



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”

Síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos hidrosolubles. Polimerizaciones aniónicas de olefinas en líquidos eutécticos.

Tesis Doctoral
Alba Sánchez Condado
2021



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”

Síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos hidrosolubles. Polimerizaciones aniónicas de olefinas en líquidos eutécticos.

**Memoria presentada para optar al
grado de Doctora en Química por
Alba Sánchez Condado**



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos hidrosolubles. Polimerizaciones aniónicas de olefinas en líquidos eutécticos	Inglés: Synthesis and self-assembly of polyphosphazene block copolymers having water-soluble segments. Anionic polymerization of olefins in eutectic liquids

2.- Autor	
Nombre: ALBA SÁNCHEZ CONDADO	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: DPTO. 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*-poli(2-oxazolona) (PP-*b*-POx) y *ii*) en la Parte 2 se estudian tanto los procesos de polimerización catiónica “viva” de olefinas iniciada por reactivos organolíticos como la adición de fosfuros de litio a cetonas y epóxidos en medios de reacción sostenible 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 PP-*b*-POx basada reacciones de acoplamiento cadena-cadena de tipo cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (CuAAC). Esta nueva metodología mejora notablemente los rendimientos encontrados para este tipo de acoplamientos en la síntesis de polifosfacenos de bloques. Los copolímeros de bloques PP-*b*-POx, presentan segmentos de PP que pueden ser cristalinos, $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ (PTFEP), o quirales, $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ (PBNP), mientras que como POx se empleará la poli(2-etil-2oxazolona) (PEtOx) como bloque hidrosoluble y amorfo. Los copolímeros PP-*b*-POx sintetizados mostraron índices de polidispersidad muy bajos, lo que les habilita para ser empleados en procesos de auto-organización para la generación de nanoestructuras. En el Capítulo 2 se describen los resultados derivados de la auto-organización, en disolvente selectivo y en películas finas, de los copolímeros $[N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n$ -*b*-PEtOx_m y $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ -*b*-PEtOx_m. El empleo de cadenas de polifosfaceno cristalino permitió el control de la morfología formada variando el grado de polimerización del bloque POx. Así, geometrías de menor curvatura que la esférica (cilindros y bicapas) se estabilizaron empleando bloques de POx cuya fracción en volumen es muy baja ($f_{PEtOx} < 0,25$). Por otra parte, la morfología esférica se favorece en copolímeros cuya fracción en volumen del POx es elevada ($f_{PEtOx} > 0,6$). Cuando se utilizan bloques de polifosfaceno quirales con estructura secundaria helicoidal, la auto-organización en medios acuosos viene determinada por la transmisión de



información quiral supramolecularmente desde las cadenas poliméricas hasta las nanoestructuras (“efecto quiral”) resultando en la formación de cilindros con estructura helicoidal resultante de su enrollamiento sobre su eje longitudinal

La Parte 2 de la presente Memoria de Tesis doctoral se divide en dos capítulos. En el primero de ellos (Capítulo 3) se presentan las polimerizaciones aniónicas “vivas” de distintos estirenos, 2-vinilpiridina y 4-vinilpiridina iniciadas por reactivos organolíticos en líquidos eutécticos profundos. Estas polimerizaciones transcurren con buenos rendimientos, obteniéndose polímeros con grados de polimerización de hasta 100 unidades repetidas. Además, son extensibles a la síntesis de copolímeros de bloques y aleatorios (“*random*”). Esta metodología abrió la puerta a la formación “*in-situ*” de vesículas basadas en copolímeros de bloques poliestireno-*b*-poli(2-vinilpiridina) que pudieron estabilizarse en mezclas eutécticas a concentraciones muy elevadas (170 % (w/w)). En el segundo capítulo (Capítulo 4), se extiende la química organolítica en líquidos eutécticos profundos a reactivos litiados del Grupo 15 para la formación de enlaces C-P. La adición de fosfuros de litio a cetonas y epóxidos da lugar de forma quimioselectiva a α - y β -hidroxi óxidos de fosfano con rendimientos de buenos a excelentes (62-95%).

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 polyphosphazene block copolymers bearing poly(2-oxazoline) chains, polyphosphazene-*b*- poly(2-oxazoline) (PP-*b*-POx) and *ii*) the second part (Section II) describes the development of an unprecedented living cationic polymerization of olefins initiated by organolithium reagents (R-Li), and the addition of lithium phosphides to ketones and epoxides, both in sustainable Deep Eutectic Solvents (*DES*s) as reaction media.

Section I is divided in two Chapters. Chapter 1 describes a new synthetic route to PP-*b*-POx based on 1,3-dipolar chain-chain coupling cycloaddition reactions catalyzed by Cu(I) (CuAAC). This synthetic methodology improves the yields, selectivity and efficiency of previous chain-chain couplings described for the synthesis of polyphosphazene block copolymers. The as-prepared PP-*b*-POx block copolymers are equipped with a crystalline, $[[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ (PTFEP), or chiral, $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ (PBNP), PP segments, whereas poly (2-ethyl-2-oxazoline) (PEtOx) is used as a hydrophilic and amorphous block. Importantly, the obtained PP-*b*-POx copolymers exhibited very low polydispersity indices ($D < 1,3$), which it is an indispensable condition to use these materials in self-assembly studies. Chapter 2 describes the self-assembly, in selective solvent and in thin films, of $[[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ -*b*-PEtOx_m and R-



$[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ -*b*-PEtOx_m. The use of crystalline polyphosphazene chains, $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$, lead to different nanomorphologies depending on the degree of polymerization of the POx block. Thus, geometries with a lower curvature than that of spherical object (i.e. cylinders or bilayers) are stabilized in aqueous media by using block copolymers with low values of the volume fraction of POx blocks ($f_{PEtOx} < 0.25$). On the other hand, the spherical morphology is favored by using copolymers with higher volume fractions ($f_{PEtOx} > 0.6$). When *R*- $[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ blocks, exhibiting a secondary helical secondary structure, are employed, the self-assembly in aqueous media is driven by the supramolecular transmission of chiral information from the polymer chains to the nanostructures ("chiral effect"). Thus, cylinders having a super-coiled helical structure are observed.

Section 2 is also divided in two chapters. The first one (Chapter 3) describes the living anionic polymerizations of different substituted styrene monomers, 2-vinylpyridine and 4-vinylpyridine initiated by organometallic reagents (R-Li) in deep eutectic solvents (DESs). Polymerizations proceed with high yields, leading to polymers with degrees of polymerization up to 100 repeat units. This methodology is also used prepared block and random copolymers. Importantly, these polymerization process provides a route to an "in-situ" formation of highly concentrated vesicles solution (170% (w / w) originated by the self-assembly of methylated polystyrene-*b*-poly(2-vinylpyridine) block copolymers in DESs. In the second chapter (Chapter 4), the organolithium chemistry in DES is extended to the formation of C-P bonds by using Group 15 lithiated reagents. Thus, the addition of lithium phosphides to ketones and epoxides lead to α - and β -hydroxy phosphane oxides with good to excellent yields (62-95%) and total chemoselectivity.

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

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
AcPlata	acetato de plata
AcUr	acetato de uranilo
ATRP	Polimerización por Radicales de Transferencia Atómica (de sus siglas en inglés <i>Atom Transfer Radical Polymerization</i>)
AuNP	nanopartículas de oro
AuNP-DDA	nanopartículas de oro funcionalizadas con dodecilamina
CPB	copolímero de bloques
<i>ChCl</i>	cloruro de colina
CitPlomo	citrato de plomo
CG	cromatografía de gases
CROP	Polimerización Catiónica por Apertura de Anillo (de sus siglas en inglés <i>Cationic Ring-Opening Polymerization</i>)
CuAAc	Cicloaddición Azida-Alquino Catalizada por Cobre(I) (de sus siglas en inglés <i>Copper(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition</i>)
DA	Diels-Alder
DBS	1,3:2,4-dibenciliden- <i>D</i> -dsorbitol
DC	Dicroísmo circular
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DDA	dodecilamina
DDS	dodecilsulfato de sodio
DEIL	Líquido Iónico de Bajo Eutéctico (de sus siglas en inglés <i>Deep Eutectic Ionic Liquid</i>)
DES	Líquido Eutéctico Profundo (de sus siglas en inglés <i>Deep Eutectic Solvent</i>)

DIPA	diisopropilamina
DLS	Dispersión Dinámica de Luz (de sus siglas en inglés <i>Dynamic Light Scattering</i>)
DMAc	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
Dowex	resina de intercambio iónico (marca DOWEX Marathon™ MSC)
DTS	Dispersion Technology Software
EDG	Grupo Dador de Electrones (de sus siglas en inglés <i>Electron Donating Group</i>)
Eq.	Equivalente
Et ₂ O	éter dietílico
EWG	Grupo Aceptor de Electrones (de sus siglas en inglés <i>Electron Withdrawing Group</i>)
Gli	glicerol
GPC	Cromatografía por Permeación de Gel (de sus siglas en inglés <i>Gel Permeation Chromatography</i>)
HBA	Aceptor de Enlaces de Hidrógeno (de sus siglas en inglés <i>Hydrogen Bond Acceptor</i>)
HBD	Dador de Enlaces de Hidrógeno (de sus siglas en inglés <i>Hydrogen Bond Donor</i>)
HDA	Hetero-Diels-Alder
Hex	<i>n</i> -hexano
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (de sus siglas en inglés <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HR-TEM	Microscopio Electrónico de Transmisión de Alta Resolución (de sus siglas en inglés <i>High-Resolution Transmission Electron Microscopy</i>)
IPD (<i>D</i>)	Índice de podispersidad
LAc	ácido láctico

LMM	Mezclas de Bajo Punto de Fusión (de sus siglas en inglés <i>Low Melting Mixtures</i>)
LTTM	Mezcla de Baja Temperatura de Transición (de sus siglas en inglés <i>Low Transition Temperature Mixture</i>)
MA	metacrilato
MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
MMA	metilmetacrilato
M_n	peso molecular promedio en número ⁽¹⁾
Mo	Molibdeno no poner
M_w	peso molecular promedio en peso ⁽²⁾
NADES	Disolventes Eutécticos Profundos Naturales (de sus siglas en inglés <i>Natural Deep Eutectic Solvents</i>)
Nu	Nucleófilo
OEtOx	oligo(2-etil-2-oxazolina)
OMeOx	oligo(2-metil-2-oxazolina)
OTf	trifluorometanofulfonato
AcOx	ácido oxálico
P2VP	poli(2-vinilpiridina)
P4VP	poli(4-vinilpiridina)
PABOx	poli(2-(butil-4-azida)-2-oxazolina)
P'BA	poli(<i>tert</i> -butilacrilato)
PBocABuOx	poli(2-(4-amino- <i>n</i> -butil)-2-oxazolina) protegido con el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc)
PBocMAMeOx	poli(2-(metilamino-metil)-2-oxazolina) protegido con el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc)
PBTEP	poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]
P ⁱ BuOx	poli(2- <i>iso</i> -butil-2-oxazolina)

P ⁿ BuOx	poli(2- <i>n</i> -butil-2-oxazolina)
P ^{sec} BuOx	poli(2- <i>sec</i> -butil-2-oxazolina)
PButEnOx	poli(2-(butil-3-en)-2-oxazolina)
PBzOx	poli(2-bencil-2-oxazolina)
PDCP	polidiclorofosfaceno
PDecEnOx	poli(2-(decil-9-en)-2-oxazolina)
PDMS	poli(dimetoxi)siloxano
PDPOx	poli(2-(propil-3-((1,3)-dioxalano))-2-oxazolina)
PEG	polietilenglicol
PEtHepOx	poli(2-(heptil-3-etil)-2-oxazolina)
PEtOx	poli(2-etil-2-oxazolina)
PEtOx-N ₃	poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada en un extremo final con un grupo azida
PF	polifosfaceno
PFS	poli(ferrocenildimetilsilano)
PHA	poli(3-hidroxi butirato- <i>co</i> -3-hidroxi valerato)
PHepOx	poli(2-heptil-2-oxazolina)
PHPMA	poli(<i>N</i> -(2-hidroxi propil)metacrilamida)
PLA	poli(<i>L</i> -lactida)
PMDETA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentametildietilentriamina
PMeOx	poli(2-metil-2-oxazolina)
PMeOx-N ₃	poli(2-metil-2-oxazolina) funcionalizada en un extremo final con un grupo azida
PNonOx	poli(2-nonil-2-oxazolina)
POx	polioxazolina
PP	polifosfaceno

PPenyOx	poli(2-pentil-2-oxazolina)
PPheOx	poli(2-fenil-2-oxazolina)
P ^t POx	poli(2-(<i>tert</i> -propopil)(4,5-dihidrooxazolina))
P ⁱ PrEnOx	poli(2- <i>iso</i> -propenil-2-oxazolina)
P ⁱ PrOx	poli(2- <i>iso</i> -propil-2-oxazolina)
P ^c PrOx	poli(2- <i>ciclo</i> -propil-2-oxazolina)
P ⁿ PrOx	poli(2- <i>n</i> -propil-2-oxazolina)
PPynOx	poli(2-(4-pentinil)-2-oxazolina)
PBNP	poli(2,2'-dioxi-1,1-binaftilo)fosfaceno
PS	poliestireno
PS-Li	poliestiril-litio
PVPP	polivinilpirrolidona
RAFT	Polimerización por Transferencia de Adición-Fragmentación Reversible (de sus siglas en inglés <i>Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer</i>)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROP	Polimerización por Apertura de Anillo (de sus siglas en inglés <i>Ring-Opening Polymerization</i>)
<i>rr</i>	Relación Regiosimétrica
SAXS	Dispersión de Rayos X de Ángulo Reducido (de sus siglas en inglés <i>Small-Angle X-ray Scattering</i>)
SEM	Microscopio Electrónico de Barrido (de sus siglas en inglés <i>Scanning Electron Microscopy</i>)
T	temperatura (°C)
TCB	1,2,4-triclorobenceno
TEM	Microscopio Electrónico de Transmisión (de sus siglas en inglés <i>Transmission Electron Microscopy</i>)
TfOMe	trifluorometanosulfonato de metilo

THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Fina (de sus siglas en inglés <i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
triclorofosforanimina	<i>N</i> -trimetilsilil- <i>P,P,P</i> -triclorofosforanimina
Vis-UV	Visible-Ultravioleta
VOC	Compuesto Orgánico volátil (de sus siglas en inglés <i>Volatile Organic Compound</i>)
WAXS	Dispersión de Rayos X de Ángulo Amplio (de sus siglas en inglés <i>Wide Angle X-ray Scattering</i>)
(w/v)	relación en peso/volumen
Φ	fracción en volumen

Fórmulas

(1)

$$\overline{M}_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i} \quad \overline{M}_w = \frac{\sum W_i M_i}{\sum W_i}$$

(2)

$$\overline{D}_n = \frac{\sum N_i D_i}{\sum N_i} \quad \overline{D}_w = \frac{\sum N_i D_i^2}{\sum N_i D_i}$$

ÍNDICE

PARTE I: Síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos de polioxazolina	1
Introducción General: Polifosfacenos y Polioxazolin. Generalidades	3
1. Polifosfacenos	5
1.1. Síntesis de polifosfacenos	7
1.1.1. Síntesis de polidiclorofosfaceno, $[N=PCl_2]_n$	7
1.1.1.1. Polimerización por apertura de anillo (ROP)	7
1.1.1.2. Polimerización de fosforaniminas ($R'-N=PR_3$)	10
2. Polioxazolin	14
2.1. Polimerización de 2-oxazolin por apertura de anillo (ROP)	19
2.1.1. Procesos de transferencia y terminación	21
Objetivos	25
CAPÍTULO 1. Síntesis de copolifosfacenos de bloques con segmentos de polioxazolina	29
Introducción: Síntesis de copolifosfacenos y copolioxazolin de bloques	31
1. Síntesis de copolímeros lineales de dos bloques con un bloque polifosfaceno	34
1.1. Síntesis de copolifosfacenos con ambos bloques de naturaleza fosfacénica (polifosfaceno- <i>b</i> -polifosfaceno, PP- <i>b</i> -PP)	34
1.2. Síntesis de copolímeros con un bloque fosfaceno y otro de distinta naturaleza.	39
1.2.1. Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques mediante reacciones de acoplamiento macromolecular cadena-cadena	40
1.2.2. Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques mediante macroiniciadores poliméricos	42
2. Síntesis de copolioxazolin lineales de dos bloques	44
2.1. Síntesis de copolioxazolin de bloques usando acoplamientos cadena-cadena de tipo “Click”	46
2.1.1. Síntesis de copolioxazolin mediante acoplamiento tiol-eno Diels-Alder y cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo.	47
2.1.2. Síntesis de copolioxazolin mediante acoplamiento azida-alquino 1,3-dipolares catalizados por Cu (CuAAC)	51

Discusión de resultados	59
1. Síntesis de copolifosfacenos de bloque con segmentos hidrosolubles de poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx), mediante acoplamientos cadena-cadena por cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (CuAAC).	61
1.1. Síntesis de polifosfacenos telequéricos funcionalizados en uno de sus extremos con un grupo etinilo, $-C\equiv C-H$.	63
1.1.1. Síntesis de (4-(etinil)fenil)difenil fosfano (7)	63
1.1.2. Síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno y R-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno telequéricos funcionalizados con grupos etinilo, $-C\equiv C-H$ (PBTEP- $C\equiv C-H$ (10a-c) y PBNP- $C\equiv C-H$ (11d) respectivamente)	64
1.1.2.1. Síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno funcionalizados con grupos etilnilo, $-C\equiv C-H$ (PBTEP- $C\equiv C-H$ (10a-c))	66
1.1.2.2. Síntesis de R-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno funcionalizado con un grupo etilnilo, $-C\equiv C-H$ (PRBP- $C\equiv C-H$ (11d))	70
1.2. Síntesis de poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada en uno de sus extremos con un grupo azida (PEtOx- N_3 , 12a-e)	73
1.3. Síntesis de copolímeros de bloque de fórmula general polifosfaceno- <i>b</i> -poli(2-etil-2-oxazolina) (PP- <i>b</i> -PEtOx) mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) catalizada por cobre	76
1.3.1 Síntesis del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] _n - <i>b</i> -poli(2-etil-2-oxazolina) _m , PBTEP- <i>b</i> -PEtOx, (13a-e)	76
1.3.2. Síntesis del copolímero de bloque R-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno] _n - <i>b</i> -poli(2-etil-2-oxazolina) _m , R-PBNP- <i>b</i> -PEtOx, (14a-c)	82
Conclusiones	87
CAPÍTULO 2. Auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos de polioxazolinas hidrofílicas	91
Introducción: Auto-organización de copolímeros de bloques	93
1. Auto-organización de copolifosfacenos de bloques	99
2. Auto-organización de copolioxazolinas de bloques	108
Discusión de resultados	119

1. Estudio de auto-organización de los CBPs de fórmula general poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] _n -b-poli(2-etil-2-oxazolina) _n , PTFEP _n -b-PEtOx _m (13a-d).	121
1.1. Auto-organización de PTFEP _n -b-PEtOx _m (13a-c) en películas finas	121
1.2. Auto-organización de PTFEP _n -b-PEtOx _m (13a-c) en Agua	129
1.3. Estudio de la auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] ₄₀ -b-poli(2-etil-2-oxazolina) ₂₀ , PTFEP ₄₀ -b-PEtOx ₂₀ (13d)	136
2. Estudio de auto-organización de los copolímeros de bloques quirales de fórmula general <i>R</i> -poli[(2,2'-dioxi-1,1'-binaftil)fosfaceno] _n -b-poli(2-etil-2-oxazolina) _n , <i>R</i> -PBTEP _n -b-PEtOx _m (14a-c).	146
Conclusiones	157
PARTE EXPERIMENTAL – Parte I	161
PARTE II: Polimerizaciones Aniónicas y Adiciones de Fosfuros de Litio en Disolventes Eutécticos Profundos (DESS)	203
Introducción General: Líquidos Eutécticos Profundos y su utilización en transformaciones químicas implicando reactivos organolíticos	205
1. La Química Sostenible y los Líquidos Eutécticos Profundos.	207
1.1. Química de los compuestos organometálicos de los grupos principales (R-Li o R-MgX) en Líquidos Eutécticos Profundos (DESS)	213
Objetivos	219
CAPÍTULO 3. Síntesis de homopolímeros y copolímeros al azar y de bloques en líquidos eutécticos profundos por medio de polimerizaciones aniónicas “vivas”	223
Introducción: Procesos de polimerización en líquidos eutécticos profundos	225
1. Mezclas eutécticas como medios de reacción sostenible en procesos de polimerización	227

