Hz, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 40,62 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-, poliestireno).

El copolímero **56b** se sintetizó siguiendo la metodología anterior pero aumentando el tiempo de reacción hasta las 10 horas.



**Conversión:** 14%

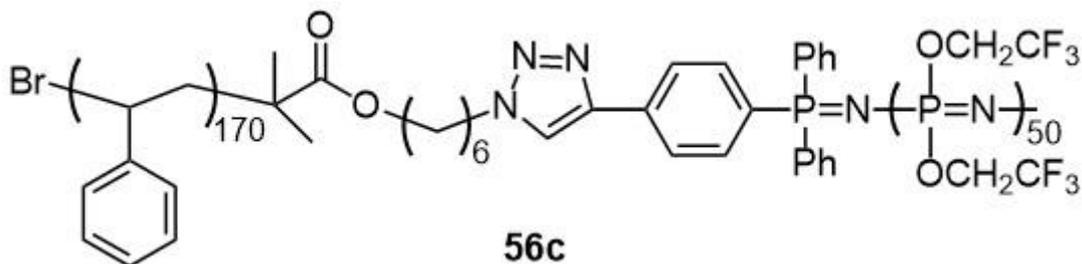
**Rendimiento:** 90%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -7,33 [(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P=N-];

$^1\text{H}$  (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 9,04 (s, 1H, =C-H), 8,39-8,38 (dd,  $J_{\text{H-H}}$  = 8, 3 Hz, 2H, Ar-H), 8,03-7,89 (m, 12H, Ar-H), 7,31-6,89 (m, 418H, Ar-H poliestireno), 4,80-4,79 (m, 200H, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 2,14-1,81 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH- poliestireno).

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 145,50 (m, Ar-C, poliestireno), 128,36-126,08 (m, CHAr poliestireno), 123,43 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 278,2 Hz, -CF<sub>3</sub>), 63,39 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37 Hz, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 40,77 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-, poliestireno).

El copolímero **56c** se sintetizó siguiendo la metodología enunciada anteriormente pero aumentando el tiempo hasta las 17 horas.



**Conversión:** 28%

**Rendimiento:** 95%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -7,62 [(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P=N-];

$^1\text{H}$  (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 8,87 (s, 1H, =C-H), 8,28-8,21 (dd, ligeramente apreciable, 2H, Ar-H), 7,90-7,73 (m, 12H, Ar-H), 7,15-6,72 (m, 886H, Ar-H poliestireno), 4,66-4,64 (m, 200H, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 1,98-1,64 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH- poliestireno).

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (DMF- $d_7$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 146,07-145,16 (m, Ar-C, poliestireno), 128,19-125,90 (m, CHAr poliestireno), 123,30 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 278,2 Hz, -CF<sub>3</sub>), 63,23 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37 Hz, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 40,47 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-, poliestireno).

#### E.4.4. Síntesis del copolímero de bloque poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]-*b*-poli(metil metacrilato) (**57a-c**)

Se comentará la síntesis del copolímero **57a** (relación 1:1), llevándose a cabo el resto de relaciones de manera análoga.

En un tubo sellado se incorporan 0,322 g (0,025 mmol de iniciadores) del macroiniciador fosfacénico **55** en 6 mL de NMP y se desoxigena 3 veces mediante ciclos de congelación-vacío-nitrógeno.

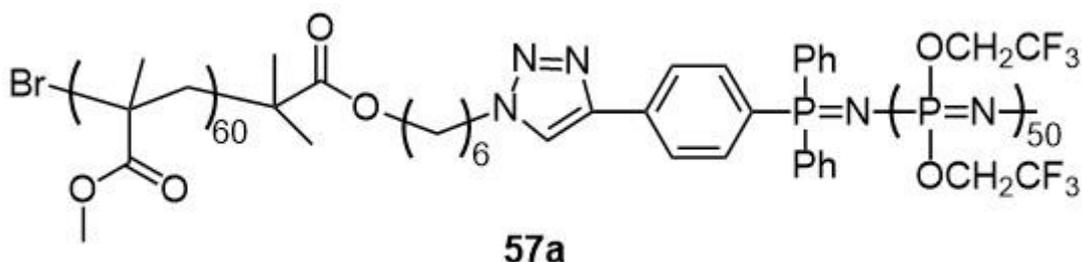
Por otro lado, se disuelven 4 mg (0,03 mmol) de CuCl<sub>2</sub> en 1 mL de NMP, se añaden 0,041 mL (0,20 mmol) y se desoxigena 3 veces del mismo modo que fue narrado anteriormente.

A continuación, se adiciona la disolución con el complejo Cu(II)/PMDETA sobre el macroiniciador, se agita 5 minutos y se vuelve a desoxigenar 3 veces.

Por último, se añaden al tubo sellado 1,50 mL (15,00 mmol) de metacrilato de metilo (previamente desoxigenado mediante 3 ciclos de congelación-vacío-nitrógeno) y 0,077

mL (0,24 mmol) de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$ . Instantáneamente, el tubo se introduce en un baño precalentado a  $90^\circ\text{C}$  durante 35 minutos.

Alcanzado el tiempo deseado de reacción, el tubo se abre al aire y se enfria a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo. El disolvente se evapora a vacío y el copolímero se redissuelve en THF junto con la resina de intercambio iónico DOWEX Marathon<sup>TM</sup> MSC con el fin de eliminar cualquier traza de metal. Por último, se precipita en hexano (x2) desde una disolución concentrada de THF obteniéndose el copolímero **57a** como un sólido blanco.



**Conversión:** 10%

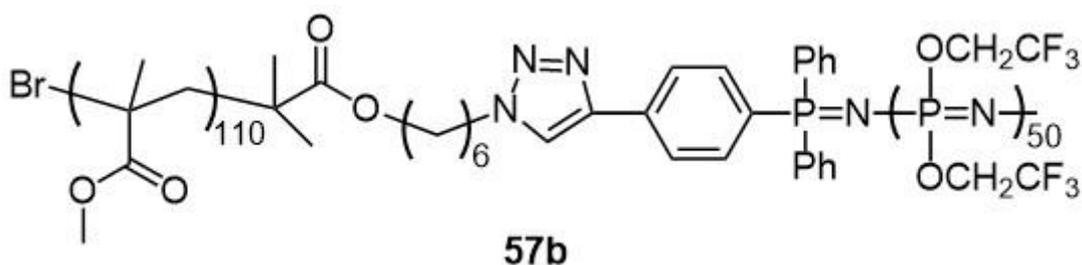
**Rendimiento:** 92%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm) = -7,26 [( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ) $_2\text{P}=\text{N}$ -];

$^1\text{H}$  { $^{13}\text{C}$ } (Acetona- $d_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm) = 8,59 (s, 1H, =C-H, triazol), 8,19-8,16 (m, 2H, Ar-H), 7,91-7,67 (m, 12H, Ar-H), 4,56 (m,  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ), 3,64 (s, 208H, O- $\text{CH}_3$ , PMMA), 1,97-1,89 (m, - $\text{CH}_2$ -, PMMA), 1,06-0,88 (m, 205H, C- $\text{CH}_3$ , PMMA);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm) = 177,62-176,42 (m, C=O, PMMA), 123,05 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283$  Hz, - $\text{CF}_3$ ), 63,21 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 38$  Hz, - $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ), 54,36 (s, - $\text{CH}_2$ -, PMMA), 51,21 (s, - $\text{OCH}_3$ , PMMA), 45,28-44,41 (m, -C-, PMMA), 18,52-16,25 (m, - $\text{CH}_3$ , PMMA).

El copolímero **57b** se sintetizó siguiendo la metodología enunciada anteriormente pero aumentando el tiempo hasta los 45 minutos.



**Conversión:** 19%

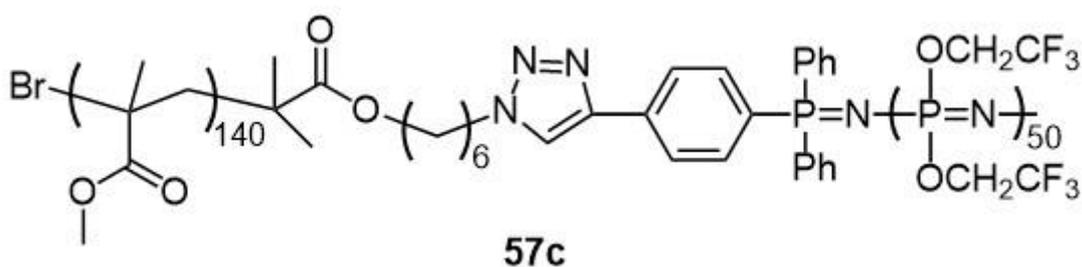
**Rendimiento:** 98%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -7,20 [(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P=N-];

$^1\text{H}$  { $^{13}\text{C}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 8,59 (s, 1H, =C-H, triazol), 8,19-8,16 (m, 2H, Ar-H), 7,91-7,69 (m, 12H, Ar-H), 4,56 (m, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3,64 (s, 331H, O-CH<sub>3</sub>, PMMA), 1,97-1,89 (m, -CH<sub>2</sub>-, PMMA) 1,07-0,88 (m, 326H, C-CH<sub>3</sub>, PMMA);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 177,62-176,41 (m, C=O, PMMA), 123,05 (q, no apreciable en su totalidad, -CF<sub>3</sub>), 63,21 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 38 Hz, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 54,36 (s, -CH<sub>2</sub>-, PMMA), 51,21 (s, -OCH<sub>3</sub>, PMMA), 44,76-44,40 (m, -C-, PMMA), 18,51-16,27 (m, -CH<sub>3</sub>, PMMA).

El copolímero **57c** se sintetizó siguiendo la metodología enunciada anteriormente pero aumentando el tiempo hasta los 60 minutos.



**Conversión:** 24%

**Rendimiento:** 95%

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = -7,22 [(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P=N-];

$^1\text{H}$  { $^{13}\text{C}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 8,59 (s, 1H, =C-H, triazol), 8,18-8,16 (m, 2H, Ar-H), 7,87-7,69 (m, 12H, Ar-H), 4,56 (m, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3,64 (s, 415H, O-CH<sub>3</sub>, PMMA), 1,97-1,89 (m, -CH<sub>2</sub>-, PMMA) 1,07-0,88 (m, 418H, C-CH<sub>3</sub>, PMMA);

$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (Acetona- $d_6$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 177,62-176,41 (m, C=O, PMMA), 123,04 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 283 Hz, -CF<sub>3</sub>), 63,21 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 38 Hz, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 54,35 (s, -CH<sub>2</sub>-, PMMA), 51,22 (s, -OCH<sub>3</sub>, PMMA), 44,76-44,40 (m, -C-, PMMA), 18,51-16,28 (m, -CH<sub>3</sub>, PMMA).

## E.5. Estudios de auto-organización

### E.5.1. Estudios de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]<sub>50</sub>-*b*-poliestireno<sub>45</sub> (**56a**)

Las disoluciones de **56a** se prepararon pesando la cantidad adecuada de copolímero en un vial (balanza de precisión Metter Toledo con 6 cifras significativas) y añadiendo la cantidad de disolvente necesaria (previamente filtrado con un filtro Millipore de 45µm de poro). Las muestras se sonicaron (160 W) durante 5 minutos con el fin de asegurar la total disolución del copolímero. La deposición de la gota se realizó tras 12 horas. En la *Tabla 1*, se describen las cantidades y las concentraciones de las disoluciones de los copolímeros **56a** empleadas en los estudios de auto-organización en un solo disolvente mediante *drop-casting*.

*Tabla 1. Condiciones estudiadas para la auto-organización de los copolímeros 56a.*

Copolímero	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL Disolvente	Disolvente
<b>56a</b>	50	50	1	THF
<b>56a</b>	10	10	1	THF
<b>56a</b>	5	5	1	THF
<b>56a</b>	0,1	1	10	THF
<b>56a</b>	50	50	1	Acetona
<b>56a</b>	10	10	1	Acetona
<b>56a</b>	5	5	1	Acetona
<b>56a</b>	0,1	1	10	Acetona

El siguiente paso consistió en la incorporación de un disolvente selectivo para el bloque de poliestireno. Para el caso del THF, la precipitación del copolímero con la adición de ciclohexano impidió realizar un estudio en profundidad. Por ello, los únicos experimentos realizados se recogen en la *Tabla 2*. La preparación de la muestra se llevó a cabo disolviendo **56a** en THF (sonicación 5 minutos) para posteriormente adicionar el ciclohexano gota a gota. Se esperaron 12 horas y se depositó la gota mediante *drop-casting*.

**Tabla 2.** Condiciones estudiadas para la auto-organización del copolímero **56a** empleando un disolvente selectivo para el bloque de poliestireno (ciclohexano).

Copolímero	THF/ ciclohexano	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL THF	mL ciclohexano
<b>56a</b>	1:1	0,5	1,0	1	1
<b>56a</b>	2:1	0,5	1,5	2	1
<b>56a</b>	3:1	0,5	2,0	3	1
<b>56a</b>	4:1	0,5	2,5	4	1
<b>56a</b>	1:2	0,5	1,5	1	2

Para el caso de las mezclas acetona/ciclohexano, y por analogía de las escogidas para el caso del THF, las disoluciones estudiadas se recogen en la *Tabla 3*. El método de deposición empleado fue el *drop-casting*.

**Tabla 3.** Condiciones estudiadas para la auto-organización del copolímero **56a** en acetona empleando un disolvente selectivo para el bloque de poliestireno (ciclohexano).

Copolímero	acetona/ ciclohexano	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL acetona	mL ciclohexano
<b>56a</b>	1:1	0,5	1,0	1	1
<b>56a</b>	2:1	0,5	1,5	2	1
<b>56a</b>	3:1	0,5	2,0	3	1
<b>56a</b>	4:1	0,5	2,5	4	1
<b>56a</b>	1:2	0,5	1,5	1	2

### E.5.2. Auto-organización de los copolímeros $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}-b-$ (poliestireno)<sub>80</sub> (**56b**) y $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{50}-b-$ (poliestireno)<sub>170</sub> (**56c**)

Las muestras objeto de estudio de los copolímeros **56b-c** se prepararon de una manera análoga al copolímero anterior. Se pesó la cantidad deseada, se añadió el disolvente y se sonicó durante 5 minutos para asegurar la completa disolución. En la *Tabla 4* se pueden ver las concentraciones empleadas para el caso de THF y la acetona. En ambos casos la deposición realizó mediante *drop-casting* tras 12 horas.

**Tabla 4.** Condiciones estudiadas para la auto-organización de los copolímeros **56b-c** empleando un solo disolvente.

Copolímero	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL Disolvente	Disolvente
<b>56b-c</b>	50	50	1	THF
<b>56b-c</b>	10	10	1	THF
<b>56b-c</b>	5	5	1	THF
<b>56b-c</b>	0,1	1	10	THF
<b>56b-c</b>	50	50	1	Acetona
<b>56b-c</b>	10	10	1	Acetona
<b>56b-c</b>	5	5	1	Acetona
<b>56b-c</b>	0,1	1	10	Acetona

De nuevo, se realizaron estudios empleando mezclas de disolventes ( con ciclohexano). En la *Tabla 5* se pueden ver las cantidades y concentraciones para los casos de la mezcla THF/ciclohexano. La deposición de la gota se realizó mediante *drop-casting* tras 12 horas.

**Tabla 5.** Condiciones estudiadas para la auto-organización del copolímero **56b** en THF empleando un disolvente selectivo para cada bloque (ciclohexano).

Copolímero	THF/ ciclohexano	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL THF	mL ciclohexano
<b>56b-c</b>	1:1	0,5	1,0	1	1
<b>56b-c</b>	2:1	0,5	1,5	2	1
<b>56b-c</b>	3:1	0,5	2,0	3	1
<b>56b-c</b>	4:1	0,5	2,5	4	1
<b>56b-c</b>	1:2	0,5	1,5	1	2

Las mezclas de ciclohexano con acetona se prepararon del mismo modo (Tabla 6). La deposición de la gota se realizó mediante *drop-casting* tras 12 horas.

**Tabla 6.** Condiciones estudiadas para la auto-organización del copolímero **56b-c** en acetona empleando un disolvente selectivo para cada bloque (ciclohexano).

Copolímero	acetona/ ciclohexano	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL acetona	mL ciclohexano
<b>56b-c</b>	1:1	0,5	1,0	1	1
<b>56b-c</b>	2:1	0,5	1,5	2	1
<b>56b-c</b>	3:1	0,5	2,0	3	1
<b>56b-c</b>	4:1	0,5	2,5	4	1
<b>56b-c</b>	1:2	0,5	1,5	1	2

#### E.5.4. Estudios de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]<sub>50</sub>-b-poli(metil metacrilato)<sub>m</sub> (57a-c)

Para los 3 copolímeros, los primeros estudios se realizaron empleando un único disolvente, acetona y THF (*Tabla 7*). El método de deposición empleado fue *drop-casting* tras 12 horas.

**Tabla 7.** Condiciones estudiadas para la auto-organización de los copolímeros 57a-c empleando un solo disolvente.

Copolímero	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL Disolvente	Disolvente
57a-c	10	10	1	THF
57a-c	5	5	1	THF
57a-c	2	2	1	THF
57a-c	1	1	1	THF
57a-c	0,5	1	2	THF
57a-c	10	10	1	Acetona
57a-c	5	5	1	Acetona
57a-c	2	2	1	Acetona
57a-c	1	1	1	Acetona
57a-c	0,5	1	2	Acetona

En este caso, solo se realizaron experimentos con disolventes selectivos al bloque de PMMA (etanol y butanol). En la *Tabla 8* se pueden ver las condiciones empleadas cuando el disolvente empleado fue THF.

**Tabla 8.** Condiciones estudiadas para la auto-organización del copolímero **57a-c** en THF empleando disolventes selectivos al bloque de PMMA (EtOH, IPA y BuOH).

Copolímero	THF/ ROH <sup>a</sup>	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL THF	mL ROH <sup>a</sup>
57a-c	1:1	2,50	2,50	1	1
57a-c	1:1	0,83	1,66	2	2
57a-c	1:1	0,45	0,90	2	2
57a-c	1:5	2,50	15	1	5
57a-c	1:5	0,83	4,98	1	5
57a-c	1:5	0,45	2,7	1	5
57a-c	1:10	2,50	13,75	0,5	5
57a-c	1:10	0,83	4,57	0,5	5
57a-c	1:10	0,45	2,48	0,5	5

<sup>a</sup>ROH = etanol o butanol

Las condiciones estudiadas cuando el disolvente fue acetona junto con etanol y butanol se pueden ver en la *Tabla 9*.

**Tabla 9.** Condiciones estudiadas para la auto-organización del copolímero **57a-c** en acetona empleando disolventes selectivos al bloque de PMMA (etanol y butanol).

Copolímero	acetona/ ROH <sup>a</sup>	C (mg/mL)	CPB (mg)	mL acetona	mL ROH <sup>a</sup>
57a-c	1:1	2,50	2,50	1	1
57a-c	1:1	0,83	1,66	2	2
57a-c	1:1	0,45	0,90	2	2
57a-c	1:5	2,50	15	1	5
57a-c	1:5	0,83	4,98	1	5
57a-c	1:5	0,45	2,7	1	5
57a-c	1:10	2,50	13,75	0,5	5
57a-c	1:10	0,83	4,57	0,5	5
57a-c	1:10	0,45	2,48	0,5	5

<sup>a</sup>ROH = etanol o butanol

## E.6. ARGET ATRP en líquidos eutécticos profundos

### E.6.1. ARGET ATRP homogénea en DES

Para ilustrar el procedimiento empleado para la síntesis de PMMA en DES se comentará la síntesis del mejor polímero obtenido (la entrada 10 de la *Tabla 4* de la Discusión de Resultados).

En un vial abierto al aire con un volumen de 20 mL, se introdujeron 1,75 mL de la mezcla 1*ChCl*/2*Gli*. A continuación, se disolvieron 5 mg (0,037 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  para, después, añadir 19  $\mu\text{L}$  (0,093 mmol) de PMDETA, pasando la disolución de poseer un color marrón a convertirse en azul con la adición del ligando. Seguidamente se adicionaron 22  $\mu\text{L}$  (0,15 mmol) de etil  $\alpha$ -bromoisobutirato (iniciador de la reacción) y 7,35 mL (69 mmol) del monómero metacrilato de metilo (MMA). Por último, fueron añadidos 2,4 mL (7,4 mmol) de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  para instantáneamente cerrar el vial con un tapón e introducirlo en un baño precalentado a 70°C.

Cuando la reacción alcanzó las 2 horas, se abrió el vial y se introdujo en un baño de hielo para detener la polimerización. A continuación, se añadió 2-metiltetrahidrofurano y agua con el fin de extraer el polímero en la fase orgánica. Se evaporó la cantidad necesaria de disolvente hasta obtener una disolución concentrada del polímero y se precipitó en hexano dando lugar al PMMA como un sólido blanco.

Caracterización:

$^1\text{H}$   $\{^{13}\text{C}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 3,62 (m, O- $\text{CH}_3$ ), 1,91-1,83 (m, - $\text{CH}_2$ -) 1,03-0,86 (m, C- $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C,  $\delta$  ppm) = 178,13-176,98 (m, C=O), 54,35 (s, - $\text{CH}_2$ -, PMMA), 51,85 (s, - $\text{OCH}_3$ ), 44,85-44,51 (m, -C-), 18,69-16,39 (m, - $\text{CH}_3$ ).

Para el experimento de extensión de cadena se emplearon las condiciones encontradas en la bibliografía para este tipo de reacciones.<sup>7</sup> En un Schlenk bajo  $\text{N}_2$  se disolvieron 300 mg del PMMA obtenido anteriormente ( $M_n = 42800$  g/mol, IPD = 1,20; 0,0025 mmol de iniciadores) en 6 mL de anisol y se desoxigenó 3 veces mediante ciclos de congelación-vacío-nitrógeno. A continuación, se añadieron 5 mg (0,037 mmol) de  $\text{CuCl}_2$ , 15  $\mu\text{L}$  (0,074 mmol) de PMDETA y 3,5 mL (32 mmol) de metacrilato de metilo (desoxigenado 3 veces

<sup>7</sup> Jakubowski, W., Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2005**, 38, 4139-4146.

mediante el mismo método). Por último, se adicionaron 0,9 mL (2,84 mmol) de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  y el matraz se introdujo en un baño precalentado a  $90^\circ\text{C}$  durante 1 hora.

Para la purificación del PMMA obtenido se evaporó el disolvente, se redisolvió el polímero en THF y se añadió la resina de intercambio iónico (DOWEX Marathon<sup>TM</sup> MSC) con el fin de eliminar cualquier traza de metal. A continuación se precipitó desde una disolución concentrada de THF hacia hexano, dando lugar al PMMA como un sólido blanco ( $M_n = 71100$  g/mol, IPD = 1,24) que se secó a vacío durante 12 horas.

## **E.6.2. ARGET ATRP heterogénea en líquidos eutécticos profundos empleando Metal-Organic Frameworks (MOF)**

### **E.6.2.1. Síntesis del MOF $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$**

Para la síntesis del MOF formado por átomos de Cu(II) se siguió el procedimiento bien conocido descrito en la bibliografía.<sup>8</sup>

Se disuelven en 80 mL de DMF una mezcla de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,800 g; 1,61 mmol),  $\text{H}_2(\text{bdc})$  (0,506 g; 3,1 mmol; bdc = ácido tereftálico) y DABCO (0,188 g; 1,67 mmol; DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) y se calienta a  $120^\circ\text{C}$  durante 2 días. El sólido azul obtenido se filtra, se lava con abundante DMF, seguido de metanol y se seca a vacío durante 2 días a  $100^\circ\text{C}$ . Los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos para el  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  concordaron con los descritos para el mismo en la bibliografía.