Discusión de resultados	233
1. Polimerización aniónica de estireno y otras poliolefinas en líquidos eutécticos profundos (DES)	235
1.1. Polimerización de estireno (15b) en DES	235
1.2. Polimerización de estirenos <i>para</i> -sustituidos (16b-18b) y vinilpiridinas (19b-20b) en DES	244
1.3. Síntesis de copolímeros con disposición aleatoria (21) y de bloques (22) en DES	247
2. Estudios de auto-organización del copolímero PS- <i>b</i> -P2VP (22)	252
2.1. Proceso de metilación del copolímero 22 (22Me-I)	259
2.1.2. Estudio de auto-organización de 22Me-I en DES	261
2.1.2. Estudio de auto-organización de 22Me-I en mezclas DES/H ₂ O	263
Conclusiones	269
CAPÍTULO 4. Síntesis de α- y β-hidroxi óxidos de fosfano en líquidos eutécticos profundos (DESS)	273
Introducción: α- y β-hidroxi óxidos de fosfano	275
1. Generación de enlaces C-C	277
2. Generación de enlaces C-P	277
2.1. Generación de enlaces C-P en DES	282
Discusión de resultados	283
1. Síntesis de α -hidroxi óxidos de fosfano (25a-j)	285
2. Síntesis de β -hidroxi óxidos de fosfano (30a-d y 31d)	290
Conclusiones	293
PARTE EXPERIMENTAL – Parte II	297
CONCLUSIONES GENERALES	323
TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN	327
ANEXO I	335

PARTE I

Síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos de polioxazolina

Introducción General
Polifosfacenos y Polioxazolinás.
Generalidades

1. Polifosfacenos

Los polifosfacenos¹ son polímeros inorgánicos de fórmula general $[N=PR_2]_n$. El esqueleto principal de su unidad repetida está formado por la unión de un átomo de fósforo pentavalente y un nitrógeno trivalente (Figura 1). El átomo de fósforo forma, además, dos enlaces covalentes con grupos monovalentes R (sustituyentes laterales), por lo que el enlace formal entre el átomo de fósforo y el de nitrógeno presenta una alternancia entre doble-sencillo a lo largo de la cadena polimérica ($---P=N-P=N-P=N---$, ver Figura 1). El esqueleto inorgánico ($-P=N-$) confiere a estos polímeros una alta flexibilidad,^{1a-c} resistencia a la radiación,^{1a,b} transparencia en la región Vis-UV (Visible-ultravioleta),^{1d,e} resistencia térmica^{1a,b}, retardo de llama^{1a,b,f} y biocompatibilidad.^{1a,b,g} Además, la naturaleza de los sustituyentes R (que pueden ser orgánicos, inorgánicos u organometálicos) permite modificar todas las propiedades del polifosfaceno final, como la solubilidad, la cristalinidad, o la flexibilidad.^{1a,b,h,i} Por todo ello, los polifosfacenos son considerados polímeros muy versátiles y con un amplio rango de aplicaciones que van desde el encapsulamiento y aplicaciones biomédicas,^{1j,k} hasta su empleo como elastómeros de alto rango en membranas, lubricantes y baterías.^{1l,q}

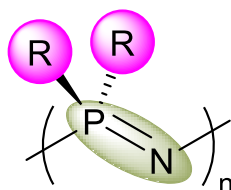


Figura 1. Estructura general de la unidad repetida $[N=PR_2]$ en un polifosfaceno.

Los primeros indicios de la existencia de compuestos formados por repetición de unidades $-N=PR_2-$ datan de 1834, cuando Liebig, Wohler y Rose obtuvieron un subproducto desconocido en la reacción de cloruro de amonio (NH_4Cl) con pentacloruro

¹ (a) Gleria, M.; De Jaeger, R. *Phosphazenes: A Worldwide Insight* Nova Science Publishers, Inc., Nueva York, **2004**. (b) Allcock, H. R. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*, Wiley, Nueva York, **2003**. (c) Allcock, H. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 147-156. (d) Bortolus, P.; Gleria, M. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **1994**, *4*, 1-29. (e) Bortolus, P.; Gleria, M. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **1994**, *4*, 95-142. (f) Allen, C. W. *J. Fire Sci.* **1993**, *11*, 320-328. (g) Lakshmi, S.; Katti, D. S.; Laurencin, C. T. *Adv. Drug Deliv.* **2003**, *55*, 467-482. (h) Potin, P.; De Jaeger, R. *Eur. Polym. J.* **1991**, *27*, 341-348. (i) Allcock, H. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 620-629. (j) Teasdale, I.; Brüggemann, O. *Polymers*, **2013**, *5*, 161-187. (k) Akram, M.; Wang, L.; Yu, H.; Amer, W. A.; Khadi, H.; Abbasi, N. M.; Chen, Y.; Zain-ul-Abdin; Saleem, M.; Tong, R. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1987-2009. (l) Meng Deng, M.; Kumbar, S. G.; Wan, Y.; Toti, U. S.; Allcock, H. R.; Laurencin, C. T. *Soft Matter* **2010**, *6*, 3119-3132. (m) Allcock, H. R.; Morozowich, N. L. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 578-590. (n) Allcock, H. R. *Soft Matter* **2012**, *8*, 7521-7532. (o) Amin, A.; Wang, L.; Wang, J.; Yu, H.; Huo, J.; Gao, J.; Xiao, A. *Desig. Mon. Polym.* **2009**, *12*, 357-375. (p) Wycisk, R.; Ballengee, J.; Pintaur, P. N. *Chapter: Polymer Membranes for fuel cells, Encyclopedia of Membrane Science and Technology*. Hoek, E. M. V.; Tarabara, V. V. (Eds), Wiley, Heidelberg, **2013**. (q) Allcock, H. R. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 1856-1862

de fósforo (PCl_5).² Este compuesto, como demostraron más tarde los estudios de Gerhard,³ Laurent⁴, Gladstone y Holmes⁵, Wichelhaus,⁶ y Stokes, era el hexaclorociclotrifosfaceno $[\text{N}=\text{PCl}_2]_3$ (**1**), un ciclo de seis miembros formado por tres unidades $-\text{N}=\text{PCl}_2-$. Posteriormente, en 1895 Stokes sintetizó por primera vez un polifosfaceno, el polidiclorofosfaceno ($[\text{N}=\text{PCl}_2]_n$ (**2**), PDCP) al calentar una mezcla de PCl_5 y NH_4Cl a 250 °C. En esta reacción, la apertura a alta temperatura (250 °C) del $[\text{N}=\text{PCl}_2]_3$ (**1**), formado “*in-situ*” durante la reacción de PCl_5 y NH_4Cl , originó un sólido de aspecto gomoso (la “*goma inorgánica*”) que desprendía cloruro de hidrógeno en contacto con la atmósfera húmeda del aire, resultando en un sólido insoluble en disolventes orgánicos. Sin embargo, en presencia de algunos de estos disolventes (benceno o cloroformo) el sólido se hinchaba formando geles, característica que posteriormente se demostraría que es coherente con la existencia de polímero entrecruzado.⁷ La insolubilidad y la inestabilidad hidrolítica de la “*goma inorgánica*” provocó un largo desinterés de la comunidad científica sobre este tipo de materiales.

No fue hasta 1965 cuando Allcock y Kugel lograron la síntesis de un polifosfaceno estable y soluble de alto peso molecular.⁸ Para ello, primeramente, obtuvieron polidiclorofosfaceno (**2**) por calentamiento de $[\text{N}=\text{PCl}_2]_3$ (**1**) a vacío. Más tarde, y bajo atmósfera protectora, lograron la sustitución de los cloros de las unidades $[\text{N}=\text{PCl}_2]$ por grupos $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, obteniendo un polifosfaceno lineal de fórmula general $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ y de alto peso molecular. El elevado grado de sustitución de los átomos de cloro alcanzado, confirió una alta estabilidad hidrolítica y elevada solubilidad en disolventes orgánicos (MeOH, THF o acetona) al polifosfaceno sintetizado, $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$. Este resultado significó el redescubrimiento de los polifosfacenos, a partir del cual se desarrolló una floreciente química con importantes contribuciones tanto en el ámbito académico como en el industrial y aplicado.

² (a) Rose, H. *Annalen* **1834**, *11*, 129-139. (b) Liebig, J. *Annalen*. **1834**, *11*, 139-150.

³ (a) Gerhard, C. *Ann. Chim. Phys.* **1846**, *18*, 188. (b) Gerhard, C. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1846**, *22*, 858.

⁴ Laurent, A. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1850**, *31*, 349-356.

⁵ (a) Gladstone, J. H.; Holmes, J. D. *Ann. Chim. Phys.* **1864**, *3*, 465. (b) Gladstone, J. H.; Holmes, J. D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1865**, *3*, 113.

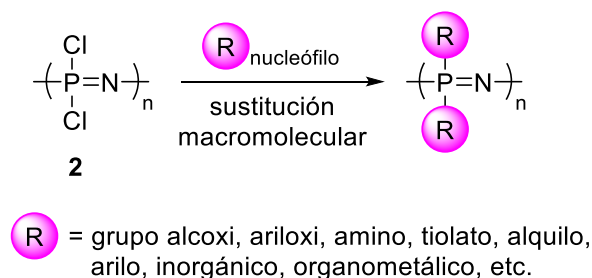
⁶ Wichelhaus, H. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1870**, *3*, 163-166.

⁷ (a) Stokes, H. N. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1895**, *28*, 437-439. (b) Stokes, H. N. *Amer. Chem. J.* **1895**, *17*, 275-290. (c) Stokes, H. N. *Amer. Chem. J.* **1897**, *19*, 782-796. (d) Stokes, H. N. *Amer. Chem. J.* **1896**, *18*, 629-663. (e) Stokes, H. N. *Amer. Chem. J.* **1896**, *18*, 780-789.

⁸ Allcock, H. R. Kugel, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4216-4217.

1.1. Síntesis de polifosfacenos

En la actualidad, la bibliografía científica recoge más de 700 tipos distintos de polifosfacenos^{1a} y un porcentaje muy alto de los mismos se sintetiza a partir de polidiclorofosfaceno ($[N=PCl_2]_n$, **2**), mediante reacciones de sustitución nucleófila macromolecular de los átomos de cloro (Esquema 1). El enlace P(V)–Cl de la cadena polimérica se encuentra muy polarizado, lo que permite por una parte una sustitución muy eficiente y por otra el empleo de una gran variedad de nucleófilos distintos. La síntesis de polímeros por medio de reacciones directas de sustitución macromolecular llevadas a cabo a partir de un precursor macromolecular reactivo, no son abundantes, siendo quizá el caso de los polifosfacenos el más representativo y, por lo tanto, uno de los más singulares.



Esquema 1. Reacción de sustitución nucleófila macromolecular de los átomos de cloro en el polidiclorofosfaceno (**2**).

En este apartado, y quedando patente el rol preponderante que ocupa el $[N=PCl_2]_n$ (**2**) en la química de los polifosfacenos, se describirán las distintas rutas más relevantes que permiten su síntesis.

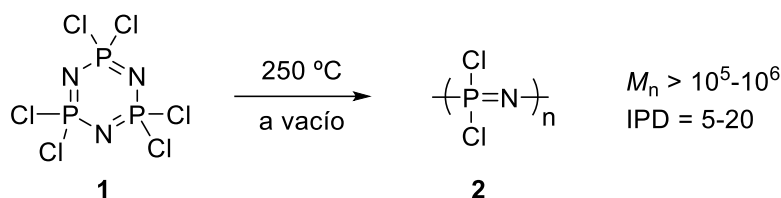
1.1.1. Síntesis de polidiclorofosfaceno, $[N=PCl_2]_n$ (**2**)

Los métodos que existen en la actualidad para preparar $[N=PCl_2]_n$ (**2**) pueden agruparse en dos grandes familias: *i*) las polimerizaciones por apertura de anillo (ROP) y *ii*) las polimerizaciones a partir de fosforaniminas o iminofosforanos ($R'-N=PR_3$).

1.1.1.1. Polimerización por apertura de anillo (ROP)

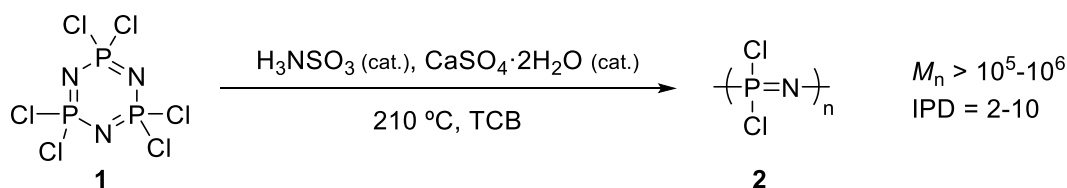
La primera síntesis de $[N=PCl_2]_n$ (**2**) de alto peso molecular fue descrita, y anteriormente explicada, por Allcock y Kugel.⁸ En ella se llevó a cabo la apertura térmica

(250 °C) del hexaclorociclotrifosfaceno ($[N=PCl_2]_3$, **1**) en un tubo de presión a vacío (Esquema 2). Este método permite obtener, tras la sustitución macromolecular, polifosfacenos de alto peso molecular ($M_n > 10^5$) con una elevada polidispersidad (IPD \approx 5-20) y bajos rendimientos (12 -30 %) debido a los procesos de entrecruzamiento.⁹



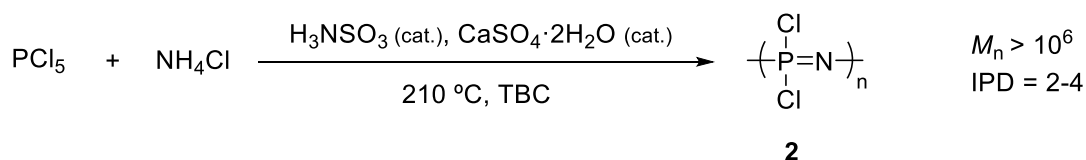
Esquema 2. Primera síntesis descrita para la obtención de polidiclorofosfaceno (**2**) mediante apertura térmica del hexaclorociclotrifosfaceno (**1**).

Posteriormente, Magill y colaboradores describieron la apertura térmica (210 °C) de ($[N=PCl_2]_3$, **1**) en disolución usando 1,2,4-triclorobenceno (TCB) como disolvente y una mezcla de $H_3NSO_3/CuSO_4 \cdot 2H_2O$ como promotor de la ROP (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Apertura térmica de $[N=PCl_2]_3$ (**1**) para la obtención de polidiclorofosfaceno (**2**).

En el año 2003, nuestro grupo de investigación desarrolló una síntesis de $[N=PCl_2]_n$ (**2**) de alto peso molecular a partir de PCl_5 y NH_4Cl en presencia de los promotores empelados anteriormente por Magill (Esquema 4).¹¹



Esquema 4. Síntesis de polidiclorofosfaceno (**2**) a partir de PCl_5 y NH_4Cl .

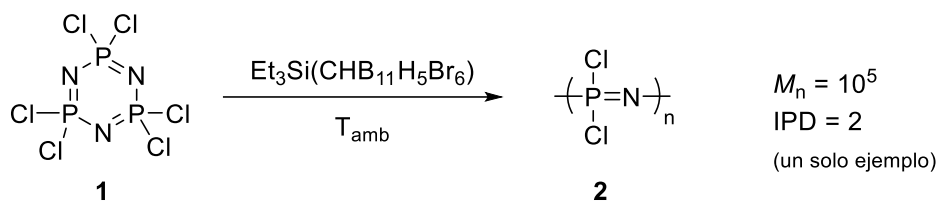
⁹ (a) Allcock, H. R.; Kugel, R. L.; Valan, K. J. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1709-1715. (b) Allcock, H. R.; Kugel, R. L. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1716-1718.

¹⁰ Mujumdar, A. N.; Young, S. G.; Merker, R. L.; Magill, J. H. *Macromolecules*, **1990**, *23*, 14-21.

¹¹ Carriedo, G. A.; García Alonso, F. J.; Gómez-Elipse, P.; Fidalgo, J. I.; García Álvarez, J. L.; Presa-Soto, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3833-3836.

Ambas metodologías (Esquemas 3 y 4) permiten obtener $[N=PCl_2]_n$ (**2**) con mayores rendimientos (ca. 50 %) y distribuciones más estrechas de pesos moleculares (índice de polidispersidad, IPD ~ 2) que los obtenidos en la ROP de Allcock y Kugel.

En 2008, se publicó la ROP del ciclo $[N=PCl_2]_3$ (**1**) a temperatura ambiente catalizada por trialquilsililcarboranos, que actúan como ácidos de Lewis muy fuertes coordinándose al N del hexaclorociclotrifosfaceno y favoreciendo su apertura (Esquema 5).¹² Esta metodología permite obtener $[N=PCl_2]_n$ (**2**) con índices de polidispersidad semejantes a los métodos en disolución (IPD ≈ 2), pero no proporciona un control sobre los pesos moleculares de las cadenas poliméricas cuando se modifica la relación monómero/iniciador.

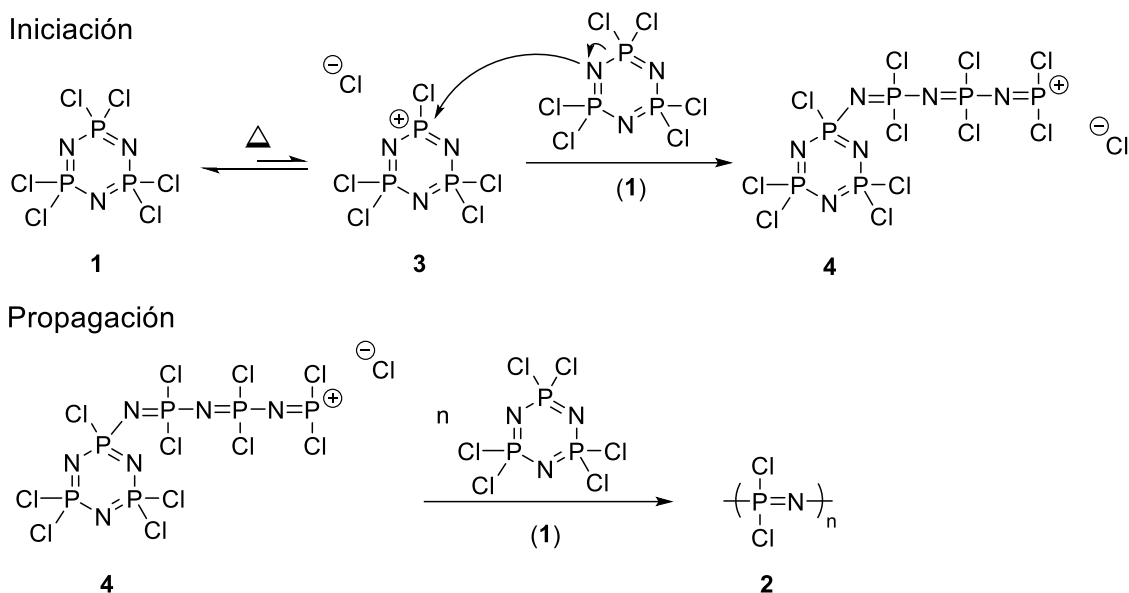


Esquema 5. Síntesis de polidiclorofosfaceno (**7**) mediante apertura de $[N=PCl_2]_3$ (**6**) a $T = 20$ °C.

El mecanismo propuesto para la ROP de $[N=PCl_2]_3$ (**1**) se describe en el Esquema 6. La reacción transcurre a través de especies catiónicas de P(V) trivalentes muy inestables (**3**). Recientemente, el grupo de Bertrand aisló y caracterizó por difracción de Rayos-X de monocristal especies de P(V) trivalentes análogas a las propuestas en el mecanismo de la ROP,¹³ lo que, sin duda, significó un paso adelante en la confirmación del mecanismo propuesto para esta polimerización.