### **E.6.2.2. Reacción ARGET ATRP en DES**

En una típica reacción empleando el MOF como catalizador y ligando de la reacción ARGET ATRP, en un vial abierto al aire se suspenden 2,2 mg de  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  en 3,75 mL de la mezcla 1*ChCl*/2Glicerol. A continuación se añaden 11  $\mu\text{L}$  (0,075 mmol) de etil  $\alpha$ -bromoisobutirato y 3,75 mL (35 mmol) de metacrilato de metilo. Por último, se adicionan 124  $\mu\text{L}$  (0,39 mmol) de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$ , se cierra el vial y se introduce en un baño precalentado a  $70^\circ\text{C}$  durante 45 minutos.

Pasado ese tiempo, se pasa el crudo de reacción a un tubo de centrifugación y se centrifuga a 10000 rpm durante 15 minutos resultando en la separación de una fase rica en DES (abajo) de otra formada por el resto de componentes. En una segunda centrifugación de

<sup>8</sup> Nguyen, T. T., Phan, N. T. S. *Catal. Lett.*, **2014**, *144*, 1877-1883.

la mezcla restante en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se consigue separar el  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  (abajo) de la mezcla de PMMA, metacrilato de metilo y  $\text{Sn}(\text{EH})_2$ .

Para la purificación del polímero, se toma la disolución anterior de THF, se concentra y se precipita en hexano, dando lugar al PMMA como un sólido blanco.

# **Anexo I**



# Deep eutectic solvents for Cu-catalysed ARGET ATRP under an air atmosphere: a sustainable and efficient route to poly(methyl methacrylate) using a recyclable Cu(II) metal–organic framework†

Cite this: DOI: 10.1039/c9gc02624j

Luis Quirós-Montes,<sup>a</sup> Gabino A. Carriedo,<sup>a</sup> Joaquín García-Álvarez <sup>\*b</sup> and Alejandro Presa Soto <sup>\*a</sup>

Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP) is one of the most important techniques to synthesize well-defined polymers with predetermined molecular weight, designed microstructure and tailor-made functionalities. Although ATRP has been extensively studied in a variety of common Volatile Organic Solvents (VOCs) and water, there is significantly less work done using fashionable and environmentally friendly Deep Eutectic Solvents (DESs). Aiming to develop greener ATRP routes by allowing the recycling of the employed transition metal catalyst, we herein present the homogeneous and heterogeneous Cu-catalysed ARGET variation of the ATRP processes using methyl methacrylate (MMA) as the model monomer and a DES as a green solvent. The homogeneous ARGET ATRP was performed employing CuCl<sub>2</sub> as a catalyst and FDA-approved tin(II) 2-ethylhexanoate [Sn(EH)<sub>2</sub>] as a reducing ARGET agent, under an air atmosphere. The polymerisations proceeded in a controlled/“living” fashion according to reversible deactivation radical polymerisation (RDRP) standards. Heterogeneous ARGET ATRP was carried out by using a DES-insoluble Cu(II) Metal–Organic Framework (MOF) as a recyclable catalyst in the absence of organic ligands, employing Sn(EH)<sub>2</sub> as a reducing agent, under an air atmosphere. Under these experimental conditions, well-defined poly(methyl methacrylate) (PMMA) was obtained ( $\bar{D} \approx 1.2$ ) under controlled RDRP conditions. Importantly, both the MOF catalyst and DES were successfully recycled up to 6 consecutive catalytic cycles to synthesize PMMAs with comparable macromolecular features and yields.

Received 26th July 2019,  
Accepted 11th September 2019  
DOI: 10.1039/c9gc02624j  
rsc.li/greenchem

## 1. Introduction

Solvents, specifically common volatile organic solvents (VOCs), are ubiquitous in polymer science from the synthesis and physicochemical modification of macromolecules to the most fashionable fabrication of polymer-based nanostructured materials. However, to confront the diminution of oil supplies worldwide, the chemistry community is trying to reduce the use of raw materials obtained from non-renewable fossil resources, thus attempting to fulfil one of the most important principles of green chemistry.<sup>1</sup> In this last regard, given the

fact that solvents represent 80–90% of the overall mass balance in most of the academic and industrial polymer synthetic processes, the use of greener alternatives to traditional VOCs has recently become the focus of special attention.<sup>2</sup> During the last decade, a new family of biomass-based and sustainable reaction media, the so-called Deep Eutectic Solvents (DESs), which can be described as two-component eutectic liquids containing both hydrogen-bond donors (HBD) and hydrogen-bond acceptors (HBA),<sup>3</sup> have received increasing attention as ideal green reaction media due to: (i) their exceptional combination of physicochemical properties (negligible vapour pressure, low toxicity and flammability and high polarity);<sup>4</sup> (ii) their ability to dissolve both inorganic and organic compounds; (iii) the simple catalyst recycling and product isolation; (iv) their straightforward synthesis (just by mixing the HBD and HBA) without any further steps of isolation or purification; and (v) their capability to enhance the efficiency and selectivity of different organic syntheses.<sup>5</sup> Therefore, taking into account these advantageous properties of DESs, it is not surprising to find in the literature a wide range of applications for these neoteric solvents in different

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica e Inorgánica (Facultad de Química/IUQOEM), Universidad de Oviedo, Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain.

E-mail: presalejandro@uniovi.es, garciajoaquin@uniovi.es

<sup>b</sup>Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis (Unidad Asociada al CSIC), Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, (IUQOEM), Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Facultad de Química, Universidad de Oviedo, Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Spain

†Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c9gc02624j

fields of chemistry, like for example, electrochemistry and metal extraction,<sup>6</sup> nanotechnology,<sup>7</sup> separation processes,<sup>8</sup> stabilisation of DNA,<sup>9</sup> homogeneous catalysis,<sup>10</sup> polar organometallic chemistry,<sup>11</sup> materials chemistry,<sup>2</sup> and organic synthesis.<sup>12</sup> In polymer science, although there were previously reported polymerisations in eutectic mixtures,<sup>13</sup> it was only in 2011 that Mota-Morales *et al.* employed the term deep eutectic solvent associated with a polymerisation process.<sup>14</sup> Since then, other studies have been conducted on the synthesis of natural and synthetic polymers involving eutectic mixtures.<sup>2</sup> In this sense, our research group has recently described the organolithium mediated (anionic) polymerisation of several styrene-like precursors under very mild reaction conditions, in the presence of air and using as sustainable reaction media the protic eutectic mixture choline chloride/glycerol (in a 1:2 molar ratio; 1ChCl/2Gly), thus furnishing the desired organic polymers (homopolymers, random copolymers, and block copolymers) in excellent yields (>90%) and low polydispersities (IPD 1.1–1.3).<sup>15a</sup> From the seed of this preliminary work and trying to design an alternative route that allows us to fine-control the length (degree of polymerisation, DP) and the polydispersity indexes ( $\bar{D}$ ) of the desired organic polymer, we decided to focus our attention on the reversible deactivation radical polymerisation (RDRP) techniques, which have been extensively used for the preparation of well-defined polymers. Among the variety of very well developed RDRP routes, Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP) is one of the most important techniques to synthesize well-defined polymers with predetermined molecular weight, designed microstructure and tailor-made functionalities.<sup>16</sup> In this regard, activators regenerated by electron transfer atom transfer radical polymerisation (ARGET ATRP, Scheme 1) is one of the most promising ATRP variations, demonstrating superior oxygen tolerance and lower catalyst loading compared to other ATRP routes.<sup>17</sup> Surprisingly, despite the increasing impact of ATRP processes in fields beyond traditional polymer science, to the best of our knowledge, there are only two examples addressing these controlled radical polymerisations in DESs. Thus, Coelho *et al.* described the Cu-catalysed supplemental activator and reducing agent atom transfer radical polymerisation (SARA ATRP) of different hydrophilic monomers such as 2-hydroxyethyl acrylate (HEA), 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), and (3-acrylamidopropyl)trimethylammonium chloride (AMPTMA).<sup>18</sup> Later, Xue *et al.* described the Fe-mediated ligand-free ATRP of

methyl methacrylate.<sup>19</sup> Although both studies described convenient methodologies to synthesize well-defined polymers in DESs, both presented limitations regarding the sustainability of the polymerisation protocol since the first study used expensive organic ligands and the later study did not recycle the Fe-based catalyst.

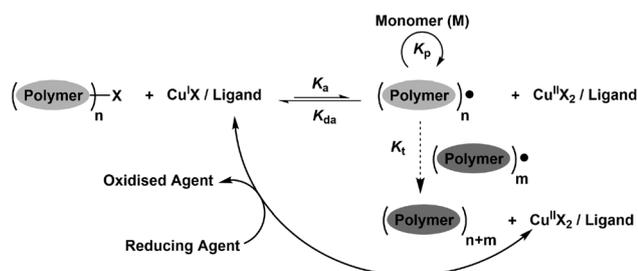
Thus, we herein present the Cu-catalysed ARGET ATRP using methyl methacrylate (MMA) as the model monomer conducted by employing green and bio-based deep eutectic mixtures. The ARGET ATRP was firstly studied in the homogeneous phase using  $\text{CuCl}_2$  as a catalyst and FDA-approved tin(II) 2-ethylhexanoate  $[\text{Sn}(\text{EH})_2]$  as a reducing ARGET agent, under an air atmosphere. The high correlation achieved between the theoretical and experimental molecular weights together with the low polydispersity indexes ( $\bar{D} \approx 1.2$ ) of the as-prepared poly(methyl methacrylate)s (PMMA) demonstrate that the polymerisations proceeded in a controlled fashion according to RDRP standards. Moreover, the RDRP characteristic of the polymerisation was also demonstrated *via* a linear increase of the molecular weight ( $M_n$ ) with conversion and chain extension experiments. ARGET ATRP was then carried out by using a heterogeneous Cu(II) Metal–Organic Framework (MOF) as a recyclable catalyst in the absence of organic ligands, using  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  as a reducing agent, under an air atmosphere. Under these experimental conditions, well-defined PMMA was obtained ( $\bar{D} \approx 1.2$ ) under controlled RDRP conditions (linear increase of  $M_n$  with conversion and bromine-end-functionalisation of the polymeric chains). Importantly, both the MOF catalyst and DES were successfully recycled up to 6 consecutive catalytic cycles to synthesize PMMA with comparable macromolecular features and yields.

## 2. Results and discussion

### 2.1. Homogeneous ARGET ATRP in deep eutectic solvents

Aiming to develop greener and efficient protocols to synthesize well-defined PMMA in a straightforward manner, polymerisations were performed in choline chloride (ChCl) based DESs, under an air atmosphere in capped vials, and employing non-purified MMA (used as it was received from commercial sources, see the Experimental part for further details). Table 1 shows the optimisation of the polymerisation conditions.

By employing similar conditions to those used before by Matyjaszewski and collaborators for grafting different poly(acrylate)s and polystyrene from a silicon wafer surface using ARGET ATRP under an air atmosphere,<sup>20</sup> we were able to synthesize PMMA in a DES (1ChCl/2Gly; Gly = glycerol) in the presence of a limited amount of air at 70 °C (entry 1 of Table 1; see the Experimental part for further details). The polymerisation proceeds smoothly leading to 33% conversion after 2 hours of the reaction (see Fig. 1). The polydispersity index of the as-prepared PMMA is low ( $\bar{D} = 1.26$ , Fig. 2), but importantly, there is a very good correlation between the theoretical and experimental molecular weights of the synthesised PMMA (*i.e.*,  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$  respectively), which is

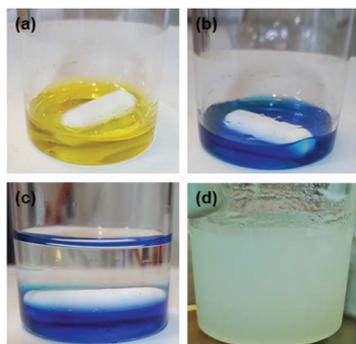


Scheme 1 General mechanism for ARGET ATRP.

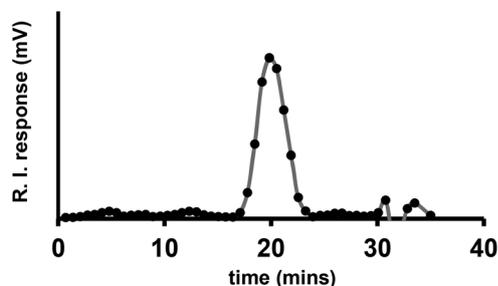
**Table 1** Experimental conditions and molecular weight parameters for ARGET ATRP of MMA in a DES (1ChCl/2Gly) using the homogeneous CuCl<sub>2</sub> catalyst

Entry <sup>a</sup>	[MMA] <sub>0</sub> /DES (v/v)	CuCl <sub>2</sub> (ppm)	[CuCl <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> /[Sn(EH) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> /[PMDETA] <sub>0</sub> (relative molar amounts) <sup>b</sup>	T (°C)	t (hours)	% Conv. <sup>c</sup>	M <sub>n</sub> <sup>th</sup> (kg mol <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	M <sub>n</sub> <sup>SEC</sup> (kg mol <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>	<i>D</i> <sup>f</sup>
1	4.3	500	1/6.5/2.5	70	2	33	15.5	13.6	1.26
2	4.3	1000	1/4.3/2.5	70	2	52	24.5	41.5	1.26
3	4.3	50	1/41.4/2.5	70	12	<5.0	—	—	—
4 <sup>g</sup>	4.3	500	1/6.5/2.5	70	2	53	24.9	39.3	2.10
5	4.3	500	1/6.5/2.5	40	2	8.0	4.70	6.20	1.40
6	2.1	500	1/6.5/2.5	70	2	47	22.1	161	1.40
7	1.0	500	1/6.5/2.5	70	2	6.0	2.82	150	1.44
8	4.2	500	1/40/2.5	70	2	30	15.7	19.1	1.29
9	4.2	500	1/125/2.5	70	2	35	16.5	17.1	1.30
10	4.2	500	1/200/2.5	70	2	94	44.2	46.8	1.20
11	4.2	500	1/400/2.5	70	2	11	5.18	25.6	1.23
12 <sup>h</sup>	4.2	500	1/800/2.5	70	2	<5.0	—	—	—
13 <sup>h</sup>	4.2	500	1/200 (DABCO)/2.5	70	2	<5.0	—	—	—
14	4.2	500	1/200/2	70	2	28	13.2	125.0	1.35
15	4.2	500	1/200/5	70	2	53	24.9	69.9	1.67
16	4.2	500	1/200/2.5 (Bipy)	70	2	15	7.05	83.6	1.37
17 <sup>i</sup>	4.2	500	1/200/2.5 (Me <sub>6</sub> -TREN)	70	2	29	—	—	—

<sup>a</sup> General conditions (relative molar amounts): [MMA]<sub>0</sub>/[EBiB]<sub>0</sub> = 470/1. <sup>b</sup> The amount of reducing agent was calculated according to the formula: [(O<sub>2</sub> mol × 2) + (CuCl<sub>2</sub> mol × 0.5)] × (excess). <sup>c</sup> Conversions of the monomer (MMA) were determined by relative integration of MMA and PMMA characteristic peaks in the <sup>1</sup>H-NMR spectra of the crude reaction mixtures. <sup>d</sup> M<sub>n</sub><sup>th</sup> = theoretical molecular weight = ([MMA]<sub>0</sub>/[initiator]<sub>0</sub>) × M<sub>MMA</sub> × conversion (M<sub>MMA</sub> = molecular weight of MMA = 100.12 g mol<sup>-1</sup>). <sup>e</sup> M<sub>n</sub><sup>SEC</sup>: molecular weight determined by size exclusion chromatography. <sup>f</sup> Polydispersity index (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub>) determined by size exclusion chromatography. <sup>g</sup> Reaction was performed in a sonication bath operating at 35 kHz and 160 W. <sup>h</sup> No appreciable conversion was observed after 12 hours of polymerisation. <sup>i</sup> The obtained white material was insoluble in common organic solvents.



**Fig. 1** Photographs of CuCl<sub>2</sub>/PMDETA ARGET ATRP at different stages in a DES (1ChCl/2Gly): (a) CuCl<sub>2</sub>; (b) CuCl<sub>2</sub> + PMDETA; (c) CuCl<sub>2</sub> + PMDETA + MMA; and (d) CuCl<sub>2</sub> + PMDETA + MMA + Sn(EH)<sub>2</sub> after the polymerisation.



**Fig. 2** GPC trace of the PMMA synthesized under the following experimental conditions (entry 10 of Table 1): [MMA]<sub>0</sub>/[EBiB]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[CuCl<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[PMDETA]<sub>0</sub> = 470/1/48/0.23/0.56; T = 70 °C; t = 2 hours; [MMA]<sub>0</sub>/[DES]<sub>0</sub> = 4.2 (v/v). R. I. = refractive index detector.

indicative of the RDRP nature of the polymerisation process. When higher or lower catalyst loadings were used (entries 2 and 3 of Table 1, respectively), the control of the molecular weight was lost. Indeed, a great discrepancy between the experimental and theoretical molecular weights was achieved when 1000 ppm of CuCl<sub>2</sub> was employed (entry 2 of Table 1), indicating a poor control over the ARGET ATRP process during which formation of radicals might lead to the self-polymerisation of MMA in a non-controlled manner. On the other hand, the decrease of monomer conversion by using lower CuCl<sub>2</sub> amounts (entry 3 of Table 1) suggests the occurrence of significant chain termination under these experimental conditions. In our previous studies of the anionic polymerisation of styrene-type olefins in a DES, we found that the polymerisation only proceeded under sonication conditions.<sup>15a</sup> With this previous experimental observation in mind, we studied the effect of sonication on ARGET ATRP. Employing the same experimental conditions as those described in entry 1 of Table 1, but using a conventional sonication bath operating at 35 kHz and 160 W (entry 4 of Table 1), we achieved higher conversions in 2 hours but very low control of the ARGET ATRP process (*D* > 2.0). Finally, similar unsatisfactory results were obtained when we used other ultrasonic powers or frequencies<sup>15b,c</sup>

By lowering the temperature to 40 °C, and although an acceptable correlation between M<sub>n</sub><sup>th</sup> and M<sub>n</sub><sup>SEC</sup> was achieved, a broader distribution of molecular weights (*D* = 1.4) and lower conversions (8%) were observed (entry 5 of Table 1). Entries 6 and 7 of Table 1 show that a decrease of the proportion [MMA]<sub>0</sub>/DES (v/v) led to poor controllability of the ARGET ATRP process. An important parameter to optimise in ARGET

ATRP, especially when it is performed under an air atmosphere in capped vials (see the Experimental part), is the amount of reducing agent  $[\text{Sn}(\text{EH})_2]$  needed to favour the regeneration of the activator  $\text{Cu}(\text{I})$  species. In entries 8–12 of Table 1, we progressively increased the amount of  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  and found that the optimal amount of reducing agent needed to consume the oxygen of the air located in the free space of the vial, and regenerate *in situ* the activator species  $[\text{Cu}(\text{I})/\text{PMDETA}]$  by the reduction of the deactivator complex  $[\text{Cu}(\text{II})/\text{PMDETA}]$ , is that of entry 10. Thus, using the proportion  $[\text{Cu}]/[\text{Sn}(\text{II})] = 1/200$ , we obtained PMMA with a very low polydispersity index ( $D = 1.20$ ) and almost perfect correlation between  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$  at high MMA conversion (*ca.* 90%). In terms of the controllability of the macromolecular features ( $M_n$  and  $D$ ) and activity (conversion *vs.* time), these experimental conditions represent a significant advance in the synthesis of PMMA in green DESs by using an ARGET ATRP procedure, with respect to the Fe-mediated methodology previously described by Wang and collaborators.<sup>19</sup> At this point, we would like to highlight that the use of pure glycerol as a solvent (*i.e.*, in the absence of  $\text{ChCl}$ ) and employing the same polymerisation reaction conditions shown in entry 10 led to: (i) a moderate decrease of the yield (78%) and (ii) a dramatic and undesired increase of the polydispersity index ( $D = 2.58$ ) of the final polymer.

Attempts to improve the ARGET ATRP process by using another reducing agent (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), entry 13 of Table 1), different  $[\text{Cu}]/\text{PMDETA}$  proportions (entries 14 and 15 of Table 1), or different ligands displaying significantly different ATRP activities than that of PMDETA (*i.e.*, 2,2'-bipyridine (Bipy) and tris[2-(dimethylamino)ethyl]amine ( $\text{Me}_6\text{-TREN}$ ), entries 16 and 17 of Table 1 respectively) were unsuccessful.

The time-dependent progression of monomer conversions (Fig. 3a) showed linear plots compatible with first order kinetics which is indicative of a constant concentration of the active propagating species during ARGET ATRP in DESs.

The kinetic plot shows that, under these experimental conditions, 50% of monomer conversion is achieved very fast within the first hour of the polymerisation. Fig. 3b shows the dependency of molecular weight with the conversion of MMA. The  $M_n^{\text{SEC}}$  values of the resulting polymers increased linearly with monomer conversion while maintaining a relatively low polydispersity ( $D > 1.3$ ; see Fig. 3b, Table S1, and Fig. S1†). The gradual growth of polymer chains with monomer conversion and the relatively high correlation achieved between  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$  clearly indicate the controlled/"living" features (*i.e.*, RDRP character) of ARGET ATRP in DESs. However, it is important to note that the slight deviation of  $M_n^{\text{SEC}}$  from the theoretical values (Fig. 3b) and the deviation of the linearity of the kinetic plot (Fig. 3a), both of them more appreciable at higher conversion, can be attributed to the significant increase of the viscosity of the reaction media after approximately 1 hour of reaction.

One of the most important issues in ATRP is that regarding the chain end functionality of the resultant polymers. Thus, to study the ability of the as-prepared PMMA to express its chain

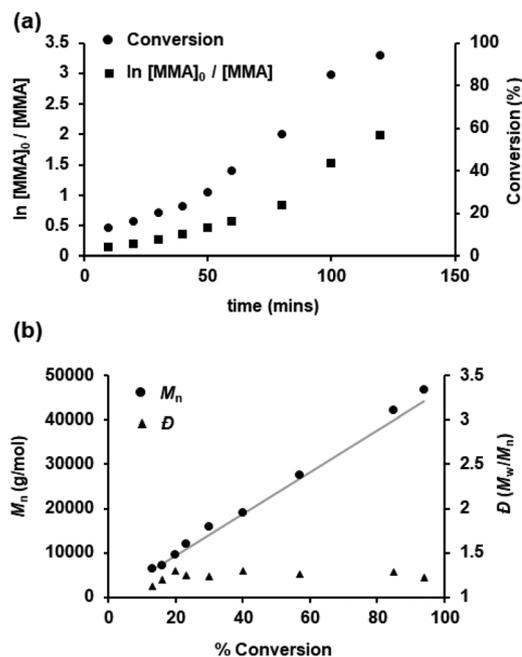


Fig. 3 Kinetic plots of (a)  $\ln([\text{MMA}]_0/[\text{MMA}])$  vs. polymerisation time and (b)  $M_n^{\text{SEC}}$  and  $D$  ( $M_w/M_n$ ) vs. monomer conversion (%) for ARGET ATRP of MMA in the DES 1ChCl/2Gly using a homogeneous  $\text{CuCl}_2$  catalyst. Conditions:  $[\text{MMA}]_0/[\text{EBiB}]_0/[\text{Sn}(\text{EH})_2]_0/[\text{CuCl}_2]_0/[\text{PMDETA}]_0 = 470/1/48/0.23/0.56$ ;  $T = 70^\circ\text{C}$ ;  $[\text{MMA}]_0/[\text{DES}]_0 = 4.2$  (v/v).

end functionality, we performed chain-extension experiments using the as-prepared PMMA as a macro-initiator (PMMA-Br). Due to the limited solubility of PMMA in DESs and aiming to demonstrate the chain-end functionality, standard and well-established ARGET ATRP conditions to synthesize PMMA were chosen for the chain extension experiments (see the Experimental part).<sup>21</sup> Thus, using the previously prepared PMMA-Br in a DES ( $M_n = 42\,800\text{ g mol}^{-1}$ ;  $D = 1.20$ ; entry 10 of Table 1) as a macro-initiator, we studied the chain extension with the MMA monomer (note that the PMMA-Br macro-initiator was isolated and purified before being employed in chain extension experiments; see the Experimental part for further details). In Fig. 4 there is an unequivocal peak shift from the macro-initiators to the resulted chain extended PMMA ( $M_n = 71\,100\text{ g mol}^{-1}$ ). The obtained PMMA after chain extension experiments has a molecular weight which is consistent with an estimated chain extension ARGET ATRP conversion of *ca.* 60%, not observing any chromatographic peak at the retention time of that of the macro-initiator (PMMA-Br). Very importantly, the  $D$  of the resulted PMMA (1.24) is almost the same as that of the macro-initiator (1.20). Both experimental findings are clearly indicative of a negligible number of non-functionalised PMMA-Br chains in the macro-initiator. The successful chain extension reaction further confirms the features of controlled/"living" radical polymerisation of MMA in DESs.