¹² Zhang, Y.; Huynh, K.; Manners, I.; Reed, C. A. *Chem. Commun.* **2008**, 494-496.

¹³ Dielman, F.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14071-14073.



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la ROP de $[N=PCl_2]_3$ (**1**).

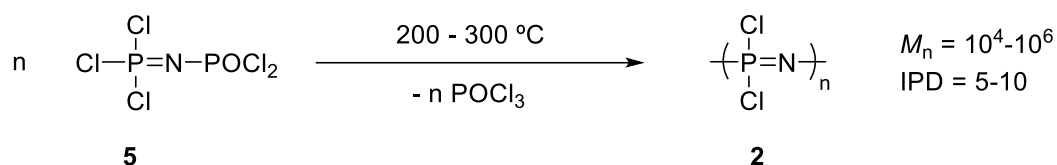
1.1.1.2. Polimerización de fosforaniminas ($R'-N=PR_3$)

Las fosforaniminas son especies moleculares de fórmula general $R'-N=PR_3$, también conocidas como iminofosforanos, fosfacenos, fosfiniminas o iminofosfinas. Adquirieron gran importancia en el campo de los polifosfacenos al ser precursores adecuados para la preparación de poli(alquil/aril)fosfacenos.¹⁴ A continuación, se describirán los distintos métodos de síntesis de $[N=PCl_2]_n$ (**2**) a partir de las fosforaniminas.

De Jaeger y colaboradores describieron la policondensación térmica ($> 200\text{ }^\circ\text{C}$) de *N*-fosforilfosforanimina, $Cl_3P=NP(O)Cl_2$ (**5**), para obtener polidiclorofosfaceno (**2**) de alto peso molecular, eliminándose en el proceso una molécula de cloruro de fosforilo (Esquema 7).¹⁵ Usando esta metodología, se obtiene $[N=PCl_2]_n$ (**2**) de alto peso molecular con buenos rendimientos ($> 70\%$), pero distribuciones de pesos moleculares anchas (IPD > 5).

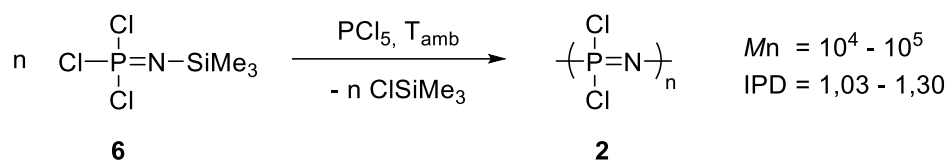
¹⁴ Neilson, R. H.; Wisian-Neilson, R. H.; Wisian-Neilson, P. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 541-562.

¹⁵ (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.



Esquema 7. Síntesis de $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$ (**2**) mediante policondensación térmica de *N*-fosforilfosforanimina, $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}(\text{O})\text{Cl}_2$ (**5**).

En 1995, los grupos de Manners y Allcock publicaron la síntesis de $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$ (**2**) mediante la polimerización controlada “viva”, a temperatura ambiente, de *N*-sililfosforanimina $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**) en presencia de PCl_5 (Esquema 8). Esta polimerización permite obtener $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$ (**2**) con alto control sobre el peso molecular (controlado por la relación $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**)/ PCl_5) y bajos índices de polidispersidad ($\text{IPD} < 1,3$).¹⁶



Esquema 8. Síntesis de $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$ (**2**) mediante polimerización controlada “viva” de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**).

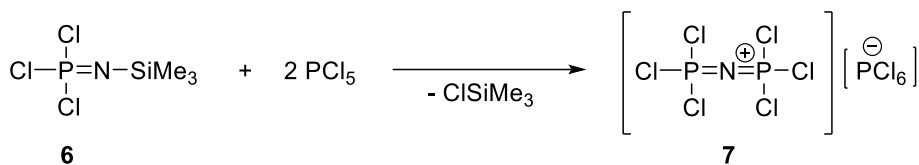
El mecanismo propuesto para esta polimerización se detalla en el Esquema 9. La especie iniciadora, $[\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_3][\text{PCl}_6]$ (**7**), se origina por reacción de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**) y PCl_5 . La subsecuente adición secuencial de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**) sobre el iniciador (**7**) da lugar al crecimiento (propagación) de la cadena polimérica, desprendiéndose en el proceso $\text{Cl}-\text{SiMe}_3$. La polimerización de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**) se considera “viva”¹⁷ ya que sigue una cinética de pseudo-primer orden respecto a la concentración del monómero, el aumento del peso molecular es proporcional a la conversión, la distribución de pesos moleculares se ajusta a una distribución de Poisson, y el polímero permanece activo frente a la adición de más monómero al menos 24 horas tras la consumición total del

¹⁶ Honeyman, C. H.; Manners, I.; Monrresse, C. T.; Allcock, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7035-7036.

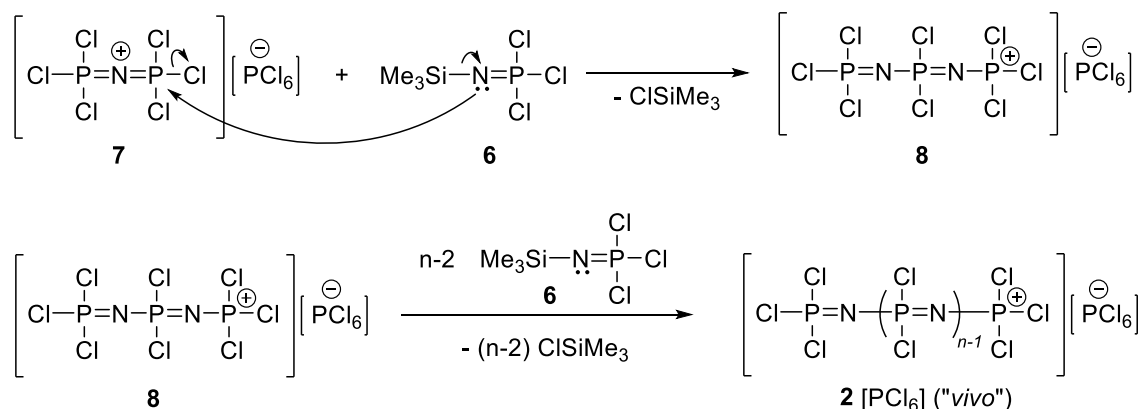
¹⁷ (a) Szwarc, M. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1998**, *36*, IX-XV. (b) Szwarc, M. *Adv. Polym. Sci.* **1983**, *49*, 1-117. (c) Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1993**, *31*, 995-999.

monómero.¹⁸ La polimerización de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**) en presencia de PCl_5 se puede llevar a cabo tanto en distintos disolventes orgánicos comunes (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , tolueno) como en ausencia de disolvente.¹⁹

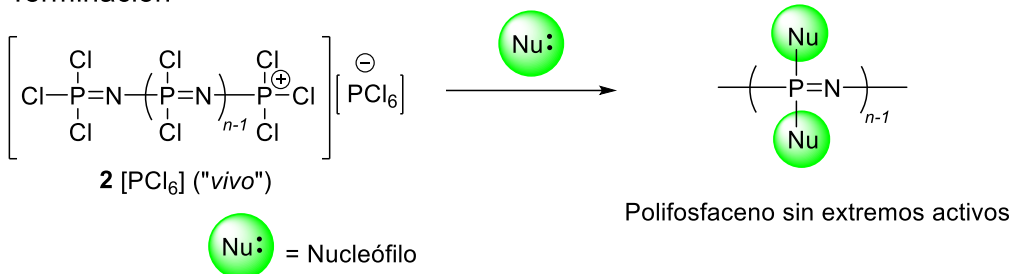
Iniciación



Propagación



Terminación

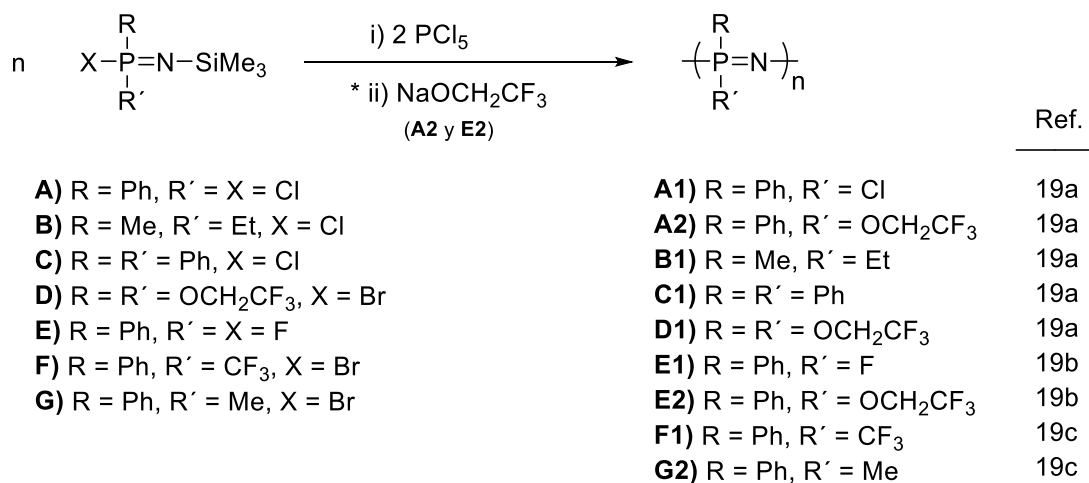


Esquema 9. Mecanismo propuesto para la síntesis de $[\text{N}=\text{PCl}_2]_n$ (**7**) mediante polimerización controlada “viva” de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**6**).

¹⁸ (a) 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. (b) Allcock, H. R.; Reeves, S. D.; de Denus, C. R.; Crane, C. A. *Macromolecules* **2001**, *34*, 748-754.

¹⁹ (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.

Además, esta polimerización no solo permite la síntesis de $[N=PCl_2]_n$ (**7**), sino que se generalizó para un amplio rango de *N*-(trimetilsilil)fosforaniminas dotadas de distintos sustituyentes sobre el átomo de fósforo (Esquema 10).²⁰



Esquema 10. Polimerización catiónica “viva” de distintas *N*-sililfosforaniminas iniciada por PCl₅.

²⁰ (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.

2. Polioxazolinias

Las oxazolinias (o dihidro-oxazoles) son heterociclos insaturados de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno. Dependiendo de la posición en la que se encuentre el doble enlace se distinguen 3 tipos de oxazolinias (Figura 2), siendo las 2-oxazolinias (4,5-dihidro-2-oxazoles) las más reconocidas.

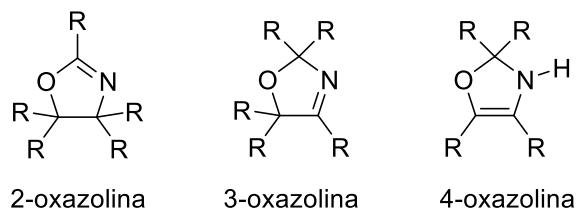


Figura 2. Tipos de oxazolinias en función de la localización del doble enlace.

La primera síntesis de una 2-oxazolinina data de 1884,²¹ aunque no fue hasta 5 años después cuando Gabriel determinó su estructura (ciclo de 5 miembros con un átomo de N y un átomo de O conectado a través de un átomo de C que presenta hibridación sp^2).²² Sin embargo, fue a finales de la década de 1930 cuando se identificó la primera oxazolinina de origen natural.²³ La química de las 2-oxazolinias, que también se consideran una subclase de iminas, ha sido bien revisada a largo de los años. Así, los primeros trabajos sobre su química ya fueron convenientemente revisados en 1945 en *Chemical Reviews*.²⁴ Aunque en sus primeros años la investigación sobre estos heterociclos se centró en el desarrollo de metodologías sintéticas eficientes que permitieran su preparación,²⁵ muy pronto el foco de la investigación viró hacia los procesos de polimerización que experimentaban las 2-oxazolinias no sustituidas en el carbono 4 del anillo.²⁶ El gran interés despertado por los polímeros derivados de la apertura de 2-oxazolinias, las poli(2-oxazolinina)s (a partir de ahora polioxazolinias o POx), radica en su, generalmente alta,

²¹ Andreasch, R., *Monatsh. Chem.*, **1884**, 5, 33-46.

²² Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1889**, 22, 1139-1154.

²³ Dobson, G.; Christie, W. W., *Trends Anal. Chem.*, **1996**, 15, 130-137.

²⁴ Wiley, R. H.; Bennett, Jr. L. L., *Chem. Rev.*, **1949**, 44, 447-476.

²⁵ Frump, J. A., *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 483-505.

²⁶ (a) Tomalia, D. A.; Sheetz, D. P., *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.*, **1966**, 4, 2253-2265. (b) Culbertson, B. M., *Prog. Polym. Sci.*, **2002**, 27, 579-626. (c) Aoi, K.; Okada, M., *Prog. Polym. Sci.*, **1996**, 21, 151-208. (d) Kobayashi, S., *Prog. Polym. Sci.*, **1990**, 15, 751-823.

solubilidad en agua.²⁷ Además de su utilización en la síntesis de polímeros, las 2-oxazolininas se han empleado ampliamente como grupos protectores en química sintética,²⁸ como grupos orto-directores en reacciones de metalación (*Directed ortho-Metallation*),²⁹ como ligandos en química de coordinación³⁰ y en particular, como ligandos quirales en catálisis enantioselectiva.³¹

En el contexto de la Tesis Doctoral, la presente introducción describirá los aspectos más relevantes de la química de las polioxazolininas. La primera síntesis de estos polímeros a partir de 2-oxazolininas (Esquema 11) fue descrita en 1966 por cuatro grupos de investigación distintos.^{26a, 32} La estructura de tipo poliamida de estas macromoléculas se asemeja a la de los poli(amino ácidos), y es por ello que en la bibliografía se considera a las polioxazolininas como pseudo-polipéptidos (Esquema 11).³³ Además, la presencia de grupos amida terciaria en la cadena principal, difícilmente hidrolizable por los sistemas enzimáticos, les proporciona una mayor estabilidad química en entornos biológicos que la encontrada para los propios polipéptidos, presentando sin embargo una biocompatibilidad similar.³⁴

²⁷ Chiu, T. T.; Thill, B. P.; Fairchok, W. J. in: J. E. Glass, (Ed.), *Water-Soluble Polymers: Beauty with Performance*, Advances in Chemistry Series #213, ACS Pub., Washington, **1986**, Ch. 23, pp. 425–433.

²⁸ (a) Hopkins, C. Y., *Can. J. Res. B: Chem. Sci.*, **1938**, *16B*, 341-344. (b) Hider, R. C.; Kong, X., *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 637-657. (c) Jin, Z., *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, *26*, 382-445. (d) Bertram, A.; Pattenden, G., *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, *24*, 18-30. (e) Hamada, Y.; Shioiri, T., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4441-4482.

²⁹ (a) Scott, A., *Aust. J. Chem.*, **2003**, *56*, 953-953. (b) Gschwend, H. W.; Hamden, A., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2008-2009. (c) Gossage, R. A., *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 8755–8759. (d) Meyers, A. I.; Mihelich, E. D., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3158-3159. (e) Wehman, E.; van Koten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Rotteveel, M. A.; Stam, C. H., *Organometallics*, **1988**, *7*, 1477-1485. (f) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 10-11. (g) Green, L.; Chauder, B.; Snieckus, V., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 1453-1468.

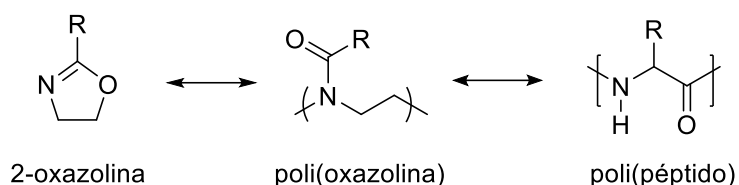
³⁰ (a) Gomez, M.; Muller, G.; Rocamura, M., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *769*, 193–195. (b) Baerlocher, F. J.; Bucur, R.; Decken, A.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jackson, S. M.; Jolly, L.; Wheaton, S. L.; Wylie, R. S., *Aust. J. Chem.*, **2010**, *63*, 47-55.

³¹ (a) Seyden-Penne, J., *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Toronto, **1995**. (b) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4151-4202. (c) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2505-2550.

³² (a) Seeliger, W.; Aufderhaar, E.; Diepers, W.; Feinauer, R.; Nehring, R.; Their, W.; Hellmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 875-888. (b) Kayiga, T.; Narisawa, S.; Maeda, T.; Fukui, K. *Polym Lett.* **1966**, *4*, 441-445. (c) Bassiri, T. G.; Levy, A.; Litt, M. H. *Polym. Lett.* **1967**, *5*, 871-879.

³³ (a) Aoi, K.; Suzuki, H.; Okada, M. *Macromolecules* **1992**, *25*, 7073-7075. (b) Hoogenboom, R.; Schlaad, H. *Polymers*, **2011**, *3*, 467-488. (c) Schlaad, H.; Diehl, C.; Gress, A.; Meyer, M.; Demirel, A. L.; Nur, Y.; Bertin, A. *Macromol. Rapid. Commun.* **2010**, *31*, 511-525. (d) Atmani, A.; El Hallaoui, A.; El Hajji, S.; Roumestant, M. L.; Viallefont, Ph. *Synth. Commun.* **1991**, *22*, 2383-2390. (e) Hoogenboom, R.; Schallad, H. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 24-40. (f) Konradi, R.; Pidhatika, B.; Mühlebach, A.; Textor, M. *Langmuir* **2008**, *24*, 613-616.

³⁴ De La Rosa, V. R.; Bouten, P. J. M.; Hoogenboom, R., *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2669–2673.



Esquema 11. Polimerización de 2-oxazolininas, así como la analogía estructural con poli(amino ácidos)s.

En general, se puede afirmar sin el menor género de dudas que, actualmente, y dado el grado de desarrollo de la química de las POx estos polímeros presentan una alternativa competitiva y real de otros polímeros hidrófilos y biocompatibles históricamente más empleados en usos biomédicos como pueden ser el polietilenglicol (PEG), la polivinilpirrolidona (PVPP) o el poli(*N*-(2-hidroxiopropil)metacrilamida) (PHPMA).³⁵ Además de excelentes propiedades biológicas, las POx son químicamente muy versátiles, lo que permite la síntesis de polímeros y copolímeros diseñados con propiedades prácticamente “*a la carta*”. Desde este punto de vista, las propiedades de las POx vienen controladas por la presencia de los grupos laterales R, existiendo en la actualidad una extensa variedad de POx diferentes, y por lo tanto adaptadas a distintas funciones, según la naturaleza que presenten dichos grupos R (Figura 3).³⁶

³⁵ Sedlacek, O.; Monnery, B. D.; Filippov, S. K.; Hoogenboom, R.; Hruby, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1648–1662

³⁶ Rossegger, E.; Schenk, V.; Wiesbrock, F. *Polymers* **2013**, *5*, 956-1011.