Using the optimised ARGET ATRP conditions (entry 10 of Table 1), we studied the scope of the reaction by employing

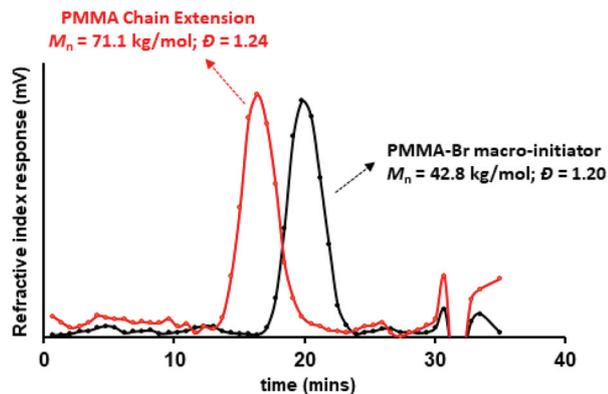


Fig. 4 GPC traces before and after chain extension using PMMA-Br as the macro-initiator (PMMA-Br was prepared under the experimental conditions in entry 10 of Table 1). Chain extension conditions:  $[MMA]_0/[PMMA-Br]_0/[Sn(EH)_2]_0/[CuCl_2]_0/[PMDETA]_0 = 470/1/400/5.3/10.6$ ;  $T = 90\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $t = 1\text{ hours}$ ;  $[MMA]_0/\text{anisole} = 1/3\text{ (v/v)}$ .

Table 2 ARGET ATRP in DESs of MMA and different olefin monomers

Entry <sup>a</sup>	M <sup>b</sup>	DES	T (°C)	M <sub>n</sub> <sup>th</sup> (kg mol <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	M <sub>n</sub> <sup>SEC</sup> (kg mol <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>	D <sup>f</sup>
1	MMA	1ChCl/2urea	70	24.9	40.3	1.30
2	MMA	1ChCl/2EG <sup>c</sup>	70	15.5	25.9	1.20
3	Sty	1ChCl/2Gly	70	44.7	112.7	1.40
4 <sup>g</sup>	Sty	1ChCl/2Gly	50	40.0	87.8	1.50
5	Sty	1ChCl/2Gly	100	38.6	92.9	1.43
6	2VP	1ChCl/2Gly	70	—	—	—
7	4VP	1ChCl/2Gly	70	<5	—	—

<sup>a</sup> Conditions:  $[M]_0/[EBiB]_0/[Sn(EH)_2]_0/[CuCl_2]_0/[PMDETA]_0 = 470/1/48/0.23/0.56$ . <sup>b</sup> M: monomers; Sty: styrene; 2VP: 2-vinylpyridine; 4VP: 4-vinylpyridine. <sup>c</sup> EG = ethylene glycol. <sup>d</sup>  $M_n^{\text{th}}$  = theoretical molecular weight =  $([M]_0/[initiator]_0) \times M_M \times \text{conversion}$  ( $M_M$  = molecular weight of Sty, 2VP and 4VP). <sup>e</sup>  $M_n^{\text{SEC}}$ : molecular weight determined by size exclusion chromatography. <sup>f</sup> Polydispersity index ( $M_w/M_n$ ) determined by size exclusion chromatography. <sup>g</sup> Time = 12 hours.

different olefin monomers (Table 2) and other ChCl-based DESs for MMA.

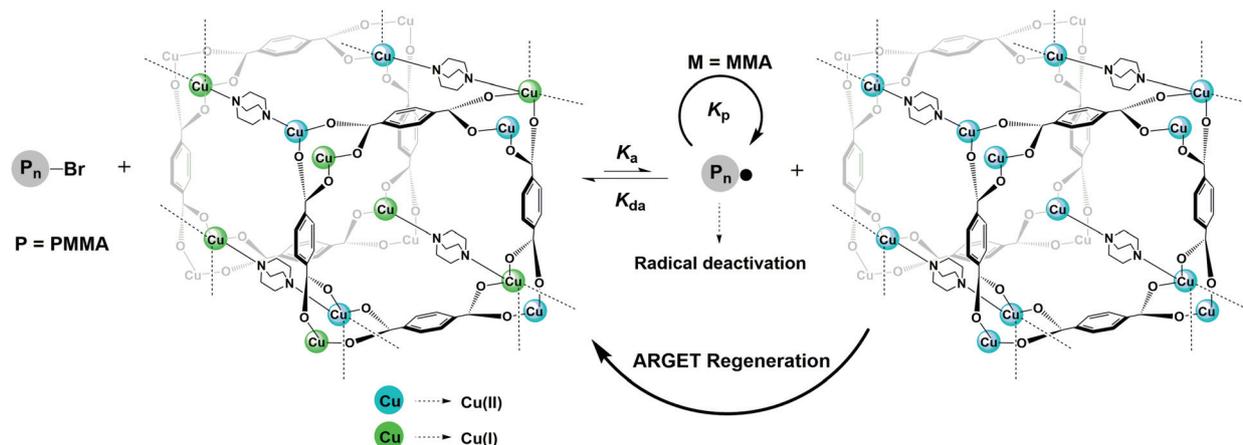
Entries 1 and 2 of Table 2 show that other DESs such as 1ChCl/2urea or 1ChCl/2EG (EG = ethylene glycol) are not as good solvents in ARGET ATRP of MMA as 1ChCl/2Gly. Similarly, the polymerisation of other olefin-type monomers proceeded with a very low control over the macromolecular features of the resultant poly(olefin)s (*i.e.*, low concordance between the  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$  values; see entries 3–7 of Table 2).

## 2.2. Heterogeneous ARGET ATRP in deep eutectic solvents using Cu(II)-catalysed metal-organic frameworks (MOFs)

Aiming to develop more sustainable ARGET ATRP routes in DESs, in the absence of expensive organic ligands like PMDETA, and which also allow the recycling of the transition metal activator, we focused our attention to the use of Cu(II)-containing Metal-Organic Frameworks (MOFs) as catalysts. In general, MOFs, having a high specific surface area and tuneable pore sizes, shapes, and surface functionalities,<sup>22</sup> have

been extensively employed in a variety of applications such as gas processing,<sup>23</sup> sensing,<sup>24</sup> and catalysis,<sup>25</sup> and also as a confined space for polymerisations.<sup>26</sup> In this last regard, recent studies from the groups of Schmidt, Matyjaszewski and Antonietti<sup>27</sup> used Cu(II)- or Zn(II)-containing MOFs to polymerise a variety of acrylate and olefin-type monomers with a moderate to high control over the macromolecular features of the resulting polymers ( $M_n$  and  $D$ ), and importantly, allow the recycling of the MOF material up to six times. It is also important to note that as the polymerisation occurs within the confined space of the MOF, the authors reported a significant increase of the isotactic triads when compared with that obtained by using bulk polymerisation techniques.<sup>27b</sup>

With these ideas in mind, we decided to explore the ARGET ATRP process in DESs using Cu(II)-containing MOFs as a heterogeneous polymerisation catalyst in the absence of any organic ligands. Based on the previous work of Schmidt, Antonietti and collaborators,<sup>27a</sup> we employed  $Cu_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  (bdc: terephthalic acid; DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) as a heterogeneous catalytic MOF moiety and MMA as a polymerisable monomer model [note that  $Cu_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  acts as both catalyst and ligand; see Scheme 2]. Based on our previous results with the  $CuCl_2/PMDETA$  system, we employed similar experimental conditions to those of entry 10 of Table 1. Thus, operating under an air atmosphere in capped vials at 70 °C and using 500 ppm of  $Cu_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  (*i.e.* 112 ppm of Cu(II) centres), the proportion  $[MMA]_0/DES = 1/1$  (v/v), and  $Sn(EH)_2$  as a reducing agent (see entry 1 of Table 3), PMMA having very narrow polydispersity indexes ( $D = 1.20$ ) and a very high correlation between  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$  were achieved in only 20 minutes (60% conv.). Although Schmidt, Antonietti and collaborators reported the use of DABCO as a convenient reducing agent to  $Cu_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$ ,<sup>27a</sup> in our specific eutectic mixture conditions, DABCO was demonstrated to be an inactive reducing ARGET agent (entry 2 of Table 3). ARGET ATRP can be successfully conducted at room temperature to synthesize PMMAs with excellent polydispersity indexes ( $D = 1.10$ ) and good correlation between  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$  (entry 3 of Table 3), although with low conversions after 24 hours of reaction (10%). Diminution of the amount of reducing agent (entry 4 of Table 3) led to a poor control over the macromolecular features of the as-prepared PMMA ( $D = 2.85$ ). With the very low catalyst loading needed to control the radical polymerisation being one of the most recognisable and important characteristics of the ARGET variation of ATRP, ARGET ATRP was performed by using only 50 ppm of Cu(II) MOF, which renders approximately 12 ppm of Cu(II) centres (entry 5 of Table 3). Under this extremely low amount of Cu(II) centres, although only moderate yields of PMMA were achieved after 2 hours of reaction at 70 °C (23%), polymers exhibited very low polydispersity indexes ( $D = 1.10$ ) and excellent correlation between  $M_n^{\text{th}}$  and  $M_n^{\text{SEC}}$ . Importantly, no appreciable polymerisation was observed in the absence of either Cu(II) MOF or  $Sn(EH)_2$  (entries 6 and 7 of Table 3). The kinetic plot (time-dependent progression of monomer conversions (Fig. 5a, Table S2 and

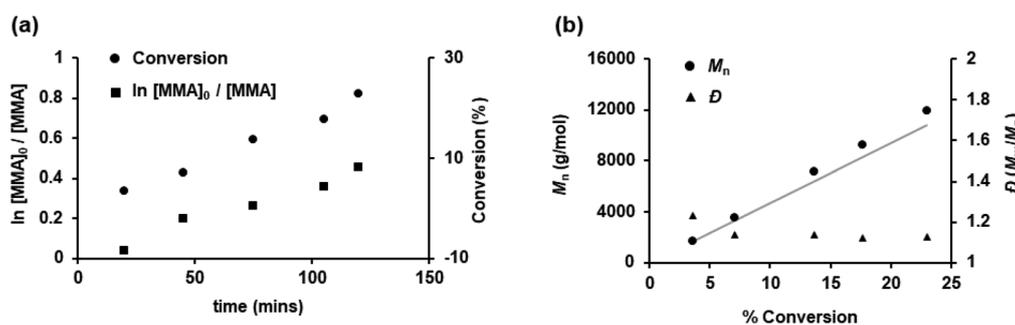


**Scheme 2** Schematic illustration for the proposed general mechanism of ARGET ATRP of MMA using the heterogeneous  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  MOF in the absence of any organic ligand.

**Table 3** Experimental conditions and molecular weight parameters for ARGET ATRP of MMA in a DES (1ChCl/2Gly) using the heterogeneous  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  MOF as a catalyst

Entry <sup>a</sup>	$\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$ (ppm)	$[\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})]_0/[\text{Sn}(\text{EH})_2]_0$ (relative molar amounts) <sup>b</sup>	$T$ (°C)	$t$ (mins)	% Conv. <sup>c</sup>	$M_n^{\text{th}}$ ( $\text{kg mol}^{-1}$ ) <sup>d</sup>	$M_n^{\text{SEC}}$ ( $\text{kg mol}^{-1}$ ) <sup>e</sup>	$D^f$
1	500	1/200	70	20	60	28.2	29.6	1.20
2 <sup>g</sup>	500	1/200 (DABCO)	70	120	0	—	—	—
3	500	1/200	20	1440	10	4.70	5.30	1.10
4	500	1/6.5	70	120	9	4.23	5.25	2.85
5	50	1/200	70	120	23	10.8	11.9	1.10
6	500	1/—	70	120	0	—	—	—
7	—	—/200	70	120	<5	—	—	—

<sup>a</sup> General conditions (relative molar amounts):  $[\text{MMA}]_0/[\text{EBiB}]_0 = 470/1$ . <sup>b</sup> The amount of reducing agent was calculated according to the formula:  $[(\text{O}_2 \text{ mol} \times 2) + (\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO}) \text{ mol})] \times (\text{excess})$ . <sup>c</sup> Conversions of the monomer (MMA) were determined by relative integration of MMA and PMMA characteristic peaks in the  $^1\text{H-NMR}$  spectra of the crude reaction mixtures. <sup>d</sup>  $M_n^{\text{th}}$  = theoretical molecular weight =  $([\text{MMA}]_0/[\text{initiator}]_0) \times M_{\text{MMA}} \times \text{conversion}$  ( $M_{\text{MMA}}$  = molecular weight of MMA =  $100.12 \text{ g mol}^{-1}$ ). <sup>e</sup>  $M_n^{\text{SEC}}$ : molecular weight determined by size exclusion chromatography. <sup>f</sup> Polydispersity index ( $M_w/M_n$ ) determined by size exclusion chromatography. <sup>g</sup> No appreciable conversion was observed after 12 hours of polymerisation.



**Fig. 5** Kinetic plots of (a)  $\ln([\text{MMA}]_0/[\text{MMA}])$  vs. polymerisation time and (b)  $M_n^{\text{SEC}}$  and  $D$  ( $M_w/M_n$ ) vs. monomer conversion (%) for ARGET ATRP of MMA in the DES 1ChCl/2Gly using the heterogeneous  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF catalyst. Conditions:  $[\text{MMA}]_0/[\text{EBiB}]_0/[\text{Sn}(\text{EH})_2]_0/[\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})]_0 = 470/1/96/0.48$ ;  $T = 70$  °C;  $[\text{MMA}]_0/[\text{DES}]_0 = 1.0$  (v/v).

Fig. S2†) exhibited an almost linear dependence of both  $\ln([\text{MMA}]_0/[\text{MMA}])$  and conversion with time, which is in accordance with the constant concentration of the active propagating species during the ARGET ATRP process. Moreover, Fig. 5b also showed a linear dependency of the molecular weight of

PMMA with the polymerisation conversion, which is indicative of the progressive growth of polymer chains. All these results indicate the controlled/“living” features of the ARGET ATRP process performed in DESs by using a heterogeneous  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})/\text{Sn}(\text{EH})_2$  system.

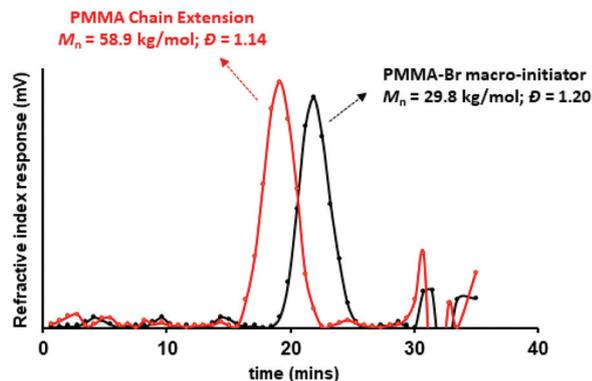


Fig. 6 GPC traces before and after chain extension using PMMA-Br as the macro-initiator (PMMA-Br was prepared under the experimental conditions of entry 1 of Table 3). Chain extension conditions:  $[MMA]_0/[PMMA-Br]_0/[Sn(EH)_2]_0/[CuCl_2]_0/[PMDETA]_0 = 470/1/400/5.3/10.6$ ;  $T = 90\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $t = 1\text{ hours}$ ;  $[MMA]_0/\text{anisole} = 1/3\text{ (v/v)}$ .

In a similar manner to that previously described by the homogeneous  $CuCl_2/PMDETA$  ARGET ATRP system, chain extension experiments were performed in order to evaluate the chain end functionality of the PMMA prepared from the  $Cu(II)$  MOF. Thus, and using PMMA prepared under the conditions described in entry 1 of Table 3 as a macroinitiator (the PMMA-Br macroinitiator was isolated and purified before being employed in chain extension experiments; see the Experimental part for further details), the chain extension was evaluated by using the MMA monomer. GPC traces (Fig. 6) showed the shift of the chromatographic peak of the macroinitiator towards higher molecular weights, confirming the high chain-end functionality of the polymer prepared by ARGET ATRP in DESs using  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  as a catalyst.

In their recent work, Schmidt, Matyjaszewski, Antonietti and collaborators observed an effect on the stereoregularity (tacticity) of the PMMA prepared by ARGET ATRP using a related  $Zn_2(bdc)_2(DABCO)$  MOF catalyst. Indeed, and due to the effect of the polymerisation of MMA in the confined space of the MOF channels, the authors reported an increase of the isotactic triads (*mm*) in the synthesised PMMA (*i.e.*, from 2% of isotactic triads in bulk polymerisation to 8% when the MOF was employed).<sup>27b</sup> Intrigued by the effect of the  $Cu(II)$  MOF on the tacticity of the as-prepared PMMAs in the eutectic mixture 1ChCl/2Gly, we analysed their stereoregularity by comparing the  $^1H$  spectrum (Fig. 7) with that of the PMMA obtained using homogeneous  $CuCl_2/PMDETA$ . Fig. 7 shows the  $^1H$ -NMR spectra of PMMA obtained by both  $CuCl_2/PMDETA$  and  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  MOF ARGET ATRP in 1ChCl/2Gly. Analysis of the  $-CH_3$  region of the spectra clearly showed an increase of the isotactic triad (*mm*) fraction of the PMMAs prepared with the heterogeneous  $Cu(II)$  MOF with respect to that from homogeneous  $CuCl_2$ . Relative integration of the signals corresponding to *mm*, *mr*, and *rr* triads yields *ca.* 12% of isotactic triads in PMMAs prepared from the  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  MOF, whereas *ca.* 3% was obtained using the  $CuCl_2$  catalyst. These results showed a slight enhancement of the stereoregularity of

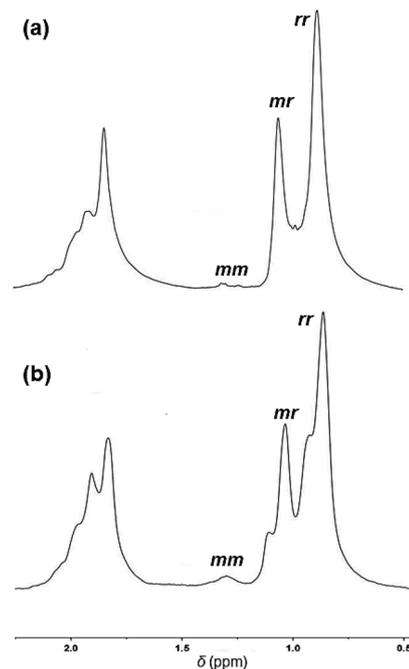
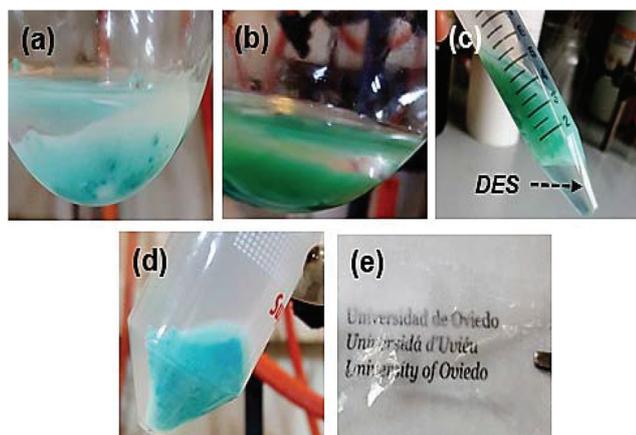


Fig. 7  $^1H$ -NMR spectra ( $CDCl_3$ ) of PMMAs prepared by ARGET ATRP in 1ChCl/2Gly using  $CuCl_2$  (a) or  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  MOF (b) catalysts. Triads: syndiotactic (*rr*), atactic (*mr*), and isotactic (*mm*).

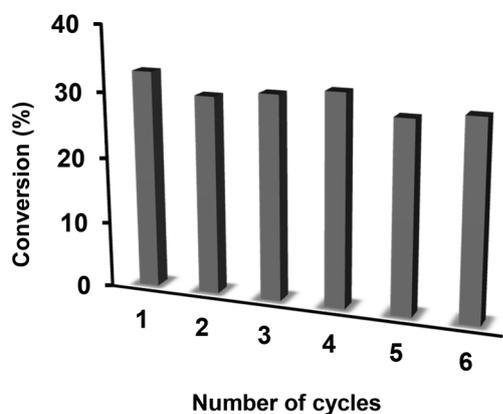
the as-prepared PMMA in the confined space of the  $Cu(II)$  MOF compared with that previously reported by using the  $Zn_2(bdc)_2(DABCO)$  MOF.<sup>27b</sup>

Very importantly, the copper analysis (ICP-MS) of the PMMAs prepared by ARGET ATRP in 1ChCl/2Gly using the  $Cu(II)$  MOF catalyst revealed an almost negligible Cu content of 0.05 ppb (see the Experimental part). Moreover, X-ray powder diffraction analysis (XRD) of the  $Cu(II)$  MOF catalyst before and after ARGET ATRP revealed the preservation of the MOF structure during the process (Fig. S3†). Indeed, XRD diffractograms exhibited identical peak patterns corresponding to the  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  MOF. Slight changes of the peak intensities after and before the ARGET ATRP process can be attributed to the presence of guest molecules (MMA monomer, 1ChCl/2Gly components, *etc.*) in the channels of the MOF material.<sup>26b,27a</sup>

The heterogeneous nature of the ARGET ATRP process using the  $Cu(II)$  MOF, together with the negligible Cu leaking and the high structural integrity of  $Cu_2(bdc)_2(DABCO)$  after the polymerisation process in 1ChCl/2Gly prompted us to study the recyclability of the catalyst. At this point, it is worth highlighting that catalyst recycling after its use is considered a very important element to maximise, from a green chemistry point of view, in many industrial processes.<sup>28</sup> Moreover, as the  $Cu(II)$  MOF catalyst moved to the lower-density upper phase with PMMA, MMA and  $Sn(EH)_2$  after centrifugation of the bulk reaction mixture, while the 1ChCl/2Gly eutectic mixture remained located in the lower phase (Fig. 8c), the DES could be recycled during the catalytic cycle. Thus, when polymerisation was completed (Fig. 8b) and after the separation of 1ChCl/2Gly



**Fig. 8** Photographs of ARGET ATRP in 1ChCl/2Gly using the  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  MOF at different stages: (a)  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF in 1ChCl/2Gly before polymerisation; (b)  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF in 1ChCl/2Gly during polymerisation after the addition of the reducing agent  $[\text{Sn}(\text{EH})_2]$ ; (c) centrifugation of the bulk reaction mixture after polymerisation (the lower phase corresponds to the 1ChCl/2Gly solvent); (d) recuperation of the heterogeneous  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF material via centrifugation; and (e) the polymer bulk after precipitation.



**Fig. 9** Conversion of the 6 consecutive cycles of ARGET ATRP using the  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  MOF catalyst in 1ChCl/2Gly. Conditions:  $[\text{MMA}]_0/[\text{EBiB}]_0/[\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})]_0/[\text{Sn}(\text{EH})_2]_0 = 470/1/23/37.5$ ;  $T = 70$  °C; and time = 45 min.