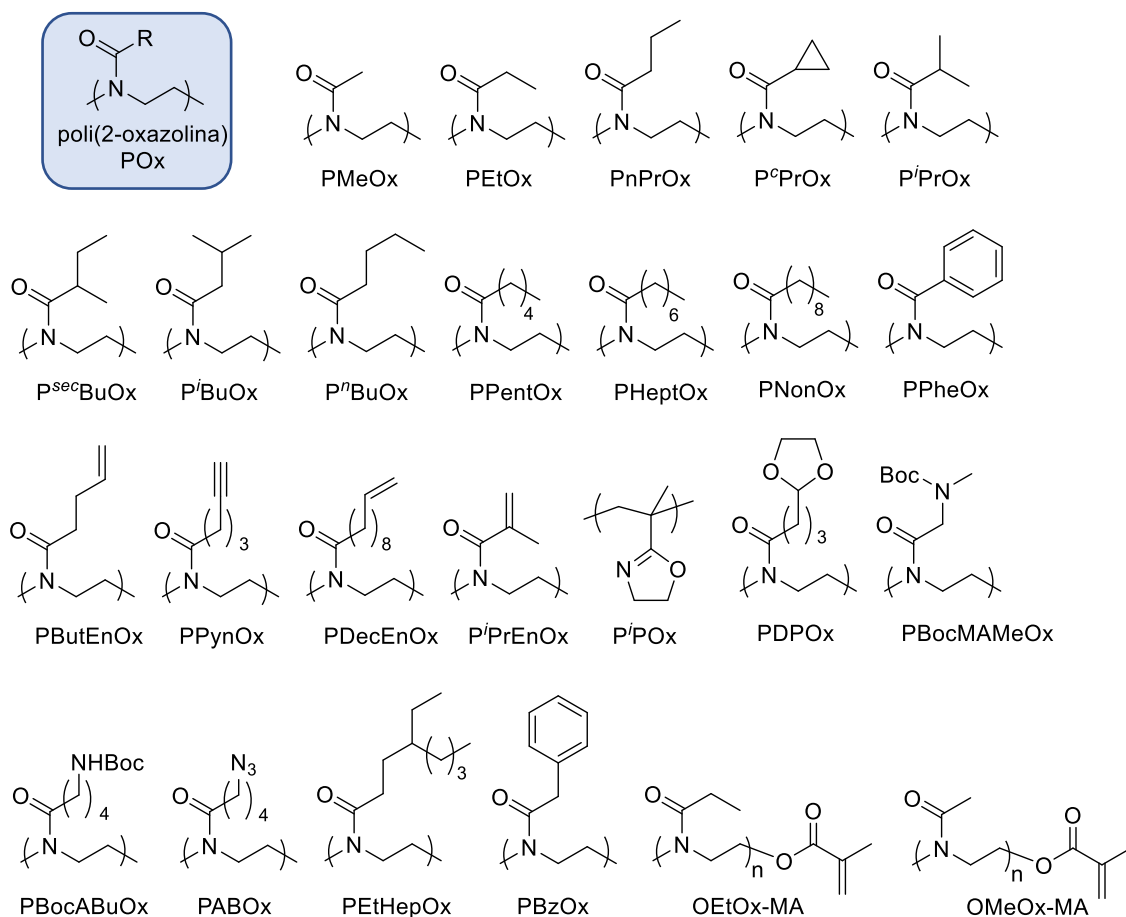


Figura 3. Diferentes POx obtenidas a partir de la apertura de 2-oxazolinás.

Cabe destacar, que el interés despertado en la química de las POx no solo ha ocurrido en el campo de la investigación académica sino también en el entorno de la industria química. De hecho, en la actualidad existen compañías (entre las que destaca Serina Therapeutics) que están desarrollando nuevos candidatos farmacéuticos utilizando poli(2-oxazolinás) para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, distintos tipos de cáncer y otros trastornos metabólicos.³⁷

Se puede considerar que la expansión, desde el punto de vista científico, del campo de acción de las POx creció exponencialmente a principios del presente siglo. Es más, durante el espacio de tiempo que transcurrió desde la primera síntesis de estas macromoléculas (1966) hasta comienzos del siglo XXI solo unos pocos miembros de la familia de las polioxazolinás han sido objeto de algún tipo de interés por parte de la

³⁷ (a) www.serinatherapeutics.com (b) Moreadith, R. W.; Viegas, T. X.; Bentley, M. D.; Harris, J. M.; Fang, Z.; Yoon, K.; Dizman, B.; Weimer, R.; Rae, B. P.; Li, X.; Rader, C.; Standaert, D.; Olanow, W. *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 524-552.

comunidad científica. En este aspecto, y durante casi cuatro décadas, la química de estos polímeros se centró, casi exclusivamente, en la poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx) debido, principalmente, a su naturaleza anfifílica.³⁸ De hecho, el interés en la PEtOx se basa en su solubilidad en medios acuosos, lo que la convierte en un sustituto eficaz del polietilenglicol (PEG), posiblemente el polímero anfifílico más extensamente usado y estudiado en aplicaciones biomédicas, tanto desde el punto de vista aplicado como académico. De hecho, el PEG presenta algunos inconvenientes³⁹ que la PEtOx consigue superar como son: *i*) la respuesta inmune y *ii*) la biodegradabilidad. Así, y aunque en general el PEG no despertaba una respuesta inmunológica en organismos vivos, recientemente se han descrito varios casos contra el PEG cuando este se administra de forma intravenosa.⁴⁰ Por otra parte, el cuerpo humano no puede degradar de forma eficiente el PEG, esto quiere decir que, si no excreta por los riñones, existe riesgo de acumulación en el organismo, lo que puede provocar efectos secundarios toxicológicos. Ambos problemas se pueden solucionar con el empleo de PEtOx, que aún tanto una alta biodegradabilidad por parte del organismo humano y una (hasta ahora) nula respuesta inmune. Una descripción comparativa de las distintas ventajas y desventajas de PEtOx respecto al PEG se encuentra recogida en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre las propiedades del PEG y las PEtOx.

PEG	PEtOx
<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de polimerización difícil • Forma peróxidos (necesario antioxidante) • Estable a T^a 20 °C • Contenidos de impurezas R-OH de 2-6% • Muy viscoso en disolución acuosa • Capacidad baja de encapsulamientos de fármacos • Puede acumularse en algunos órganos y tejidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de sintetizar • No forma peróxidos • Estable a temperatura ambiente y en agua • Sin impurezas R-OH • Baja viscosidad en disolución acuosa • Carga elevada de ncapsulamientos de fármacos • Se elimina fácilmente del cuerpo y no se acumula en órganos y tejidos

³⁸ Lorson, T.; Lübtow, M. M.; Wegener, E.; Haider, M. S.; Borova, S.; Nahm, D.; Jordan, R.; Sokolski-Papkov, M.; Kabanov, A. V.; Luxenhofer, R. *Biomaterials* **2018**, *178*, 204-280.

³⁹ Knop, K.; Hoogenboom, R.; Fischer, D.; Schubert, U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6288-6308.

⁴⁰ Dams, E. T. M.; Laverman, P.; Oyen, W. J. G.; Storm, G.; Scherphof, G. L.; van der Meer, J. W. M.; Corstens, F. H. M.; Boerman, O. C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *292*, 1071 – 1079.

2.1. Polimerización de 2-oxazolininas por apertura de anillo (ROP)

Desde que la primera polimerización controlada “viva” fuera descrita por Szwarc en 1956,⁴¹ este tipo de polimerizaciones ha experimentado un enorme interés, desarrollándose distintos mecanismos de polimerización (aniónicas,⁴² catiónicas⁴³ y radicalarias⁴⁴) y aplicándose a una enorme variedad de monómeros. Entre ellas, y como se ha descrito anteriormente, en 1966 (10 años después de la publicación de Szwarc) se describió la polimerización “viva” por apertura de anillo (ROP)⁴⁵ de 2-oxazolininas.¹⁻⁴

La ROP de las 2-oxazolininas puede iniciarse con; *i*) ácidos de Lewis (BF₃, AlCl₃); *ii*) ácidos próticos fuertes (HClO₄, HBr, H₂SO₄); *iii*) sales de oxazolinio;⁴⁶ *iv*) ácidos de Bronsted fuertes⁴⁷ y de forma más general por medio de *v*) electrófilos carbonados de fórmula general R-X donde, generalmente, X = Cl, Br, I, *p*-toluensulfonato (OT) y trifluorometanofulonato (OTf). La polimerización se puede llevar a cabo en medios de reacción relativamente polares como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) o en ausencia de disolvente, pero el disolvente más comúnmente utilizado para estas polimerizaciones es el acetonitrilo (CH₃CN). El agente de terminación ha de ser una especie nucleofílica que posea una mayor capacidad de donación de electrones que la que presenta el monómero (es decir, la 2-oxazolinina). Los nucleófilos más comúnmente usados como agentes de terminación son el agua, alcoholes o aminas secundarias, como la piperidina. La elección del iniciador y del agente de terminación determinará, por tanto, la funcionalización de los extremos de cadena polimérica. Dependiendo de la capacidad nucleofílica del contra-anión generado en la etapa de iniciación (ver Esquema 12 y 13), se describen dos posibles mecanismos;^{26c,48} *i*) mecanismo catiónico por ataque del monómero (ver Esquema 12) y *ii*) mecanismo catiónico por ataque del contra-anión (Esquema 13). En el caso de mecanismo de ROP por ataque del monómero, una especie electrófila inicia la reacción generando un catión 2-oxazolinio que será el responsable de la propagación de la cadena polimérica. La propagación se produce por ataque

⁴¹ Szwarc, M. *Nature*, **1956**, *178*, 1168-1169.

⁴² Baskaran, D.; Müllerm A. H. E. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 173-219.

⁴³ Goethals, E. J.; Prez, F. D. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 220-246.

⁴⁴ (a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921-2990. (b) Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661-3688. (c) Nicolas, J.; Guillaneuf, Y.; Lefay, C.; Bertin, D.; Gimes, D.; Charleux, B. *Porg. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 63-235.

⁴⁵ Penczek, S.; Cypryk, M.; Duda, A.; Kubisa, P.; Stomkowski, S. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 247-282.

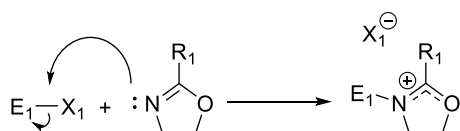
⁴⁶ Kobayashi, S. *Polymerization of Oxazolines*; Elsevier B.V., **2012**; Vol. 4, pp. 397-426.

⁴⁷ Rudolph, T.; Kempe, K.; Crotty, S.; Paulus, R. M.; Schubert, U. S.; Krossing, I.; Schacher, F. H. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 495-505.

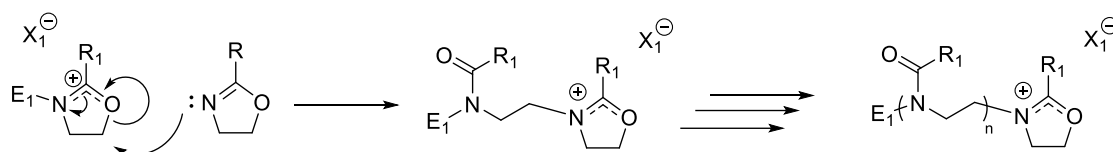
⁴⁸ Aoi, K.; Miyamoto, M.; Chujo, Y.; Saegusa, T. *Macromol. Symp.* **2002**, *183*, 53-64.

nucleofílico de un monómero de 2-oxazolina sobre el iniciador catiónico, resultando en una apertura del ciclo y en la subsecuente generación de un nuevo catión 2-oxazolinio en el extremo de la cadena polimérica en crecimiento. Las adiciones sucesivas del monómero sobre el extremo activo de la cadena polimérica provocan el crecimiento secuencial de la misma. La terminación tiene lugar mediante la adición nucleofílica.

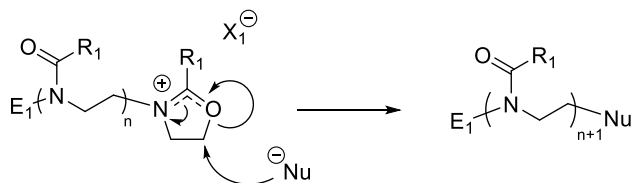
Iniciación



Propagación

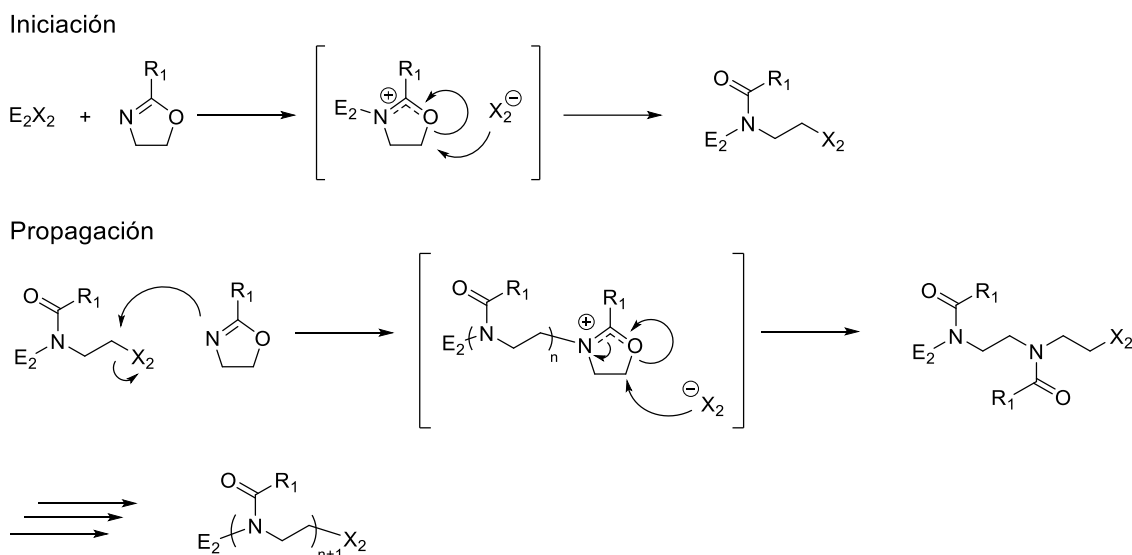


Terminación



Esquema 12. Mecanismo ROP catiónico de 2-oxazolininas.

Sin embargo, cuando el iniciador genera un contra-anión con carácter nucleófilo, la polimerización procede por ataque del mismo a cationes 2-oxazolinio tal y como se describe en el Esquema 13. En este caso, el anillo de 2-oxazolinio generado en la iniciación, es eventualmente abierto por el contra-anión generado que, en este caso, tiene una nucleofilia más elevada que el propio monómero (2-oxazolina). Las etapas de propagación y terminación son similares a las descritas para el mecanismo anterior. Por último, cabe destacar que cuando la nucleofilia del monómero y del contra-anión del iniciador son comparables, ambos mecanismos pueden coexistir.



Esquema 13. Mecanismo ROP covalente para la síntesis de polioxazolininas.

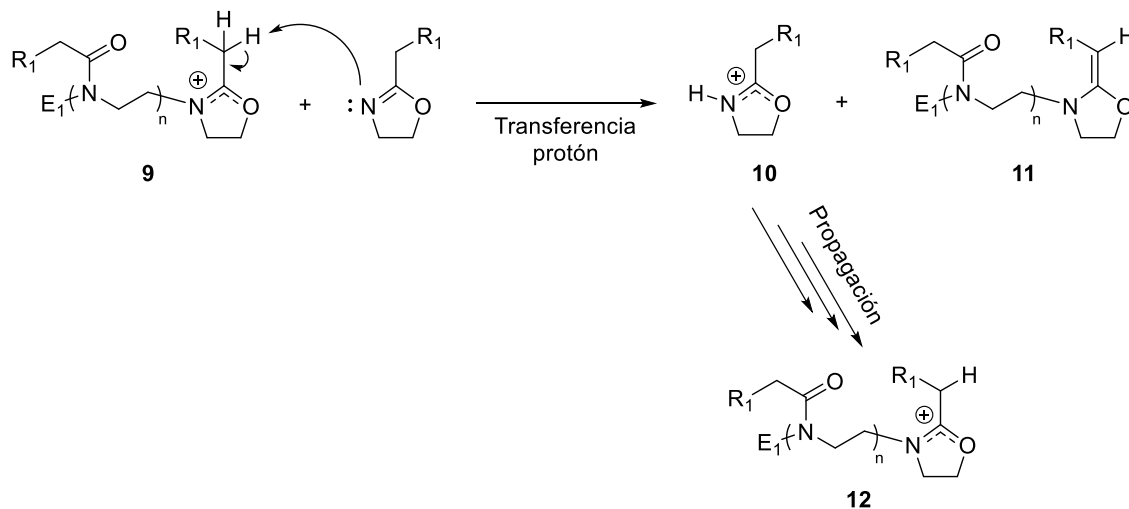
Los iniciadores más utilizados actualmente, *p*-toluenosulfonato de metilo (MeOTs) y el metil trifluorometanosulfonato (MeOTf), siguen, casi en exclusiva, un mecanismo catiónico por ataque del monómero debido a la baja nucleofilia que presentan los contra-aniones tosilato y triflato, generados respectivamente.

2.1.1. Procesos de transferencia y terminación

Idealmente, la ROP de las 2-oxazolininas se puede controlar de forma eficiente. Aunque es, sin embargo, importante describir algunos de los procesos secundarios más importantes que pueden causar la terminación de la polimerización. De entre todos ellos destaca la reacción de transferencia de los centros activos de propagación que tiene lugar desde uno de los extremos de la cadena polimérica en crecimiento al monómero (proceso de “*Transferencia de Cadena*”). Este proceso tiene lugar por abstracción de un protón del grupo 2-oxazolinio, que se encuentra en un extremo de la cadena en crecimiento, por parte del átomo de nitrógeno de un monómero (nótese que para que este proceso tenga lugar la 2-oxazolinina de partida debe poseer hidrógenos en el C β a los átomos de N y O del ciclo. Ver Esquema 14).⁴⁹ En consecuencia, se formará un catión 2-oxazolinio “activado” y un

⁴⁹ Litt, M.; Levy, A.; Herz, J.; Allied, L. *J. Macromol. Sci. Part A - Chem.* **1975**, 9, 703–727.

polímero cuyo grupo terminal no es activo frente al monómero (cadena polimérica “desactivada”).



Esquema 14. Proceso secundario de transferencia de cadena en la polimerización de polioxazolinas.

Este mecanismo de transferencia de cadena fue descrito en 1975 por el grupo de Litt.⁴⁹ Como se deduce del mecanismo presentado en el Esquema 4, se observa una mayor transferencia de cadena para aquellas 2-oxazolinas con grupos metileno activados como 2-bencilo o 2-acetoximetilo, mientras que para monómeros como 2-isobutil-2-oxazolina, donde el grupo -metileno está protegido, la transferencia de cadena no se observa (Figura 4). También se exhibe una mayor transferencia de cadena en la síntesis de PMeOx que en la polimerización de otras 2-alkil-2-oxazolinas.

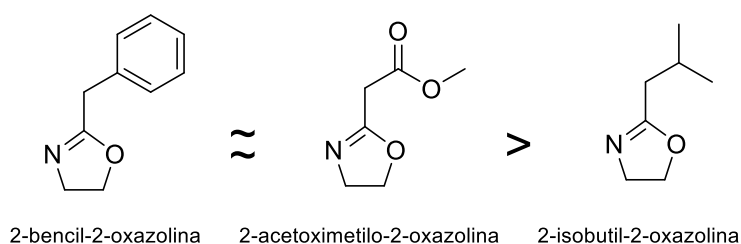
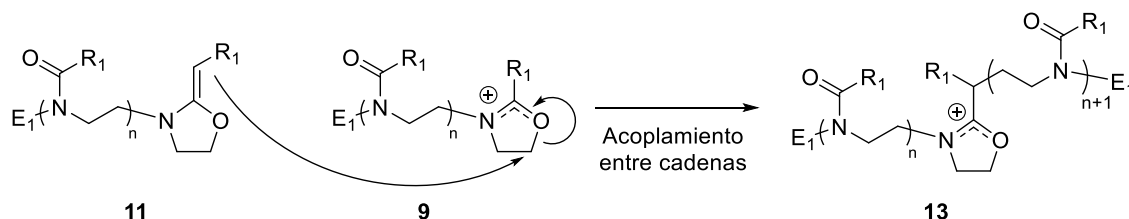


Figura 4. Comparación de 2-oxazolinas según su facilidad para dar lugar a transferencias de cadenas en el proceso de polimerización.

Cabe mencionar que las cadenas ene-POx desactivadas (11) pueden actuar como una especie nucleófila frente a cadenas activadas (9) a través de un proceso de acoplamiento macromolecular que lleva asociado un aumento del peso molecular de la

POx (Esquema 15). Estos procesos de acoplamiento macromolecular se encuentran favorecidos en los últimos estadios de la etapa de propagación ya que cuando la concentración de monómero aun es elevada, la mayor nucleofilia de este frente a las cadenas ene-POx desactivadas favorece la adición del monómero y, por tanto, el crecimiento secuencial y controlado de las cadenas poliméricas. Los estudios realizados en 1990 por el grupo de Warakomski confirmaron los mecanismos de transferencia de cadena y acoplamiento en las polimerizaciones de 2-oxazolininas.⁵⁰



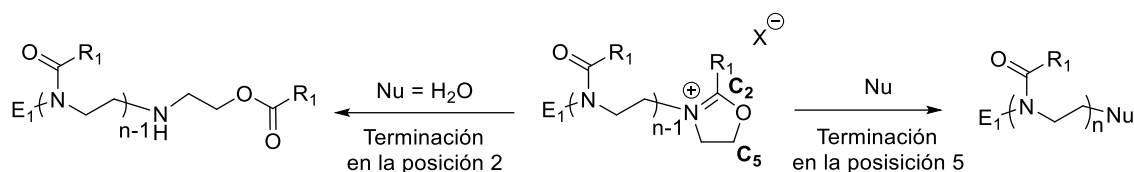
Esquema 15. Proceso de acoplamiento entre cadenas en los últimos estadios de la etapa de propagación de 2-oxazolininas.