**Table 4** Molecular weight parameters and yields for 6 consecutive ARGET ATRP cycles in 1ChCl/2Gly using the heterogeneous  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  MOF

Cycle	Conversion (%)	$M_n^{\text{th}}$ ( $\text{kg mol}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	$M_n^{\text{SEC}}$ ( $\text{kg mol}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	$D^c$
1	33	15.5	16.1	1.23
2	30	14.1	15.8	1.28
3	31	14.6	15.3	1.29
4	32	15.0	15.9	1.25
5	29	13.6	15.7	1.31
6	30	14.1	16.1	1.23

<sup>a</sup>  $M_n^{\text{th}}$  = theoretical molecular weight =  $([\text{MMA}]_0/[\text{initiator}]_0) \times M_{\text{MMA}} \times \text{conversion}$  ( $M_{\text{MMA}}$  = molecular weight of MMA =  $100.12 \text{ g mol}^{-1}$ ).  
<sup>b</sup>  $M_n^{\text{SEC}}$ : molecular weight determined by size exclusion chromatography.  
<sup>c</sup> Polydispersity index ( $M_w/M_n$ ) determined by size exclusion chromatography.

(Fig. 8c), the heterogeneous  $\text{Cu}(\text{II})$  material was recovered from the PMMA phase by centrifugation (Fig. 8d). Both the recovered catalyst and 1ChCl/2Gly solvent were reused by adding fresh MMA and a reducing agent. The [MOF based catalyst/(1ChCl/2Gly) solvent] system can be recycled at least six consecutive times maintaining invariable the conversion (*ca.* 30% during the whole six runs; Fig. 9), and, importantly, the controlled/“living” nature of the ARGET ATRP process (*i.e.*, both  $M_n^{\text{SEC}}$  and  $D$  of the as-prepared PMMA were consistent in all six recycling batches presented in Fig. 9; see Table 4).

### 3. Conclusions

In conclusion, both homogeneous  $\text{CuCl}_2$  and heterogeneous  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF catalysts were successfully employed in ARGET ATRP of MMA using green deep eutectic solvents as sustainable reaction media under an air atmosphere. Both ARGET ATRP routes produced PMMA in a controlled/“living” fashion according to RDRP standards as testified by a linear increase of the molecular weight with conversion and chain extension experiments. Moreover, under the optimal conditions, both approaches (homogeneous and heterogeneous) lead to PMMAs with very narrow polydispersity indexes ( $D \leq 1.2$ ). The heterogeneous route allowed one to perform ARGET ATRP in the absence of expensive organic ligands. Moreover, both the DES and  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF catalyst were efficiently recycled after the polymerisation process and re-used during six consecutive catalytic cycles, maintaining invariable the conversion and providing PMMAs with comparable macromolecular features during the whole recycling process. The confined space provided by the heterogeneous  $\text{Cu}(\text{II})$  MOF in the ChCl-based eutectic mixtures provided PMMA with a higher degree of isotacticity than that observed using a related MOF catalyst in bulk.

In summary, the combination of a heterogeneous MOF and a green deep eutectic solvent provides a more sustainable, recyclable and air tolerant route to PMMA, offering well-controlled and living properties together with high recyclability of the MOF catalyst and solvent, under environmentally-friendly reaction conditions.

## 4. Experimental part

### 4.1. Materials

All reagents were obtained from commercial suppliers. Methyl methacrylate, styrene, 2-vinylpyridine, and 4-vinylpyridine were used without further purification.  $\text{CuCl}_2$ ,  $N,N,N',N''$ -penta-methyldiethylenetriamine (PMDETA), 2,2'-bipyridine (Bipy), tris[2-(dimethylamino)ethyl]amine ( $\text{Me}_6\text{-TREN}$ ), ethyl  $\alpha$ -bromoisobutyrate (EBiB), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), and tin(II) 2-ethylhexanoate  $[\text{Sn}(\text{EH})_2]$  were used as received without further purification. The  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  MOF was prepared according to the literature procedures,<sup>29</sup> washed several times with DMF and MeOH, and dried 24 hours at 110 °C prior to

use. Deep eutectic solvents were prepared by following the methods reported in the literature.<sup>3</sup>

#### 4.2. General methods

Reactions were performed in capped vials (22 mL or 13 mL volume) under an air atmosphere using conventional magnetic stirring or an ultrasound bath operating at 35 kHz and 160 W. NMR spectra were recorded at 20 °C on Bruker NAV-400, DPX-300 and AV-400 instruments. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR spectra are given relative to Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. GPC traces were measured with Perkin-Elmer equipment with a model LC 250 pump, a model LC 290 UV, and a model LC 30 refractive index detector. The samples were eluted with a 0.1% by weight solution of tetra(*n*-butyl)ammonium bromide in THF through Perkin-Elmer PLGel (Guard, 10<sup>5</sup>, 10<sup>4</sup> and 10<sup>3</sup> Å) at 30 °C. Approximate molecular weight calibration was obtained using a narrow molecular weight distribution of polystyrene standards. Samples were typically prepared by dissolving 10 mg of the polymer sample in 10 mL of micro-filtered (Millipore-Millex 0.45 μm) HPLC-grade THF. The mixture was sonicated for 5 min and magnetically stirred for 2 hours. An aliquot of the solution was then filtered again (Millipore-Millex 0.45 μm) to remove any insoluble material, and injected (20 μL) into the GPC system (1 mL min<sup>-1</sup>). Powder XRD data were collected with CuK<sub>α</sub> radiation (λ = 1.5418 Å) with a Bruker D8 Discover powder diffractometer fitted with a 0.4 mm fixed-divergence slit, a knife-edge collimator, and a LynxEye area detector. Data were collected in the range 2θ = 3–50° in the θ/2θ mode. ICP-MS analysis was performed by using Thermo Scientific Element II equipment.

#### 4.3. Homogeneous CuCl<sub>2</sub>-catalysed ARGET ATRP

Typical polymerisation of MMA was conducted as follows: [MMA]<sub>0</sub>/[EBiB]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[CuCl<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[PMDETA]<sub>0</sub> = 470/1/48/0.23/0.56; T = 70 °C; t = 2 hours; [MMA]<sub>0</sub>/[DES]<sub>0</sub> = 4.2 (v/v). In a glass vial (volume = 22 mL) equipped with a stir bar, 4.7 mg of CuCl<sub>2</sub> (0.035 mmol) and 18 μL of PMDETA (0.086 mmol) were dissolved in 1.75 mL of 1ChCl/2Gly at room temperature and under an air atmosphere. Then, 22 μL of EBiB (0.15 mmol) and 7.5 mL of MMA (70.42 mmol) were added under continuous stirring. The vial was capped with a rubber septum and then 2.32 mL of Sn(EH)<sub>2</sub> (7.20 mmol) were quickly added. The mixture was heated at 70 °C for 2 hours under continuous and vigorous magnetic stirring. Polymerisation was stopped by opening the vial to air. PMMA was isolated by extraction with 2-MeTHF/water (×3), evaporation of the collected organic layer, and subsequent precipitation from concentrated THF solutions into *n*-hexane.

Kinetic analysis was conducted exactly under the same experimental conditions and the polymerisation was terminated by opening to air at a specific time (see GPC traces in the ESI†).

Chain extension experiments were conducted using PMMA-Br as a macro-initiator. PMMA-Br was synthesised by following a similar procedure to that described above with CuCl<sub>2</sub>. PMMA-Br was isolated as previously described, and

dried under vacuum (*ca.* 10<sup>-1</sup> mbar) at 40 °C for 12 hours prior to use. Typical chain extension polymerisation with MMA was conducted as follows: [MMA]<sub>0</sub>/[PMMA-Br]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[CuCl<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[PMDETA]<sub>0</sub> = 2700/1/400/5.3/19; T = 90 °C; t = 1 hour; [MMA]<sub>0</sub>/[anisole]<sub>0</sub> = 0.33 (v/v). In a Schlenk vial equipped with a stir bar, 0.3 g PMMA-Br (*M*<sub>n</sub> = 42 800 g mol<sup>-1</sup>; *D* = 1.20; 0.007 mmol) was dissolved in 6 mL of anisole. The Schlenk vial was thoroughly purged under vacuum and flushed with nitrogen (×3). Then, 5 mg of CuCl<sub>2</sub> (0.037 mmol), 19 μL of PMDETA (0.091 mmol), and 2.0 mL of MMA (18.78 mmol) were added and the Schlenk vial was thoroughly purged under vacuum and flushed with nitrogen (×3) again. After 0.9 mL of Sn(EH)<sub>2</sub> (2.78 mmol) was quickly added, the mixture was heated at 90 °C for 1 hour under continuous and vigorous magnetic stirring. Polymerisation was stopped by opening the vial to air. All volatiles were removed under vacuum and the PMMA was isolated by precipitation from concentrated THF solutions into MeOH and *n*-hexane (*M*<sub>n</sub> = 71 100 g mol<sup>-1</sup>; *D* = 1.24).

#### 4.4. Heterogeneous Cu(II) MOF-catalysed ARGET ATRP

Typical polymerisation of MMA was conducted as follows: [MMA]<sub>0</sub>/[EBiB]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO)]<sub>0</sub> = 470/1/96/0.48; T = 70 °C; [MMA]<sub>0</sub>/[DES]<sub>0</sub> = 1.0 (v/v). In a glass vial (volume = 13 mL) equipped with a stir bar, 22 mg of Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO) (0.038 mmol) were suspended in 3.75 mL of 1ChCl/2Gly at room temperature and under an air atmosphere. Then, 11 μL of EBiB (0.075 mmol) and 3.75 mL of MMA (35.21 mmol) were added under continuous stirring. The vial was capped with a rubber septum and then 2.32 mL of Sn(EH)<sub>2</sub> (7.20 mmol) were quickly added. The mixture was heated at 70 °C for 20 minutes under continuous and vigorous magnetic stirring. Polymerisation was stopped by opening the vial to air. PMMA was isolated by extraction with 2-MeTHF/water (×3), evaporation of the collected organic layer, and subsequent precipitation from concentrated polymer solutions (THF) into *n*-hexane.

Kinetic analysis was conducted exactly under the same experimental conditions and the polymerisation was terminated by opening to air at a specific time (see GPC traces in the ESI†).

Chain extension experiments were conducted using PMMA-Br as a macro-initiator. PMMA-Br was synthesised by following a similar procedure to that described above with Cu<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(DABCO). PMMA-Br was isolated as previously described, and dried under vacuum (*ca.* 10<sup>-1</sup> mbar) at 40 °C for 12 hours prior to use. Typical chain extension polymerisation with MMA was conducted as follows: [MMA]<sub>0</sub>/[PMMA-Br]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[CuCl<sub>2</sub>]<sub>0</sub>/[PMDETA]<sub>0</sub> = 1900/1/280/3.7/9.1; T = 90 °C; t = 1 hour; [MMA]<sub>0</sub>/[anisole]<sub>0</sub> = 0.33 (v/v). In a Schlenk vial equipped with a stir bar, 0.3 g PMMA-Br (*M*<sub>n</sub> = 29 800 g mol<sup>-1</sup>; *D* = 1.20; 0.01 mmol) was dissolved in 6 mL of anisole. The Schlenk vial was thoroughly purged under vacuum and flushed with nitrogen (×3). Then, 5 mg of CuCl<sub>2</sub> (0.037 mmol), 19 μL of PMDETA (0.091 mmol), and 2.0 mL of MMA (18.78 mmol) were added and the Schlenk vial was thoroughly purged under vacuum and flushed with nitrogen

( $\times 3$ ) again. After 0.9 mL of  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  (2.78 mmol) was quickly added, the mixture was heated at 90 °C for 1 hour under continuous and vigorous magnetic stirring. Polymerisation was stopped by opening the vial to air. All volatiles were removed under vacuum and the PMMA was isolated by precipitation from concentrated THF solutions into MeOH and *n*-hexane ( $M_n = 58\,900 \text{ g mol}^{-1}$ ;  $D = 1.14$ ).