Para controlar la polimerización de las 2-oxazolininas deben emplearse condiciones de reacción muy específicas que implican una alta pureza del monómero, disolvente e iniciador, una baja relación [Monómero]/[Iniciador], utilizar monómeros sin hidrógenos en el C_β a lo átomos de N y O (o poco reactivos en los tiempos de reacción empleados) y disolventes no próticos.⁴⁹ Utilizando las condiciones experimentales de polimerización óptimas se puede minimizar (o incluso eliminar) las reacciones secundarias de transferencia y acoplamiento, lo que conducirá a procesos de polimerización que proceden de forma controlada y “viva”. En estos casos, la concentración de especies que se propagan es constante y la polimerización sigue una cinética de primer orden con respecto a la concentración de monómero. De hecho, la distribución de pesos moleculares deberá ajustarse a una distribución de Poisson.

Los procesos de terminación de la polimerización de 2-oxazolininas tienen lugar generalmente, por adición al medio de reacción de especies que presenten una mayor nucleofilia que la del monómero o con una nucleofilia similar pero utilizando un fuerte exceso con respecto al mismo. En este sentido, Nuyken y colaboradores demostraron que

⁵⁰ Warakomski, J. M.; Thill, B. P. *Polymer*. **1990**, 28, 3551–3563.

la terminación puede producirse por ataque nucleófilo al C₂ o al C₅ del grupo terminal catiónico 2-oxazolinio responsable de la propagación (Esquema 16).⁵¹



Esquema 16. POx obtenidas en la etapa de terminación en función de en qué carbono tiene lugar el ataque del nucleófilo.

Los agentes de terminación más suaves (por ejemplo, agua) tienen preferencia hacia el ataque al C₂, lo que origina grupos terminales de tipo aminoetil-éster (Esquema 16). Por el contrario, los agentes de terminación más fuertes como los *N*-dadores,⁵² carboxilatos,⁵³ hidróxilos⁵⁴ o tiolatos,⁵⁵ conducen al ataque nucleofílico sobre el C₅ lo que conduce a la apertura del catión 2-oxazolinio y la presencia de la especie nucleófila utilizada en la terminación en el extremo de la cadena de polioxazolina. Esta metodología es ampliamente utilizada para la funcionalización selectiva de uno de los extremos de la cadena de las polioxazolininas (Esquema 16). En este último aspecto y dentro del contexto de la presente Tesis Doctoral, cabe mencionar que el empleo de azidas inorgánicas como la NaN₃ o LiN₃ como agentes de terminación, da lugar a las POx funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos que pueden ser útiles como agentes de acoplamiento macromolecular en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares catalizadas por Cu (reacciones tipo “Click”).^{52a, b}

⁵¹ Nuyken, O.; Maier, G.; Groß, A.; Fischer, H. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 83-95.

⁵² (a) Guis, C. *Eur. Polym. J.* **2000**, *36*, 2581-2590. (b) Volet, G.; Lav, T.-X.; Babinot, J.; Amiel, C. *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 118-124. (c) Wong, G. S. K.; Wu, W. *Oxazolines. In Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy* Palmer, D. C., Ed.; Wiley & Sons: Hoboken, **2004**; pp 331– 528 (d) Sharma, R.; Vadivel, S. K.; Duclos, R. I.; Makriyannis, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5780-5782.

⁵³ Kobayashi, S.; Masuda, E.; Shoda, S.; Shimano, Y. *Macromolecules* **1989**, *22*, 2878-2884.

⁵⁴ Hsiue, G. H.; Swamikannu, A. X.; Litt, M. H. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1988**, *26*, 3043-3069.

⁵⁵ (a) Loontjens, T.; Rique-Lurbet, L. *Des. Monomers Polym.* **1999**, *2*, 217-229. (b) Mero, A.; Fang, Z.; Pasut, G.; Veronese, F. M.; Viegas, T. X. *J. Control. Release.* **2012**, *159*, 353-361.

Objetivos

En base a los antecedentes bibliográficos recogidos en la Introducción General y al trabajo previo de nuestro grupo de investigación, queda patente que: *i*) el empleo de copolifosfacenos de bloques como precursores de nanoestructuras mediante aproximaciones “*bottom-up*” es un campo prometedor y poco explorado y *ii*) la formación de nanoestructuras de morfología diferente a la esférica representa una limitación en la aplicación de los procesos de auto-organización de las copolioxazolininas de bloques anfifílicas en medios acuosos. De este modo, avanzando en las líneas de investigación iniciadas por nuestro grupo de investigación sobre la síntesis y auto-organización de copolifosfacenos de bloques, los objetivos que se fijaron al comienzo de esta investigación son:

1. El diseño de nueva ruta sintética que permita la obtención de copolímeros de dos bloques lineales polifosfaceno-*b*-polioxazolina (PP-*b*-POx) mediante reacciones selectivas y eficientes de acoplamiento catalítico cadena-cadena que proporcionen los copolímeros buscados en altos rendimientos, un perfecto control de los grados de polimerización de cada uno de los bloques y una baja polidispersidad (*D*). Como objetivos concretos se pretende:
 - a. Que los bloques de polifosfaceno presenten naturaleza hidrofóbica y además propiedades seleccionadas cuya influencia en los procesos de auto-organización pueda favorecer la formación de nanomorfologías distintas de la esférica. Para ello, se pretenden sintetizar copolímeros con bloques cristalinos de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ (PTFEP) y quirales con estructura secundaria helicoidal de $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ (*R*-PBNP).
 - b. Que los segmentos de POx presenten solubilidad tanto en medios acuosos como en disolventes orgánicos con el fin de tener una amplia variedad de medios donde llevar cabo los estudios de auto-organización. El bloque de POx debe ser, además, esencialmente amorfo y flexible de tal forma que la morfología favorecida en el proceso de auto-organización venga, principalmente, determinada por la ordenación de los bloques de polifosfaceno. A este fin, se pretende sintetizar copolímeros con bloques de poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx).

Objetivos

2. Estudiar los procesos de auto-organización de los copolímeros PTFEP-*b*-PEtOx y *R*-PBNP-*b*-PEtOx tanto en películas finas como en medios acuosos selectivos para el bloque PEtOx. En concreto, se pretende analizar la influencia de: *i*) los procesos de auto-organización inducida por cristalización (“*crystallization-driven self-assembly*”, CDSA) de los bloques $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ (PTFEP) y *ii*) la transmisión de información quiral a nivel supramolecular (“*efecto quiral*”) de los bloques $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ (*R*-PBNP) en medios acuosos; sobre los mecanismos que determinan la morfología de los nanoagregados formados en medios acuosos.

Capítulo 1
Síntesis de copolifosfacenos de bloques
con segmentos de polioxazolina

Introducción

Síntesis de copolifosfacenos y copolioxazolinias de bloques

El objetivo principal del presente capítulo es desarrollar una metodología eficiente que de acceso a copolímeros de bloque polifosfaceno-*b*-polioxazolina (PP-*b*-POx) con control del peso molecular y bajos índices de polidispersidad (\mathcal{D}). Cuando se aborda la síntesis de copolímeros con bloques de distinta naturaleza y donde, por lo tanto, la adición secuencial de monómeros no es viable, el acoplamiento macromolecular ofrece algunas ventajas sobre las variantes basadas en el empleo de macroiniciadores poliméricos (polímeros telequéricos o específicamente funcionalizados en uno de sus extremos) capaces de iniciar la polimerización secuencial del segundo monómero. Las ventajas de esta metodología derivan de la síntesis individual de cada uno de los bloques que conformarán el copolímero, lo que permite: *i*) alta compatibilidad y tolerancia química. Al no ser necesario combinar distintos mecanismos de polimerización en una misma reacción, no existe riesgo de encontrar incompatibilidades entre los grupos funcionales que puedan resultar en la inhibición (o terminación) de los procesos de polimerización.; *ii*) excelente control del peso molecular y de la \mathcal{D} . Se pueden seleccionar las condiciones óptimas para la polimerización de cada segmento individualmente, logrando de este modo adecuado control de las propiedades macromoleculares (M_n y \mathcal{D}) y *iii*) alto grado de pureza. La eficiencia de las reacciones de acoplamiento permite tener un control exquisito sobre el proceso de acoplamiento macromolecular, además de proporcionar una variedad de reacciones de acoplamiento adecuadas a cada problema sintético particular. En este último sentido, las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre alquinos y azidas catalizadas por Cu (CuAAC o cicloadiciones de tipo Huisgen) descritas por primera vez por Sharpless en 2001,¹ son reacciones de tipo “Click” altamente selectivas y que se han venido empleando de forma bastante generalizada en la síntesis de copolímeros con distintas geometrías macromoleculares (de bloque, de injerto, dendrímeros, etc.).² En el presente capítulo se describirá la síntesis de copolímeros lineales de dos bloques del tipo polifosfaceno-*b*-polioxazolina (PP-*b*-POx) utilizando cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas catalizadas por Cu (CuAAC). Por ello, en la presente introducción se

¹ (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021. (b) Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science*, **2012**, *335*, 813-817

² (a) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15-54. (b) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369. (c) Barner-Kowollik, C.; Du Prez, F. E.; Espeel, P.; Hawker, C. J.; Junker, T.; Schlaad, H.; Van Camp, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 60-62. (d) Willersinn, J.; Schmidt, B. V. K. *J. Polymers* **2017**, *9*, 293. (e) Ozkose, U. U.; Yilmaz, O.; Alpturk, O. *Polym. Bull.* **2020**, *77*, 5647-5662. (f) Zhang, G.; Ohta, Y.; Yokozawa, T. *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 1700586. (g) Rudolph, T.; Crotty, S.; von der Lühe, M.; Pretzel, D.; Schubert, U. S.; Schacher, F. H. *Polymers* **2013**, *5*, 1081-1101. (h) Willwesinn, J.; Schmidt, B. V. K. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 3757-3766.

hará una revisión bibliográfica de los métodos de preparación de polioxazolinás y polifosfacenos de bloques, prestando especial atención en aquellas metodologías que hacen uso de reacciones de acoplamiento macromolecular mediante acoplamientos de tipo CuAAC.

1. Síntesis de copolímeros lineales de dos bloques con un bloque polifosfaceno

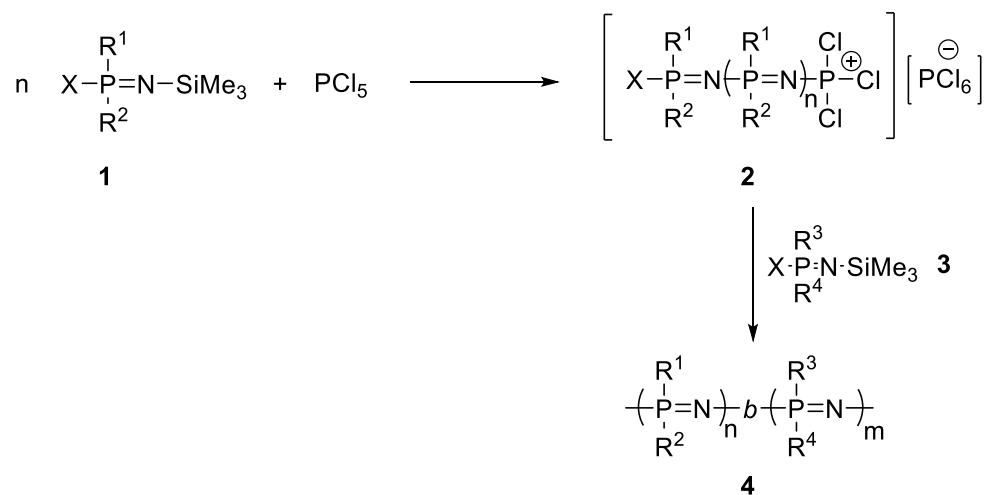
Como ya hemos mencionado en la Introducción General de la presente memoria, la polimerización catiónica viva de *N*-silyl-*P*-(X)-fosforaniminas (X = F, Cl, Br, I) es el único método de síntesis aplicable a la preparación de copolífosfacenos de bloques. Este tipo de polimerización permite obtener copolímeros con un alto grado de control sobre sus propiedades macromoleculares (M_n y D), es decir, permite controlar tanto el número de unidades repetidas incorporadas como la distribución de las mismas a lo largo de las cadenas poliméricas. Además, los índices de polidispersidad (D) obtenidos son muy cercanos a la unidad ($D = M_w/M_n \approx 1$), lo que es condición indispensable, como se verá más adelante, para poder utilizar estos materiales en procesos de auto-organización y obtener una única nanomorfología (es decir, ausencia de nanoestructuras con morfologías diversas).

La revisión bibliográfica realizada en la presente Introducción se dividirá en dos partes diferenciadas que describirán: *i*) la síntesis de copolífosfacenos con ambos bloques de naturaleza fosfacénica (polifosfaceno-*b*-polifosfaceno, PP-*b*-PP) y *ii*) la síntesis de copolífosfacenos dotados, al menos, un bloque de distinta naturaleza.

1.1. Síntesis de copolífosfacenos con ambos bloques de naturaleza fosfacénica (polifosfaceno-*b*-polifosfaceno, PP-*b*-PP)

Los PP-*b*-PP (**4** en Esquema 1) se pueden sintetizar siguiendo metodologías “*one-pot*” que implican la polimerización catiónica viva por adición secuencial de distintas fosforaniminas del tipo $\text{XR}^1\text{R}^2\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (donde R^1 y R^2 son sustituyentes de distinta naturaleza (alquilo, arilo, alcoxido, ariloxido, amino, etc.) que varían, además, de una fosforanimina a otra y X es un halógeno. Ver Esquema 1). La polimerización de una fosforanimina, $\text{XR}^1\text{R}^2\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**1** en Esquema 1), promovida por PCl_5 , origina una cadena de polifosfaceno con uno de sus extremos activo (macro-iniciador con un extremo

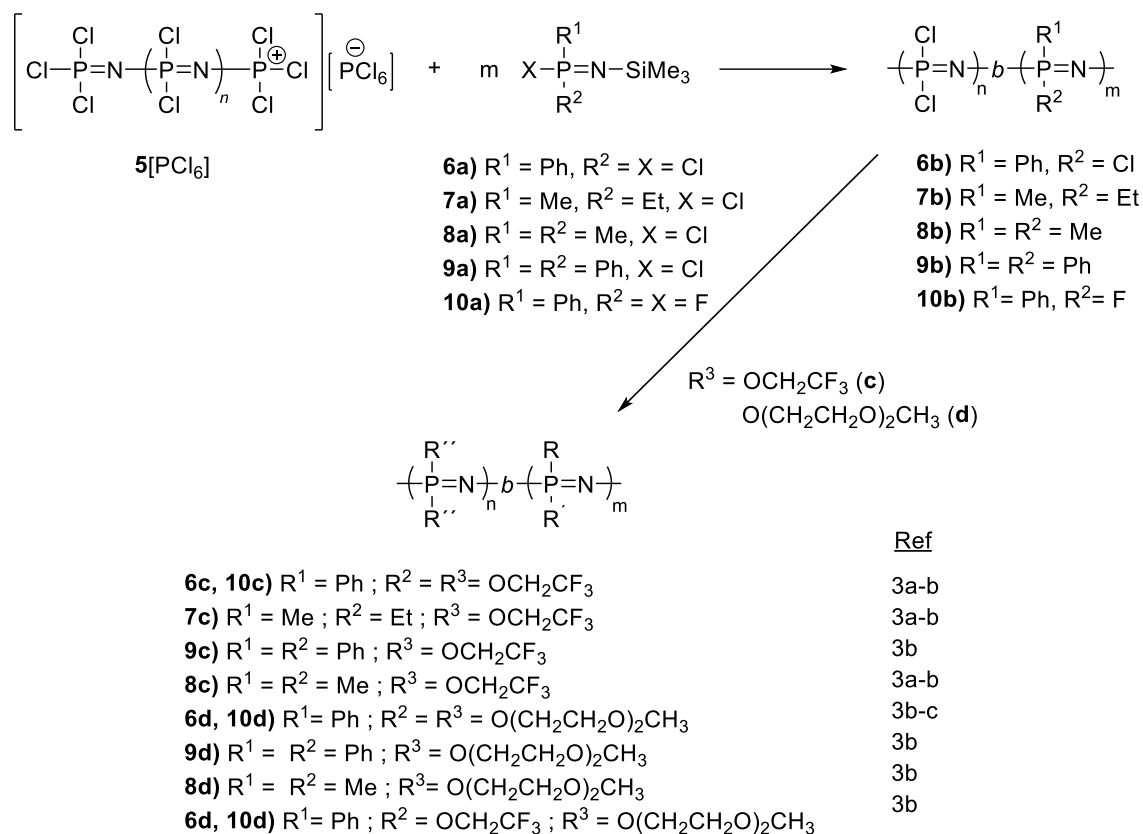
“vivo”, **2** en Esquema 1) frente a la adición de un segunda fosforanimina ($\text{XR}^3\text{R}^4\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$, **3** en Esquema 1). Si alguno de los grupos sustituyente R, en cualquiera de la fosforaniminas empleadas, es también un halógeno, el último paso de síntesis consiste en la sustitución macromolecular de dichos halógenos con nucleófilos adecuados para generar los copolifosfacenos de bloques con la funcionalidad deseada.³



Esquema 1. Síntesis de un copolímero PP-*b*-PP (**4**) mediante una metodología “one-pot” por adición secuencial de distintas fosforaniminas.

Siguiendo la ruta de síntesis descrita en el Esquema 2, se han sintetizado distintos copolifosfacenos de dos bloques a partir de cadenas “vivas” de polidiclorofosfaceno ($5[\text{PCl}_6]$) combinando la adición secuencial de monómeros y la sustitución macromolecular tal y como se detalla en el Esquema 2.

³ (a) Allcock, H. R.; Reeves, S. D.; Nelson, J. M.; Crane, C. A.; Manners, I. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 2213-2215. (b) Allcock, H. R.; Reeves, S. D.; Nelson, J. M.; Manners, I. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3999-4007. (c) Chang, Y.; Lee, S. C.; Kim, K. T.; Kim, C.; Reeves, S. D.; Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2001**, *34*, 269-274.

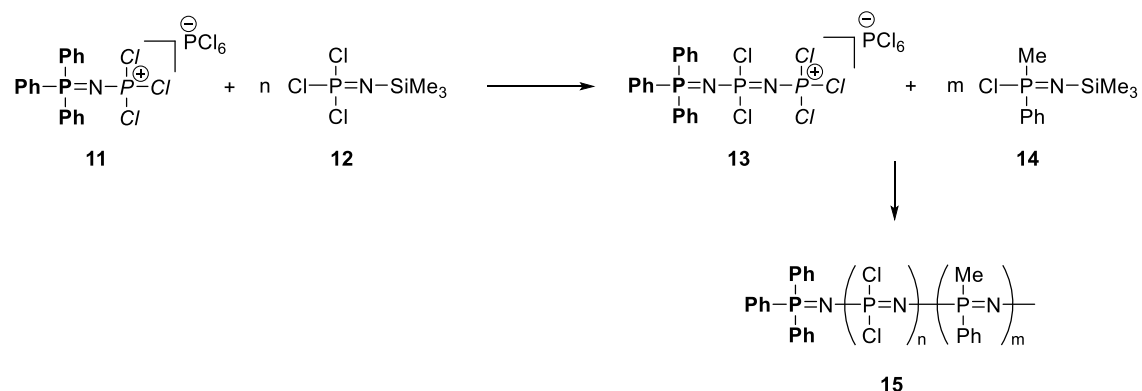


Esquema 2. Síntesis de copolímero con dos bloques fosfacénicos obtenidos por polimerización secuencial catiónica “viva” de *N*-sililfosforaniminas.

Aunque las polimerizaciones descritas en el Esquema 2 se consideran “vivas”, los copolímeros de bloques **6c,d-10c,d** no presentan, en general, índices de polidispersidad menores de 1,3. Nuestro grupo de investigación, demostró en el año 2012, que la presencia de dos extremos reactivos (“vivos”) en la cadena de polidiclorofosfaceno (**5[PCl₆]**) que actúa de macroiniciador de la polimerización del segundo monómero (**6a-10a**), resulta en la formación de copolímeros de tres bloques, lo que explica, a su vez, los índices de polidispersidad observados.⁴ Por otra parte, se diseñó una metodología para la síntesis de copolifosfacenos de dos bloques siguiendo un proceso de polimerización “one-pot” secuencial que emplea iniciadores del tipo [**Ph₃P=N=PCl₃**]⁺ [A]⁻ (**11**, A = Cl, PCl₆) con un solo extremo -PCl₃⁺ reactivo (Esquema 3). El empleo de estos iniciadores genera polidiclorofosfacenos con un solo extremo reactivo ([**Ph₃P=N-(Cl₂P=N)**]_n-PCl₃)⁺ [A]⁻ (**13**, A = Cl, PCl₆), que solo puede crecer en una de las direcciones de la cadena polimérica

⁴ Suárez-Suárez, S.; Presa Soto, D.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A.; Staubitz, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 2571-2581.

por adición de un segundo monómero y, por lo tanto, generar copolifosfacenos lineales de dos bloques (**15**, en Esquema 3)



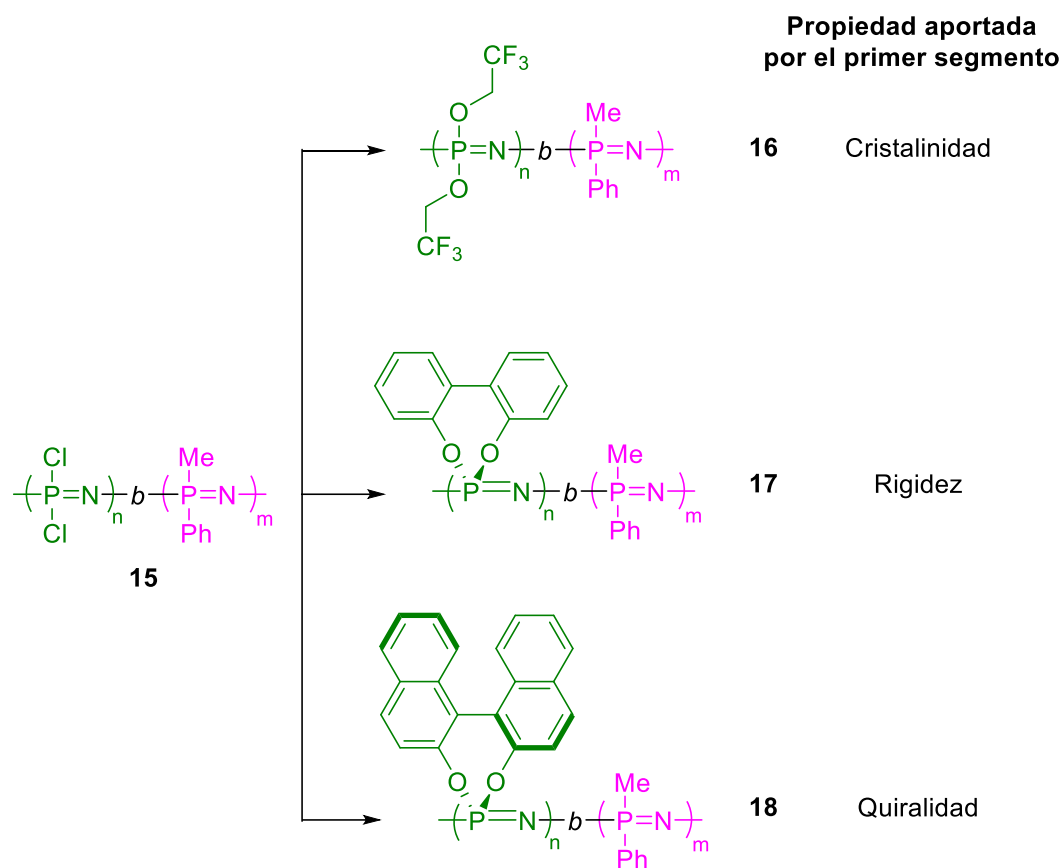
Esquema 3. Metodología sintética general para la síntesis de copolifosfacenos de dos bloques de fórmula general $[\text{N}=\text{PCl}_2]_n\text{-}b\text{-}[\text{N}=\text{P}(\text{Me})(\text{Ph})]_m$ (**15**) basada en el empleo de iniciadores monobloqueados del tipo $[\text{R}_3\text{P}=\text{N}=\text{PCl}_3][\text{A}]$; $[\text{A}] = \text{Cl}, \text{PCl}_5$.

Haciendo uso de esta metodología, se prepararon copolifosfacenos lineales de dos bloques de fórmula general $[\text{N}=\text{PCl}_2]_n\text{-}b\text{-}[\text{N}=\text{P}(\text{Me})(\text{Ph})]_m$ (**15**) donde los cloros de las cadenas de $[\text{N}=\text{PCl}_2]_n$ pueden ser sustituidos por distintos nucleófilos en un proceso de sustitución macromolecular. De esta forma, se sintetizaron los copolifosfacenos lineales de bloques $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n\text{-}b\text{-}[\text{N}=\text{P}(\text{Me})(\text{Ph})]_m$ (**16**)^{4, 5} dotados de segmentos de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno, $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ (PTFEP), cristalinos; $[\text{N}=\text{P}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2)]_n\text{-}b\text{-}[\text{N}=\text{P}(\text{Me})(\text{Ph})]_m$ (**17**)^{4, 6} con cadenas rígidas de poli(2,2'-dioxi-1,1'-bifenil)fosfaceno, $[\text{N}=\text{P}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2)]_n$ (PBFP), y $[\text{N}=\text{P}(\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2)]_n\text{-}b\text{-}[\text{N}=\text{P}(\text{Me})(\text{Ph})]_m$ (**18**)^{6, 7} con segmentos quirales de *R*-(+)-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftil)fosfaceno, $[\text{N}=\text{P}(\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2)]_n$ (PBNP, Esquema 4).

⁵ Suárez-Suárez, S.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4483-4491.

⁶ Suárez-Suárez, S.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A. *Soft Matter* **2016**, *12*, 3084-3092.

⁷ (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.



Esquema 4. Síntesis de los copolímeros $[N=P(OR)]_n\text{-}b\text{-}[N=P(Me)(Ph)]_m$ (**16**, **17** y **18**) con distintas propiedades localizadas en uno de los bloques poliméricos.

1.2. Síntesis de copolímeros con un bloque fosfaceno y otro de distinta naturaleza.

La química de los copolifosfacenos de bloques formados por, al menos, un bloque de distinta naturaleza ha sido desarrollada, principalmente por los grupos de Manners y Allcock. Así, se pueden encontrar en la bibliografía ejemplos de copolifosfacenos de dos bloques que incorporan cadenas poliméricas de naturaleza: *i*) orgánica, como poliestirenos,⁸ policarbonatos,⁹ poliésteres,⁹ poli(ácido láctico),¹⁰ poli(óxido de etileno),¹¹ o poli(dimetilaminoetil)metacrilato,¹²; *ii*) inorgánica como polisiloxanos¹³ u *iii*) organometálica, como los poliferrocenilsilanos (PFS. Figura 1).¹⁴

La síntesis de estos copolifosfacenos se aborda por dos metodologías sintéticas muy distintas: *i*) el acoplamiento macromolecular de las dos cadenas implicadas dotadas de grupos finales con reactividad ortogonal (acoplamiento cadena-cadena de polímeros telequélidos) o *ii*) mediante el empleo de cadenas poliméricas con una funcionalidad en uno de sus extremos capaz de inducir la polimerización secuencial de un determinado monómero (cadenas macroiniciadoras). A continuación, se describirán ejemplos seleccionados de cada una de estas metodologías sintéticas.

⁸ Poliestireno-*b*-polifosfaceno: (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.

⁹ Policaprolactona-*b*-polifosfaceno y policarbonato-*b*-polifosfaceno: Krogman, N. R.; Steely, L.; Hindenlang, M. D.; Nair, L. S.; Laurencin, C. T.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2008**, *41*, 1126-1130.

¹⁰ Poli ácido láctico-*b*-polifosfaceno: Wikel, A. L.; Cho, S. Y.; Morozowich, N. L.; Nair, L. S.; Laurencin, C. T.; Allcock, H. R. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 1459-1466.

¹¹ Poli óxido de etileno-*b*-polifosfaceno: (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.

¹² Poli(dimetilaminoetil)metacrilato-*b*-polifosfaceno: Tian, Z.; Liu, X.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2012**, *45*, 2502-2508.

¹³ (a) Prange, R.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **1999**, *32*, 6390-6392. (b) Allcock, H. R.; Prange, R. *Macromolecules* **2001**, *34*, 6858-6865.

¹⁴ (a) Presa Soto, A.; Gilroy, J. B.; Winnik, M. A.; Manners, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8220-8223. (b) Presa Soto, A.; Manners, I. *Macromolecules* **2009**, *42*, 40-42.

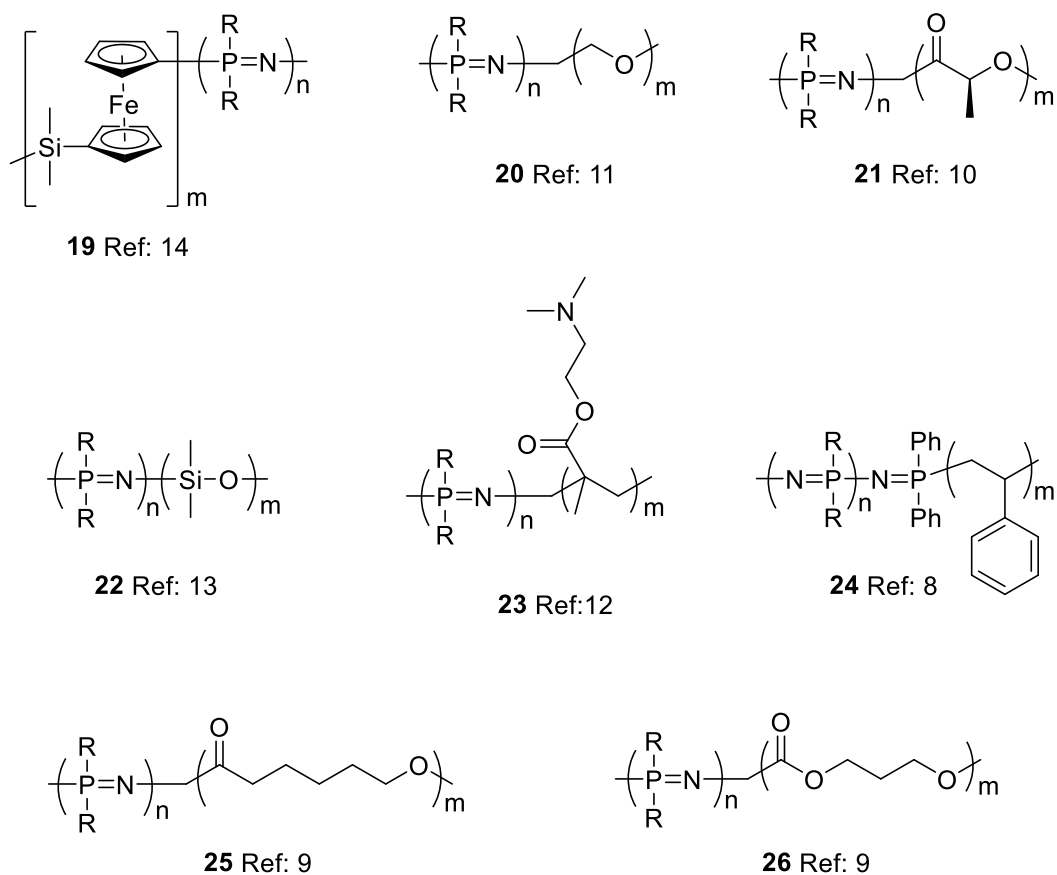


Figura 1. Copolifosfacenos de bloques con segmentos de distinta naturaleza.

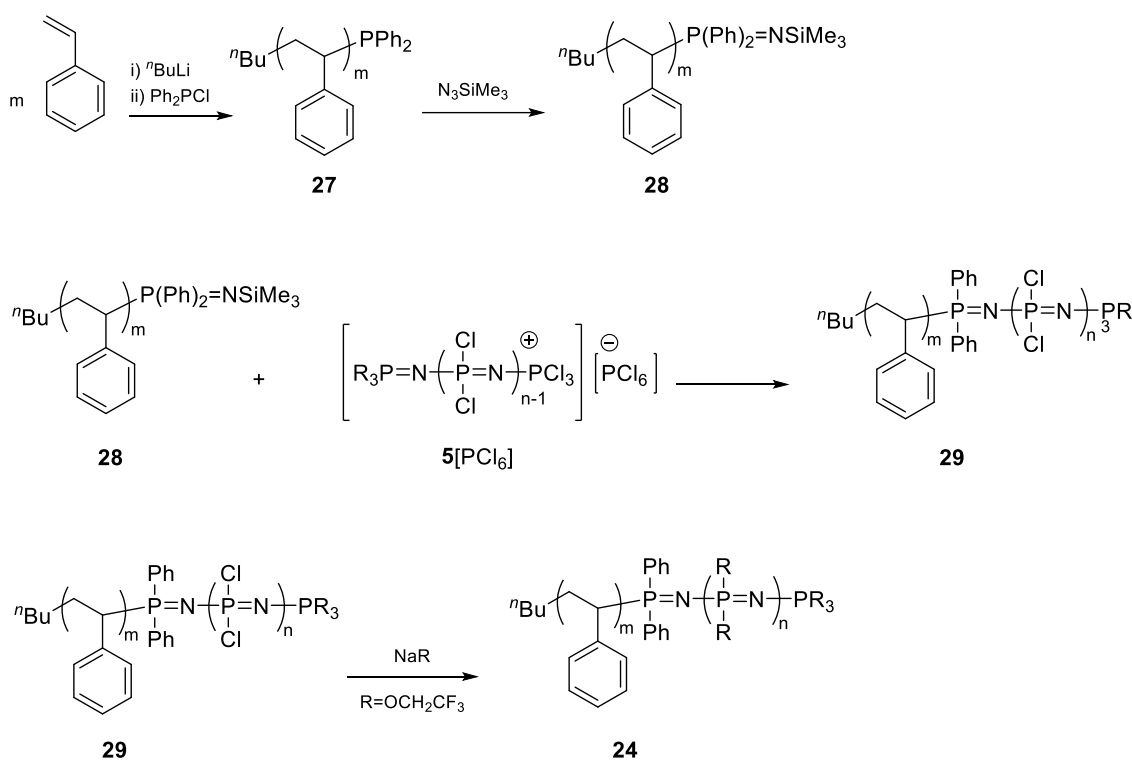
1.2.1. Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques mediante reacciones de acoplamiento macromolecular cadena-cadena

Esta metodología, que ha sido la más ampliamente utilizada en copolifosfacenos de bloques, implica el acoplamiento cadena-cadena de dos polímeros telequéricos (funcionalizados en uno de sus extremos) con funcionalidades con reactividad ortogonal (Esquema 5).



Esquema 5. Representación general para un acoplamiento cadena-cadena entre dos polímeros telequéricos funcionalizados para dar lugar a un copolímero de dos bloques lineal.

Esta metodología de acoplamiento cadena-cadena se ha empleado para la preparación de copolifosfacenos de bloques con cadenas de poliestireno, policarbonato, poliéster, poli(ácido láctico), poli(óxido de etileno) y polisiloxano. Uno de los ejemplos más representativo de síntesis de copolifosfaceno de dos bloques lineales por acoplamiento cadena-cadena es el poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b*-poliestireno (PTFEP-*b*-PS, **24**).^{8a} Las cadenas de poliestireno son funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos *N*-sililfosforanimina (**28**) capaces de reaccionar con los extremos activos ($-PCl_3^+$) de un polidiclorofosfaceno sintetizado por policondensación catiónica ($5[PCl_6]$, Esquema 6). El bloque de polidiclorofosfacenos del copolímero de bloques generado por acoplamiento, $[N=PCl_2]_n$ -*b*-PS (**29**), es sustituido utilizando $NaOCH_2CF_3$ como nucleófilo para generar el copolímero PTFEP-*b*-PS (**24**) con rendimientos e índices de polidispersidad moderados ($< 50\%$; $D \sim 1,3-1,4$).



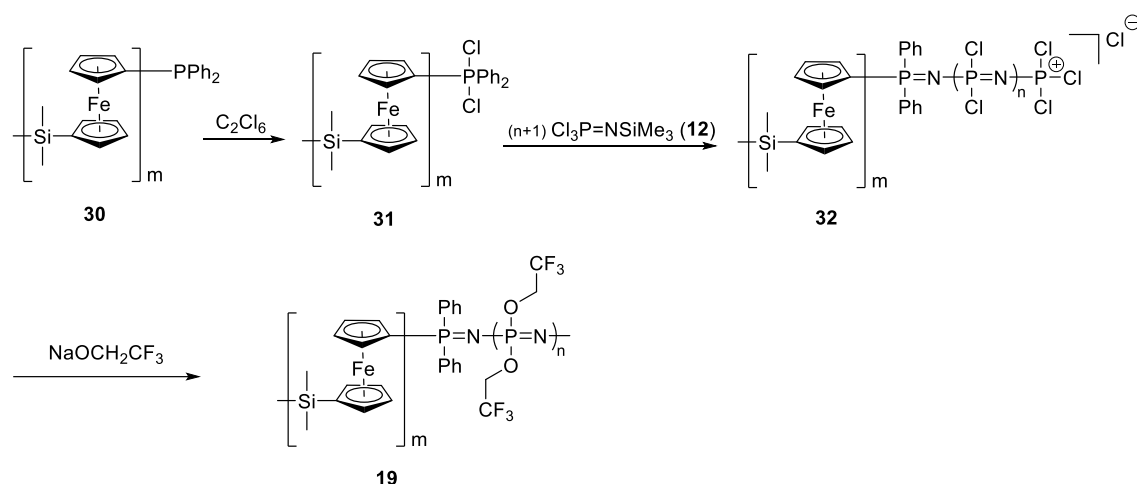
Esquema 6. Ruta sintética para la obtención del copolímero de bloques poliestireno-*b*-polifosfaceno (**35**) mediante acoplamiento directo entre los segmentos poliméricos.

Los bajos rendimientos encontrados en este tipo de síntesis por acoplamiento cadena-cadena se deben, generalmente, a los procesos de purificación para separar el copolímero de bloques final de cada uno de los homopolímeros utilizados. Esta purificación se realiza, principalmente por diálisis o precipitación selectiva o fraccionada, proporcionando ambos altos grados de pureza a cambio de bajos rendimientos

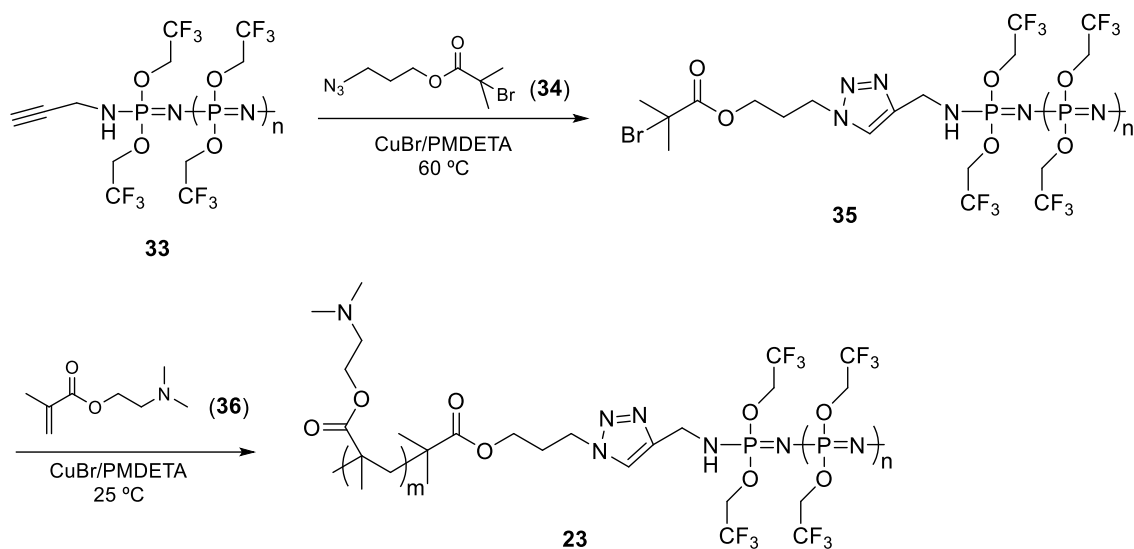
(generalmente tanto la diálisis como la precipitación fraccionada requieren de múltiples etapas para alcanzar purezas altas, lo que provoca, generalmente, pérdidas significativas de masa). Además, aunque funciona relativamente bien cuando los homopolímeros de partida presentan grados de polimerización bajos (10-30 unidades repetidas), no es muy eficiente para cadenas largas (más de 50 unidades repetidas) donde los centros reactivos son poco accesibles.