Recycling of  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  and DES (1ChCl/2Gly) was conducted as follows:  $[\text{MMA}]_0/[\text{EBiB}]_0/[\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})]_0/[\text{Sn}(\text{EH})_2]_0 = 470/1/23/37.5$ ;  $T = 70 \text{ °C}$ ; time = 45 minutes;  $[\text{MMA}]_0/[\text{DES}]_0 = 1.0$  (v/v). In a glass vial (volume = 13 mL) equipped with a stir bar, 480 mg of  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  (0.845 mmol) were suspended in 3.75 mL of 1ChCl/2Gly at room temperature and under an air atmosphere. Then, 11  $\mu\text{L}$  of EBiB (0.075 mmol) and 3.75 mL of MMA (35.21 mmol) were added under continuous stirring. The vial was capped with a rubber septum and then 0.45 mL of  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  (1.38 mmol) was quickly added. The mixture was heated at 70 °C for 20 minutes under continuous and vigorous magnetic stirring. Polymerisation was stopped by opening the vial to air. Then, the DES was separated from the reaction mixture by centrifugation (30 min at 15 000 rpm).  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  was recovered from the PMMA layer after centrifugation (30 min at 15 000 rpm). Recuprated  $\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{DABCO})$  and DES were combined with fresh MMA and the reducing agent, and ARGET ATRP was conducted under the same experimental conditions as those described above.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

L. Q.-M. and A. P. S. are indebted to the Spanish MINECO (Project CTQ2014-56345-P, CTQ2017-88357-P, and RYC-2012-09800) and Gobierno del Principado de Asturias (FICYT, Project FC-15-GRUPIN14-106) for financial support. A. P. S. is also grateful to the COST Action Smart Inorganic Polymers (SIPs-CM1302 – <http://www.sips-cost.org/home/index.html>) and Spanish MEC for the Juan de la Cierva and Ramón y Cajal programs. J. G.-A. thanks: (i) the Fundación BBVA for the award of a “Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2017”,<sup>30</sup> (ii) PhosAgro/UNESCO/IUPAC for the award of a *Green Chemistry for Life Grant*, and (iii) Spanish MINECO (Project CTQ2016-81797-REDC and CTQ2016-75986-P).

## Notes and references

- (a) P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (b) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, New York, 2001; (c) M. Poliakov, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren and P. T. Anastas, *Science*, 2002, **297**, 807;

- (d) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Publishing, Cambridge, 2002; (e) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends and U. Henefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- (a) J. D. Mota-Morales, R. J. Sánchez-Leija, A. Carranza, J. A. Pojman, F. del Monte and G. Luna-Bárceñas, *Prog. Polym. Sci.*, 2018, **18**, 139; (b) F. del Monte, D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez and M. L. Ferrer, *ChemSusChem*, 2014, **7**, 999; (c) A. Roda, A. A. Matias, A. Paiva and A. R. C. Duarte, *Polymers*, 2019, **11**, 912; (d) D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer and F. Del Monte, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4996.
- The term deep eutectic solvent was coined by Abbott and co-workers in their pioneering studies: (a) A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed and V. Tambyrajah, *Chem. Commun.*, 2003, 70; (b) A. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D. L. Davies and R. K. Rasheed, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9142.
- J. García-Álvarez, Deep Eutectic Solvents and Their Applications as New Green and Biorenewable Reaction Media, in *Handbook of Solvents, Use, Health, and Environment*, ed. G. Wypych, ChemTec Publishing, Toronto, 3rd edn, 2019, vol. 2.
- For general reviews dealing with the use of deep eutectic solvents as sustainable reaction media, see: (a) A. P. Abbott, R. C. Harris, K. Ryder, C. d'Agostino, L. Gladden and M. D. Mantle, *Green Chem.*, 2011, **13**, 82; (b) C. Ruß and B. König, *Green Chem.*, 2012, **14**, 2969; (c) Q. Zhang, K. de Oliveira Vigier, S. Royer and F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 7108; (d) M. Francisco, A. van den Bruinhorst and M. C. Kroon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 3074; (e) G. Yu and F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 9550; (f) A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis and A. R. C. Duarte, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 1063; (g) D. V. Wagle, H. Zhao and G. A. Baker, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2299.
- (a) E. L. Smith, A. P. Abbott and K. S. Ryder, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 11060; (b) L. Millia, V. Dall'Asta, C. Ferrara, V. Berbenni, E. Quartarone, F. M. Perna, V. Capriati and P. Mustarelli, *Solid State Ionics*, 2018, **323**, 44.
- A. Abo-Hamad, M. Hayyam, M. A. AlSaadi and M. A. Hashim, *Chem. Eng. J.*, 2015, **273**, 551.
- B. Tang, H. Zhang and K. H. Row, *J. Sep. Sci.*, 2015, **38**, 1053.
- H. Zhao, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2015, **90**, 19.
- (a) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2015, 5147; (b) N. Guajardo, C. R. Müller, R. Schrebler, C. Carlesi and P. Domínguez de María, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 1020; (c) G. Dilauro, S. Mata García, D. Tagarelli, P. Vitale, F. M. Perna and V. Capriati, *ChemSusChem*, 2018, **11**, 3495; (d) B. Saavedra, N. González-Gallardo, A. Meli and D. J. Ramón, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 3868; (e) J. Xu, W. Huang, R. Bai, Y. Queneau, F. Jérôme and Y. Gu, *Green Chem.*, 2019, **21**, 2061; (f) L. Peng, Z. Hu, Q. Lu, Z. Tang, Y. Jiao and X. Xu, *Chin. Chem. Lett.*, 2019, DOI: 10.1016/j.cclet.2019.05.063.

- 11 (a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy and E. Hevia, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 5969; (b) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone and V. Capriati, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 8655; (c) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio and V. Capriati, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 9459; (d) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy and E. Hevia, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 16145; (e) M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, M. Uzelac, M. Fairley, C. T. O'Hara and E. Hevia, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 1720; (f) J. García-Álvarez, E. Hevia and V. Capriati, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 14854; (g) S. Ghinato, G. Dialuro, F. M. Perna, V. Capriati, M. Blangetti and C. Prandi, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 7741.
- 12 (a) P. Liu, J. Hao, L. Mo and Z. Zhang, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 48675; (b) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor and D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 612; (c) C. Wu, H.-J. Xiao, S.-W. Wang, M.-S. Tang, Z.-L. Tang, W. Xia, W.-F. Li, Z. Cao and W.-M. He, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, **7**, 2169.
- 13 (a) E. M. Genies and C. Tsintavis, *J. Electroanal. Chem.*, 1985, **195**, 109; (b) K. Dhanalakshmi, R. Saraswathi and C. Srinivasan, *Synth. Met.*, 1996, **82**, 237; (c) J. Liao, P. Wu and Y. Bai, *Inorg. Chem. Commun.*, 2005, **8**, 390; (d) P. A. Monnard, A. Kanavarioti and D. W. Deamer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 13734.
- 14 J. D. Mota-Morales, M. C. Gutiérrez, I. C. Sanchez, G. Luna-Bárceñas and F. del Monte, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 5328.
- 15 (a) A. Sánchez-Condado, G. A. Carriedo, A. Presa Soto, M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez and E. Hevia, *ChemSusChem*, 2019, **12**, 3134. For recent examples dealing with the use of ultrasonic techniques in organic synthesis under greener conditions see: (b) L.-Y. Xie, Y.-J. Li, J. Qu, Y. Duan, J. Hu, K.-J. Liu, Z. Cao and W.-M. He, *Green Chem.*, 2017, **19**, 5642; (c) C. Wu, L.-H. Lu, A.-Z. Peng, G.-K. Jia, C. Peng, Z. Cao, Z. Tang, W.-M. He and X. Xu, *Green Chem.*, 2018, **20**, 3683.
- 16 (a) J. S. Wang and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5614; (b) K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2012, **45**, 4015; (c) M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto and T. Higashimura, *Macromolecules*, 1995, **28**, 1721; (d) M. Kamigaito, T. Ando and M. Sawamoto, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 3689; (e) C. Boyer, N. A. Corrigan, K. Jung, D. Nguyen, T. K. Nguyen, N. N. Adnan, S. Oliver, S. Shanmugam and J. Yeow, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 1803; (f) J.-F. Lutz, J.-M. Lehn, E. W. Meijer and K. Matyjaszewski, *Nat. Rev. Mater.*, 2016, **1**, 16024; (g) J. M. Ren, T. G. McKenzie, Q. Fu, E. H. Wong, J. Xu, Z. An, S. Shanmugam, T. P. Davis, C. Boyer and G. G. Qiao, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 6743; (h) K. Matyjaszewski and N. V. Tsarevsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 6513.
- 17 (a) K. Min, H. F. Gao and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 3825; (b) W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 4482; (c) J. Xia, X. Zhang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1999, **32**, 3531; (d) H. El-Hamshary, M. El-Garawany, F. N. Assubaie and M. Al-Eed, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2003, **89**, 2522.
- 18 P. V. Mendonça, M. S. Lima, T. Guliashvili, A. C. Serra and J. F. J. Coelho, *Polymer*, 2017, **132**, 114.
- 19 J. Wang, J. Han, M. Y. Khan, D. He, H. Peng, D. Chen, X. Xie and Z. Xue, *Polym. Chem.*, 2017, **8**, 1616.
- 20 K. Matyjaszewski, H. Dong, W. Jakubowski, J. Pietrasik and A. Kusumo, *Langmuir*, 2007, **23**, 4528.
- 21 W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2005, **38**, 4139.
- 22 N. Stock and S. Biswas, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 933.
- 23 (a) H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O'Keeffe and O. M. Yaghi, *Science*, 2013, **341**, 1230444; (b) J.-R. Li, R. J. Kuppler and H.-C. Zhou, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1477.
- 24 (a) L. E. Kreno, K. Leong, O. K. Farha, M. Allendorf, R. P. Van Duyne and J. T. Hupp, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 1105; (b) D. Zacher, O. Shekhah, C. Woll and R. A. Fischer, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1418–1429.
- 25 (a) Y. Bai, X. Feng, H. Xing, Y. Xu, B. K. Kim, N. Baig, T. Zhou, A. A. Gewirth, Y. Lu, E. Oldfield and S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 11077; (b) H. L. Nguyen, T. T. Vu, D. Le, T. L. H. Doan, V. Q. Nguyen and N. T. S. Phan, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 338; (c) C.-D. Wu, A. Hu, L. Zhang and W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8940.
- 26 (a) L. Gao, C.-Y. V. Li and K.-Y. Chan, *Chem. Mater.*, 2015, **27**, 3601; (b) T. Uemura, Y. Ono, K. Kitagawa and S. Kitagawa, *Macromolecules*, 2008, **41**, 87; (c) T. Kitao, Y. Zhang, S. Kitagawa, B. Wang and T. Uemura, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 3108; (d) J. Hwang, H.-C. Lee, M. Antonietti and B. V. K. J. Schmidt, *Polym. Chem.*, 2017, **8**, 6204; (e) T. Uemura, N. Yanai and S. Kitagawa, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1228.
- 27 (a) H.-C. Lee, M. Antonietti and B. V. K. J. Schmidt, *Polym. Chem.*, 2016, **7**, 7199; (b) H.-C. Lee, M. Fantin, M. Antonietti, K. Matyjaszewski and B. V. K. J. Schmidt, *Chem. Mater.*, 2017, **29**, 9445.
- 28 (a) *Catalyst Separation, Recovery and Recycling. Chemistry and Process Design*, ed. D. Cole-Hamilton and R. Tooze, Springer, Dordrecht, 2006; (b) *Recoverable and Recyclable Catalyst*, ed. M. Benaglia, Wiley, Chichester, 2009.
- 29 R. Heck, O. Shekhah, O. Zybalyo, P. G. Weidler, F. Friedrich, R. Maul, W. Wenzel and C. Wöll, *Polymers*, 2011, **3**, 1565.
- 30 The Fundación BBVA accepts no responsibility for the opinions, statements and contents included in the project and/or the results thereof, which are entirely the responsibility of the authors.