1.2.2. Síntesis de copolifosfacenos de dos bloques mediante macroiniciadores poliméricos

Existen dos excepciones donde la síntesis de copolifosfacenos de bloques no se llevó a cabo mediante reacciones de acoplamiento cadena-cadena: *i*) la síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b-b*-poliferrocenilsilano (**19**, PTFEP-*b*-PFS) (Esquema 7)¹⁴ y *ii*) la síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b*-poli(dimetilaminoetil)metacrilato (**23**) (Esquema 8).¹² En ambas metodologías de síntesis, el grupo final de una cadena de poliferrocenilsilano o de polifosfaceno, se modifica químicamente para que pueda iniciar la polimerización catiónica de una *N*-sililfosforanimina, o la radicalaria controlada de tipo ATRP de un dimetilaminoetilmetacrilato respectivamente. Los copolifosfacenos de bloques resultantes se aislaron de forma muy pura, en distintos grados de polimerización de ambos bloques, con altos rendimientos y muy bajas polidispersidades ($D < 1.2$).



Esquema 7. Ruta sintética para la obtención del copolímero de bloques poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b-b*-poliferrocenilsilano (**19**) mediante una polimerización catiónica de **12** iniciada por el homopolímero PFS (**31**).



Esquema 8. Ruta sintética para la obtención del copolímero de bloques poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno-*b*-poli(dimetilaminoetil)metacrilato (**23**) mediante una polimerización radicalaria controlada de ATRP de **36** iniciada por un poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno funcionalizado (**35**).

2. Síntesis de copolioxazolinias lineales de dos bloques

Como ya se detalló en la Introducción General, las polioxazolinias son polímeros muy versátiles cuyas propiedades las convierten en materiales muy atractivos para su uso en aplicaciones biomédicas.¹⁵ La versatilidad sintética de la ROP de las 2-oxazolinias permite la síntesis de copolímeros de diversa naturaleza (en gradiente,¹⁶ al azar o estadísticos,¹⁷ de bloques,¹⁸ etc.) y con distintas morfologías macromoleculares (lineales, en estrella,¹⁹ con estructura dendrítica,²⁰ etc.). De entre todas ellas, las copolioxazolinias lineales de dos bloques han sido, sin duda, las estructuras macromoleculares más estudiadas debido principalmente a sus procesos de auto-organización, donde puede explotarse en toda su extensión la naturaleza anfifílica de estos materiales. Desde este punto de vista, y dejando a un lado los copolímeros formados por dos bloques de polioxazolina (POx-*b*-POx) cuya síntesis se basa en adición secuencial de distintas 2-oxazolinias,^{18,21} encontramos una gran variedad de copolímeros lineales de bloques donde las cadenas de polioxazolina se combinan con segmentos de poliacrilamida (37),²²

¹⁵ (a) Schlaad, H.; Diehl, C.; Gress, A.; Meyer, M.; Demirel, A. L.; Nur, Y.; Bertin, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 511-525. (b) Hoogenboom, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7978-7994. (c) de la Rosa, V. R. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **2014**, *25*, 1211-1225. (d) Adams, N.; Schubert, U. S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *59*, 1504-1520. (e) Mero, A.; Pasut, G.; Dalla, V. L.; Fijten, M. W.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R.; Veronese, F. M. *J. Controlled Release* **2008**, *2*, 87-95. (f) Wang, C. H.; Hsiue, G. H. *J. Controlled Release* **2005**, *108*, 140-149.

¹⁶ (a) Park, J.-S.; Kataoka, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 6622-6630. (b) Lambermont-Thijs, H. M. L.; Jochems, M. J. H. C.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 6433-6440. (c) Hoogenboom, R.; Thijs, H. M. L.; Fijten, M. W. M.; van Lankvelt, B. M. V.; Schubert, U. S. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2007**, *45*, 416-422. (d) Hoogenboom, R.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Jochems, M. J. H. C.; Hoepfener, S.; Guerlain, C.; Fustin, C.-A.; Gohy, J.-F.; Schubert, U. S. *Soft Matter* **2009**, *5*, 3590-3592.

¹⁷ (a) Kempe, K.; Jacobs, S.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Fijten, M. W. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4098-4104. (b) Hoogenboom, R.; Rhijs, H. M. L.; Jochems, M. J. H. C.; van Lankvelt, B. M.; Schubert, U. S. *Chem. Commun.* **2008**, 5758-5760. (c) Manzenrieder, F.; Luxenhofer, R.; Retzlaff, M.; Jordan, R.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2601-2605.

¹⁸ Wiesbrock, F.; Hoogenboom, R.; Leenen, M.; van Nispen, S. F. G. M.; van der Loop, M.; Abeln, C. H.; van der Berg, A. M. J.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2005**, *38*, 7957-7966.

¹⁹ (a) Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 773-783. (b) Fijten, M. W. M.; Haensch, C.; van Lankvelt, B. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1887-1895.

²⁰ Aoi, K.; Motoda, A.; Okada, M. *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 945-952.

²¹ (a) Hoogenboom, R.; Thijs, H. M. L.; Wouters, D.; Hoepfener, S.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2008**, *41*, 1581-1583. (b) Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Paulus, R. M.; Thijs, H. M. L.; Hoepfener, S.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S. *Polymer* **2006**, *47*, 75-84. (c) Kobayashi, S.; Igarashi, T.; Moriuchi, Y.; Saegusa, T. *Macromolecules*, **1986**, *19*, 535-541.

²² (a) Zhou, Y.; Wu, P. *Polymer* **2018**, *153*, 250-261. (b) Kang, M.; Cho, M.; Kim, S.; Youk, J. H. *Fibers and Polymers* **2017**, *18*, 1215-1220. (c) Takahashi, R.; Qiu, X.-P.; Xue, N.; Sato, T.; Terao, K.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2014**, *47*, 6900-6910.

poliacrilato (38),²³ poliestireno (39),²⁴ polibutileno (40),²⁵ polietilenglicol (41),^{2g} polisacáridos (42),^{2h, 26} polipéptidos (43),²⁷ poliéter (44),²⁸ poliésteres (45),²⁹ policarbonatos (46),^{2e, 30} politiofenos (47)^{2f, 31} y poliferrocenilsilanos (48)³², entre otros^{2d,g, 33} (Figura 2).

²³ (a) Yu, Y. C.; Cho, H. S.; Yu, W-R.; Youk, J. H. *Polymer* **2014**, *55*, 5986-5990. (b) Krieg, A.; Webwe, C.; Hoogenboom, R.; Becer, C. R.; Schubert, S. S. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 776-779. (c) Kang, M.; Lee, S. Y.; Shin, H. H.; Yu, Y. C.; Youk, J. H. *Polymer* **2016**, *87*, 108-113. (d) Jana, S.; Saha, A.; Paira, T. K.; Mandal, T. K. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 813-824.

²⁴ (a) Seung, S. L. N.; Young, R. N. *Polym. Bull.* **1979**, *1*, 481-484. (b) Marx, L.; Volet, G.; Amiel, C. *J. Polym. Sci. Part A polym. Chem.* **2011**, *49*, 4785-4793. (c) Becer, C. R.; Paulus, R. M.; Höppener, S.; Hoogenboom, R.; Fustin, C-A.; Gohy, J-F.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2008**, *41*, 5210-5215. (d) Seung, S. L. N.; Young, R. N. *J. Polym. Sci.: Polym. Lett. Ed.* **1980**, *18*, 89-96.

²⁵ Kerscher, B.; Trötschler, T. M.; Pásztoí, B.; Gröer, S.; Szabó, A.; Iván, B.; Mülhaupt, R. *Macromolecules* **2019**, *52*, 3306-3318.

²⁶ Yang, Y.; Kataoka, K.; Winnik, F. M. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 2043-2046.

²⁷ (a) Tsutsumiuchi, K.; Aoi, K.; Okada, M. *Macromol. Rapid. Commun.* **1995**, *16*, 749-755. (b) Tsutsumiuchi, K.; Aoi, K.; Okada, M. *Macromolecules* **1997**, *30*, 4013-4017. (c) Karadag, K.; Yamada, S.; Endo, T. *Polym. Bull.* **2018**, *75*, 5075-5088. (d) Meyer, M.; Schlaad, H. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 3967-3970. (e) Hsiue, G-H.; Wang, C-H.; Lo, C-H.; Wang, C-H.; Li, J-P.; Yang, J-L. *Int. J. Pharm.* **2006**, *317*, 69-75. (f) Wu, W.; Cui, S.; Li, Z.; Liu, J.; Wang, H.; Wang, X.; Zhang, Q.; Wu, H.; Guo, K. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 2970-2976.

²⁸ (a) Liu, Q.; Konas, M.; Davis, R. M.; Riffle, J. S. *J. Polym. Sci.: Part A Polym. Chem.* **1993**, *31*, 1709-1717. (b) Volet, G.; Amiel, C.; Auvray, L.; *Macromolecules* **2003**, *36*, 3327-3336.

²⁹ Lee, S. C.; Chang, Y.; Yoon, J-S.; Kim, C.; Kwon, I. C.; Kim, Y-H.; Jeong, Y. *Macromolecules* **1999**, *32*, 1847-1852.

³⁰ (a) Sinai-Zingde, G.; Verma, A.; Liu, Q.; Brink, A.; Bronk, J. M.; Marand, H.; McGrath, J. E.; Riffle, J. S. *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* **1991**, *42/43*, 329-343. (b) Peng, K-Y.; Wang, S-W.; Lee, R-S. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2013**, *51*, 2769-2781. (c) De la Rosa, V. R.; Tempelaar, S.; Dubois, P.; Hoogenboom, R.; Mespouille, L. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 1559-1568.

³¹ Alemseghed, M. G.; Servello, J.; Hundt, N.; Sista, P.; Biewer, M. C.; Stefan, M. C. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211*, 1291-1297.

³² Rudolph, T.; Nunns, A.; Schwenke, A.; Schacher, F. H. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1604-1612.

³³ Kobayashi, S.; Uyama, H.; Ihara, E.; Saegusa, T. *Macromolecules*, **1990**, *23*, 1586-1589.

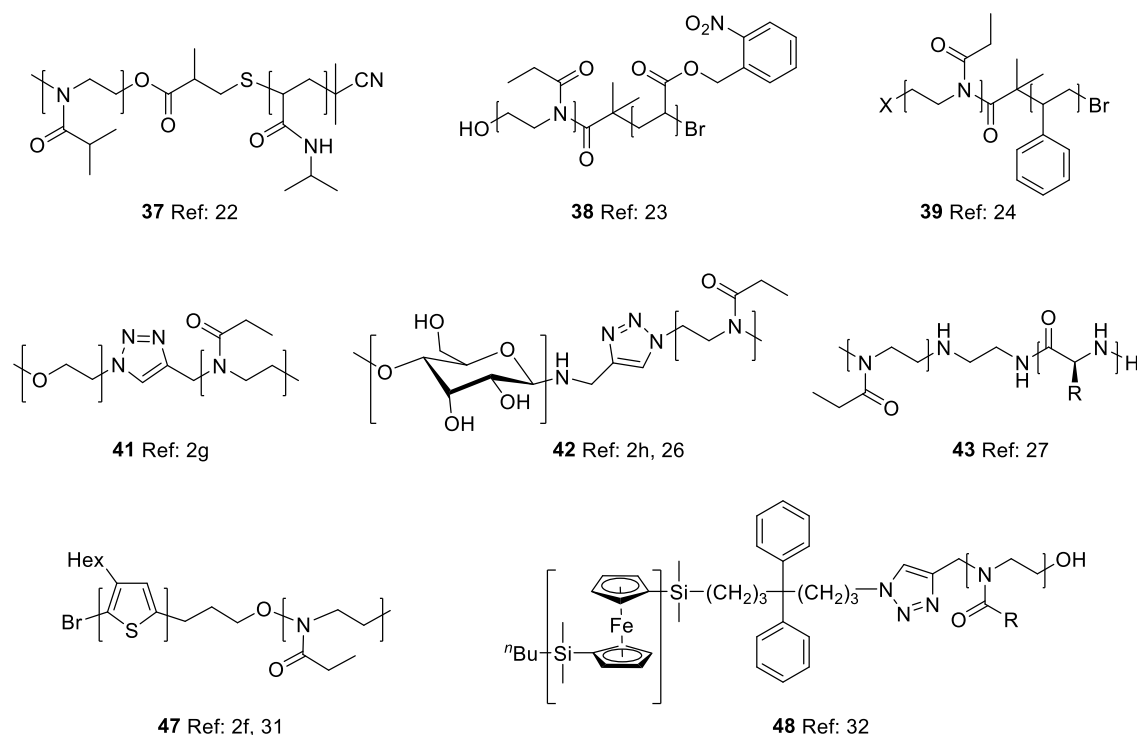


Figura 2. Copolioxazolinas de dos bloques con segmentos de distinta naturaleza

2.1. Síntesis de copolioxazolinas de bloques usando acoplamientos cadena-cadena de tipo “Click”

Desde el año 2001 cuando el grupo de Sharpless describió las primeras reacciones de tipo “Click”,^{1a} estas metodologías se han implementado de forma muy extensiva en campos de la química sintética debido principalmente a su eficiencia y elevados rendimientos. En el presente apartado se discutirá el uso de metodologías de acoplamiento cadena-cadena de tipo “Click” para formar copolioxazolinas con distintas microestructuras (de bloque, de injerto o dendríticas). Aunque esta revisión bibliográfica se centrará en las reacciones de ciclo-adición 1,3-dipolares de tipo “Click” como las reacciones tiol-eno o Diels-Alder (aunque en la actualidad existe cierta disparidad en la literatura acerca de si la reacción tiol-eno es una “auténtica” reacción de tipo “Click”, esta discusión está más allá del alcance de la presente revisión bibliográfica y se consideraran como reacciones tipo “Click” a todos los efectos). En el caso concreto de las polioxazolinas, existen tres vías a través de las cuales se puede introducir funcionalidad en la cadena polimérica: *i*) el extremo del iniciador, *ii*) la cadena lateral (dará lugar a polímeros de injerto) y *iii*) el extremo de la terminación. Esto permite incorporar en la estructura de una polioxazolina una alta variedad de funcionalidades con capacidad de

promover reacciones ortogonales altamente eficientes de acoplamiento cadena-cadena de tipo “Click”.

2.1.1. Síntesis de copolioxazolinias mediante acoplamiento tiol-eno Diels-Alder y cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo.

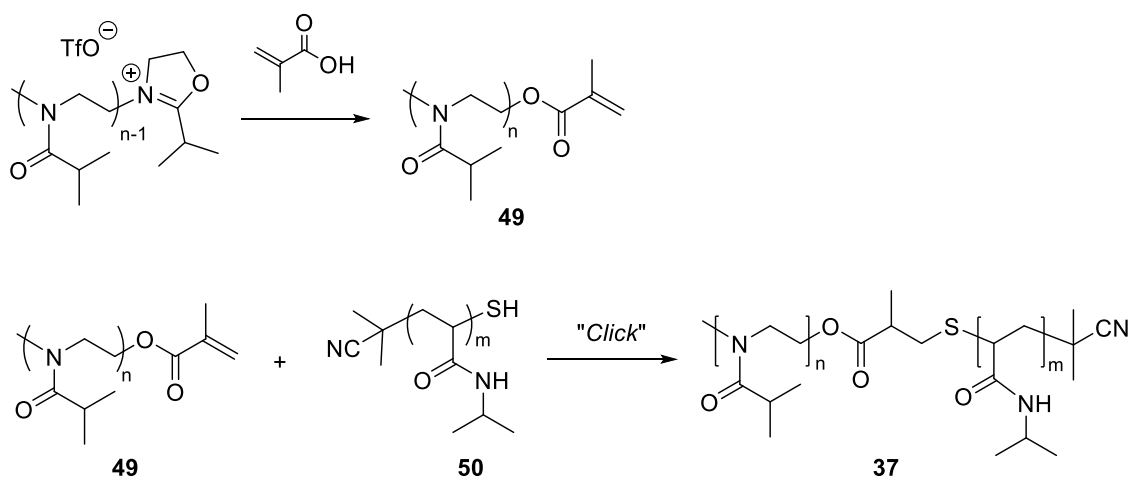
Los acoplamientos de tipo tiol-eno han demostrado ser métodos extremadamente eficaces y tolerantes tanto para el acoplamiento cadena-cadena como para los procesos de funcionalización post-polimerización e incluso para la formación de redes poliméricas 3D precursoras de geles poliméricos.³⁴ Sin embargo, en los acoplamientos de tipo tiol-eno es importante distinguir entre la adición de Michael de tiol catalizada por una base y la reacción de tiol-eno mediada por radicales. En este último caso, la verdadera naturaleza de la reacción “Click” es objeto de debate ya que a menudo se necesitan grandes excesos de tiol para alcanzar conversiones cuantitativas. Además, los radicales presentes en la mezcla de reacción pueden inducir reacciones secundarias. Este hecho es particularmente importante para el acoplamiento polímero-polímero, para el cual la purificación del copolímero final es extremadamente complicada en presencia de productos secundarios de polimerización y/o materiales de partida sin reaccionar.³⁵ Es por ello que el acoplamiento tiol-eno se utiliza con una mayor extensión en reacciones de modificación funcional post-polimerización (los subproductos, especies moleculares, se pueden separar fácilmente del polímero modificado mediante una simple precipitación) que para reacciones de acoplamiento cadena-cadena. En este sentido, la reacción “Click” de tipo tiol-eno se ha utilizado extensamente para la modificación funcional de polioxazolinias,³⁶

³⁴ (a) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573. (b) Lowe, A. B. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 17–36.

³⁵ Koo, S. P. S.; Stamenovic, M. M.; Prasath, R. A.; Inglis, A. J.; Du Prez, F. E.; Barner-Kowollik, C.; Van Camp, W.; Junker, T. J. *Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1699–1713.

³⁶ (a) Kempe, K.; Weber, C.; Babiuch, K.; Gottschaldt, M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 2591–2600. (b) Dargaville, T. R.; Forster, R.; Farrugia, B. L.; Kempe, K.; Voorhaar, L.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. *Macromol. Rapid. Commun.* **2012**, *33*, 1695–1700. (c) Farrugia, B. L.; Kempe, K.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R.; Dargaville, T. R. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 2724–2732. (d) Dargaville, T. R.; Hollier, B. G.; Shokoozmand, A.; Hoogenboom, R. *Cell. Adh. Migr.* **2014**, *8*, 88–93. (e) Schenk, V.; Rossegger, E.; Ebner, C.; Bangerl, F.; Reichmann, K.; Hoffmann, B.; Höpfner, M.; Wiesbrock, F. *Polymers* **2014**, *6*, 264–279. (f) Atilkan, N.; Schalaad, H.; Nur, Y.; Hacaloglu, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 148–152. (g) Kedracki, D.; Chekini, M.; Maroni, P.; Schalaad, H.; Nardin, C. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 3375–3382. (h) Tauhardy, L.; Pretzel, D.; Kempe, K.; Gottschaldt, M.; Pohlers, D.; Schubert, U. S. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 5751–5764. (i) Tauhardt, L.; Pretzel, D.; Bode, S.; Czaplowska, J. A.; Kempe, K.; Gottschaldt, M.; Schubert, U. S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 2703–2714. (j) Rinkenauer, A. C.; Tauhardt, L.; Wandler, F.; Kempe, K.; Gottschaldt, M.; Traeger, A.; Schubert, U. S. *Macromol. Biosci.* **2015**, *15*, 414–425.

pero, hasta donde nosotros sabemos, únicamente existe un ejemplo donde dicha reacción se utilice para la síntesis de un copolímero de bloques mediante acoplamiento cadena-cadena. En dicho ejemplo, Wu y colaboradores sintetizaron los copolímeros lineales de dos bloques poli(*N*-isopropilacrilamida)-*b*-poli(2-isopropil-2-oxazolona) (**37**) a partir de las cadenas telequéricas de POx (**49**) y poli(*N*-isopropilacrilamida) (**50**) funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos metacrilato y tiol respectivamente (Esquema 9).^{22a}



Esquema 9. Síntesis del copolímero **37** a partir de los bloques de poli(2-isopropil-2-oxazolona) (**49**) y poli(*N*-isopropilacrilamida) (**50**) funcionalizados.

Por su parte, las reacciones de tipo Diels-Alder (DA) se han empleado con menor profusión para la síntesis de copolímeros de distinta naturaleza mediante acoplamientos cadena-cadena debido, principalmente, a las restrictivas condiciones de reacción que, usualmente, requieren de elevadas temperaturas, tiempos de reacción largos y cantidades no equimolares de polímeros de partida.³⁷ En este aspecto, la versión heteroatómica de la Diels-Alder (hetero-Diels-Alder o HDA) ha encontrado un nicho de aplicabilidad en reacciones de acoplamiento polímero-polímero que derivan de polimerizaciones por transferencia de adición-fragmentación reversible (RAFT).³⁸ Dicha aplicabilidad, derivada de la utilización de iniciadores de RAFT que contienen restos ditioéster que pueden actuar, directamente, como dienófilos activados en reacciones ortogonales de HDA con polímeros telequéricos debidamente funcionalizadas con un dieno. Sin

³⁷ Omurtag, P. S.; Gunay, U. S.; Dag, A.; Durmaz, H.; Hizal, G.; Tunca, U. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 2252–2259

³⁸ (a) Glassner, M.; Delaitre, G.; Kaupp, M.; Blinco, J. P.; Barner-Kowollik, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7274–7277. (b) Inglis, A. J.; Sinnwell, S.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2411–2414.

embargo, fuera de las polimerizaciones RAFT, la HDA no se ha extendido a técnicas de polimerización tales como polimerización catiónica con apertura de anillo (CROP). En el caso de las polioxazolininas, Hoogenboom, Schubert y colaboradores describieron las síntesis de copolímeros dendríticos de bloques mediante acoplamiento polímero-dendrímico de tipo Diels-Alder. En este trabajo, la funcionalización de las cadenas de polioxazolinas también se llevó a cabo mediante reacciones “Click” de tipo CuAAC (Figura 3).³⁹

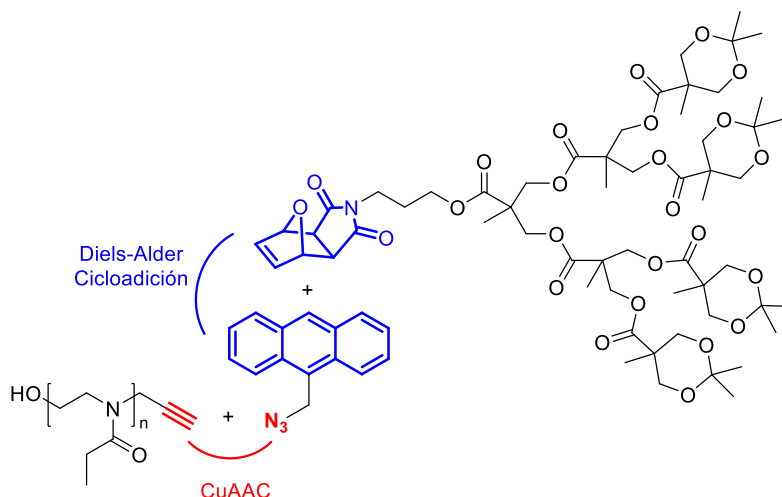
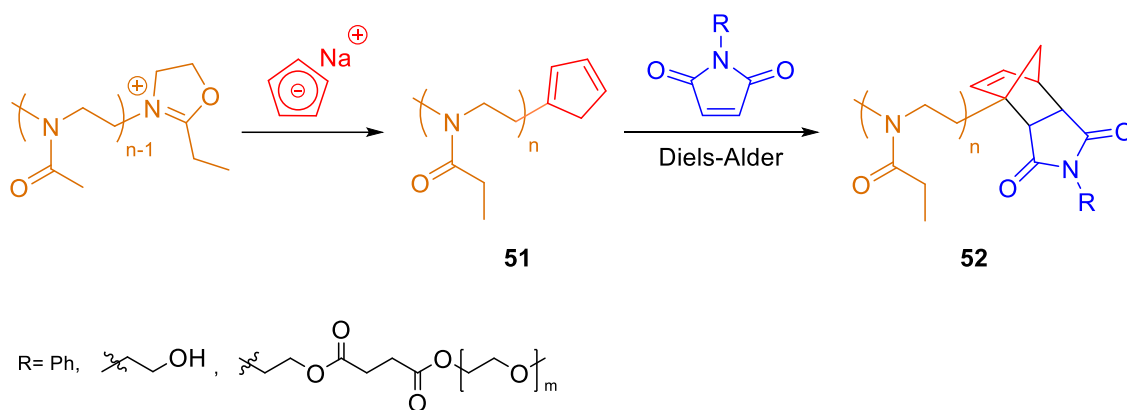


Figura 3. Síntesis de un copolímero dendrítico de bloques, mediante acoplamientos de tipo Diels-Alder y reacción “Click” de tipo CuAAC.

Los mismos autores, utilizaron la reacción de DA para la funcionalización selectiva y eficiente de poli(2-etil-2-oxazolinas) (**62**) funcionalizada en uno de sus extremos con un grupo ciclopentadienilo (Esquema 10).⁴⁰

³⁹ Kempe, K.; Onbulak, S.; Schubert, U. S.; Sanyal, A.; Hoogenboom, R. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3236-3244.

⁴⁰ Glassner, M.; Kempe, K.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R.; Barner-Kowollik, C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10620-10622.



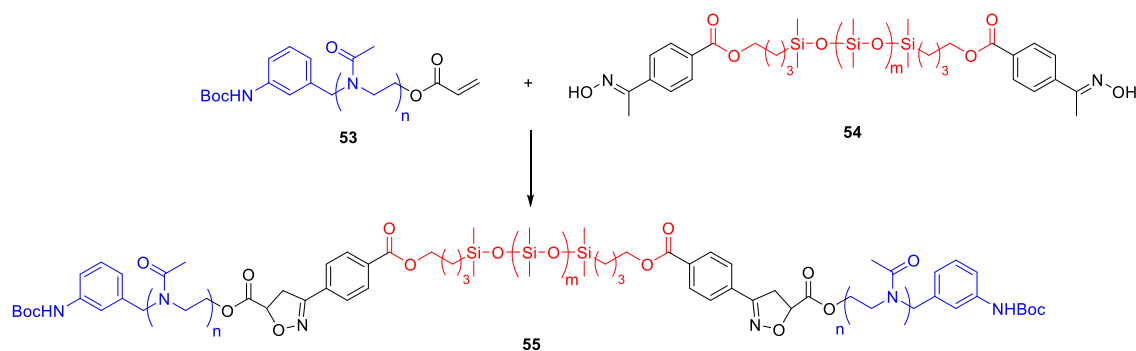
Esquema 10. Funcionalización de la poli(2-etil-2-oxazolina) (**52**).

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y dipolarófilos representan una estrategia sintética muy atractiva para la síntesis de copolímeros de bloques mediante acoplamiento “Click” sin metal. Debido a la cinética de reacción rápida y la alta regioselectividad,⁴¹ estas reacciones se han empleado extensamente para la modificación de las cadenas poliméricas en etapas de post-polimerización.⁴² En el año 2014, Theogarajan y colaboradores describieron la síntesis de copolioxazolinas de tres bloques de tipo POx-*b*-PDMS-*b*-POx (**55**) (PDMS = poli(dimetoxi)siloxano) mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con polioxazolinas funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos acrilato (**53**) y cadenas de PDMS doblemente funcionalizadas en sus extremos con grupos cloro oxima (**54**) que descomponen “*in situ*” generando óxido de nitrilo (Esquema 11).⁴³

⁴¹ (a) Heaney, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3043-3058. (b) van Mersbergen, D.; Wijnen, J. W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8801-8805.

⁴² (a) Singh, I.; Zarafshani, Z.; Lutz, J-F.; Heaney, F. *Macromolecules* **2009**, *42*, 5411-5413. (b) Singh, I.; Zarafshani, Z.; Heaney, F.; Lutz, J-F. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 372-375. (c) Gutmiedl, K.; Fazio, D.; Carell, T. *Chemistry* **2010**, *16*, 6877-6883. (d) Gutmiedl, K.; Wirges, C. T.; Ehmke, V.; Carell, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2405-2408. (e) Lee, Y-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Macromolecules* **2009**, *42*, 7709-7717.

⁴³ Isaacman, M. J.; Cui, W.; Theogarajan, L. S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 3134-3141.



Esquema 11. Síntesis de copolioxazolinas de tres bloques de tipo POx-*b*-PDMS-*b*-POx (55).

2.1.2. Síntesis de copolioxazolinas mediante acoplamiento azida-alquino 1,3-dipolares catalizados por Cu (CuAAC)

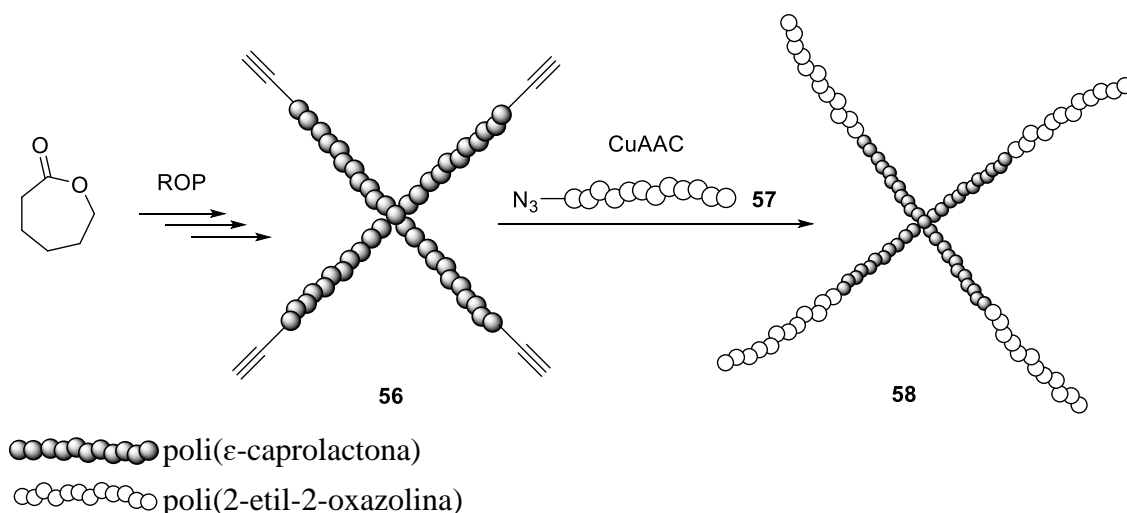
Habiendo descrito en el apartado anterior la aplicación de las reacciones “Click” de tipo tiol-eno, Diels-Alder y de cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo, en la síntesis y funcionalización de polioxazolinas, el presente apartado se centrará en la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC). Desde este punto de vista, el primer trabajo que describió la síntesis de polioxazolinas funcionalizadas en uno de sus extremos con un grupo alquino susceptible de ser usado en una reacción CuAAC, fue publicado por los grupos de Hoogenboom y Schubert en el año 2008.^{19b} En el mismo trabajo, los autores demostraron la accesibilidad de los grupos terminales mediante varias reacciones de acoplamiento CuAAC utilizando distintos azidas moleculares orgánicas. La metodología más extendida para la introducción de alquinos en la estructura de las POx es iniciar la polimerización de 2-oxazolinas con tosilato de propargilo. También se ha descrito el uso de ácido hexanoico como agente de terminación de la CROP (en este caso se introduce un grupo pentinilo que está conectado a la cadena de POx a través de un enlace éster fácilmente degradable)⁴⁴. Del mismo modo, las funcionalidades azida se pueden incorporar: *i*) durante la terminación por adición de un exceso de azida de sodio,⁴⁵ o *ii*) iniciando la polimerización con tosilatos funcionalizados con grupos azida.⁴⁶ La variedad de rutas sintéticas para la preparación de POx

⁴⁴ Kempe, K.; Killips, K. L.; Poelma, J. E.; Jung, H.; Bang, J.; Hoogenboom, R.; Tran, H.; Hawker, C. J.; Schubert, U. S.; Campos, L. M. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 677-682.

⁴⁵ (a) von der Ehe, C.; Kempe, K.; Bauer, M.; Baumgaertel, A.; Hager, M. D.; Fischer, D.; Schubert, U. S. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2146-2156. (b) Li, Y.; Giles, M. D.; Liu, S.; Laurent, B. A.; Hoskins, J. N.; Cortez, M. A.; Sreerama, S. G.; Gibb, B. C.; Grayson, S. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9036-9038.

⁴⁶ Xia, G.; An, Z.; Wang, Y.; Zhao, C.; Li, M.; Li, Z.; Ma, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 390-398.

funcionalizadas con grupos alquino y azida provocó una extensiva utilización de las reacciones “Click” de tipo CuAAC para la derivatización química de las polioxazolin. Así, se ha descrito la funcionalización de POx con: *i*) proteínas virales modificadas (también conocidas como “*virus-like particles*”, son proteínas virales desprovistas del ácido nucleico viral y, generalmente, encapsuladas dentro de una bicapa lipídica, por lo que no son infecciosas)^{17c}; *ii*) dendrímeros termo-sensibles,³⁹ *iii*) aminoácidos⁴⁷ y *iv*) péptidos.⁴⁸ Aunque la CuAAC es una herramienta sintética muy potente para la modificación de POx, su aplicación a las reacciones de acoplamiento polímero-polímero ha sido menos estudiada. En este sentido, uno de los primeros ejemplos (si no el primero) de aplicación del acoplamiento cadena-cadena CuAAC a la síntesis de copolioxazolin, fue el descrito por el grupo de Schubert en el año 2012. En este trabajo se detalla la síntesis de copolímeros de bloque en estrella poli(ϵ -caprolactona)-*b*-PEtOx (**58**) usando reacciones de CuAAC a partir de núcleos en estrella de poli(ϵ -caprolactona) funcionalizados con grupos alquino (**56**) y PEtOx funcionalizada en sus extremos con grupos azida (**57**) (PEtOx-N₃, Esquema 12).^{45a} En el mismo año (2012), el grupo de Monge describió los copolímeros análogos de injerto (poli(ϵ -caprolactona)-*graft*-PEtOx) empleando también reacciones de acoplamiento CuAAC.⁴⁹



Esquema 12. Síntesis del copolímero de bloque en estrella poli(ϵ -caprolactona)-*b*-PEtOx (**22**).

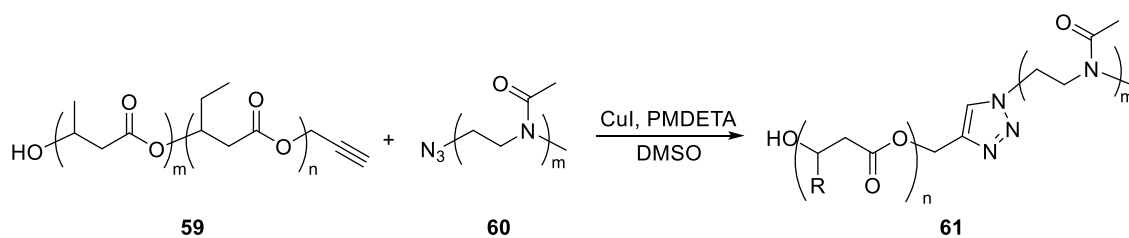
⁴⁷ Caponi, P-F.; Ulijn, R. *Polymers* **2012**, *4*, 1399-1415.

⁴⁸ Chapman, R.; Bouten, P. J. M.; Hoogenboom, R.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6522-6524.

⁴⁹ Guillerm, B.; Darcos, V.; Lapinte, V.; Monge, S.; Coudane, J.; Robin, J-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2879-2881.

La síntesis de estos polímeros requiere de la utilización de un fuerte exceso de PEOx-N₃ (**21**). Además, la estructura de la poliamida de PEOx impidió una total eliminación del catalizador tras la reacción de acoplamiento, lo que proporciona copolímeros con impurezas de cobre. La total eliminación del Cu residual de los copolímeros se logró utilizando sulfuro de sodio, pero esto llevó a contaminación de los materiales resultantes con trazas de azufre.^{43, 50} Los mismos autores utilizaron una metodología análoga para sintetizar el copolímero de bloques en estrella PEG-*b*-PEtOx (PEG= poli(etilenglicol)).^{2g}

En 2012, también aparecen los dos primeros trabajos que describen la síntesis de copolioxazolinias lineales de dos bloques. En el primero de ellos, el grupo de Langlois describió la síntesis del copolímero de bloques poli(2-metil-2-oxazolina)-*b*-poli(3-hidroxiacanoato) (**61**) (PMeOx-*b*-PHA; PHA= poli(3-hidroxiacanoato-*co*-3-hidroxiacanoato) (**59**)) utilizando poli(2-metil-2-oxazolina) funcionalizada en uno de sus extremos con grupos azida (**60**) (PMeOx-N₃, Esquema 13).⁵¹



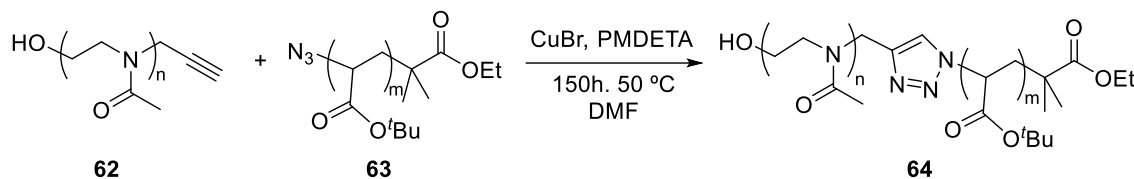
Esquema 13. Síntesis del copolímero de bloques poli(2-metil-2-oxazolina)-*b*-poli(3-hidroxiacanoato) (**61**).

En el segundo trabajo, y de forma similar al anterior pero esta vez partiendo de una α -alquino-P(MeOx) (**62**) sintetizada por apertura de 2-metil-2-oxazolina con tosilato de propargilo, se describió la síntesis del copolímero poli(2-metil-2-oxazolina)-*b*-poli(tert-butilacrilato) (PMeOx-*b*-P'BA) (**64**). La reacción se llevó a cabo usando CuBr como fuente de Cu(I), PMDETA como ligando y DMF como disolvente (Esquema 14). Los autores sintetizaron seis copolímeros con distintas relaciones de bloques

⁵⁰ Isaacman, M. J.; Barron, K. A.; Theogarajan, L. S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 2319-2329.

⁵¹ Lemechko, P.; Reanrd, E.; Volet, G.; Colin, C. S.; Guezennec, J.; Langlois, V. *React. Funct. Polym.* **2012**, *72*, 160-167.

(PMeOx/P^tBA (**62/63**) = 1/1 (**64c-d**); 1/2 (**64a**); 1/3 (**64b**); 1/4 (**64f**) y 1/10 (**64e**), mostrando todos ellos un alto grado de pureza y muy bajas polidispersidades ($D < 1,2$).⁵²



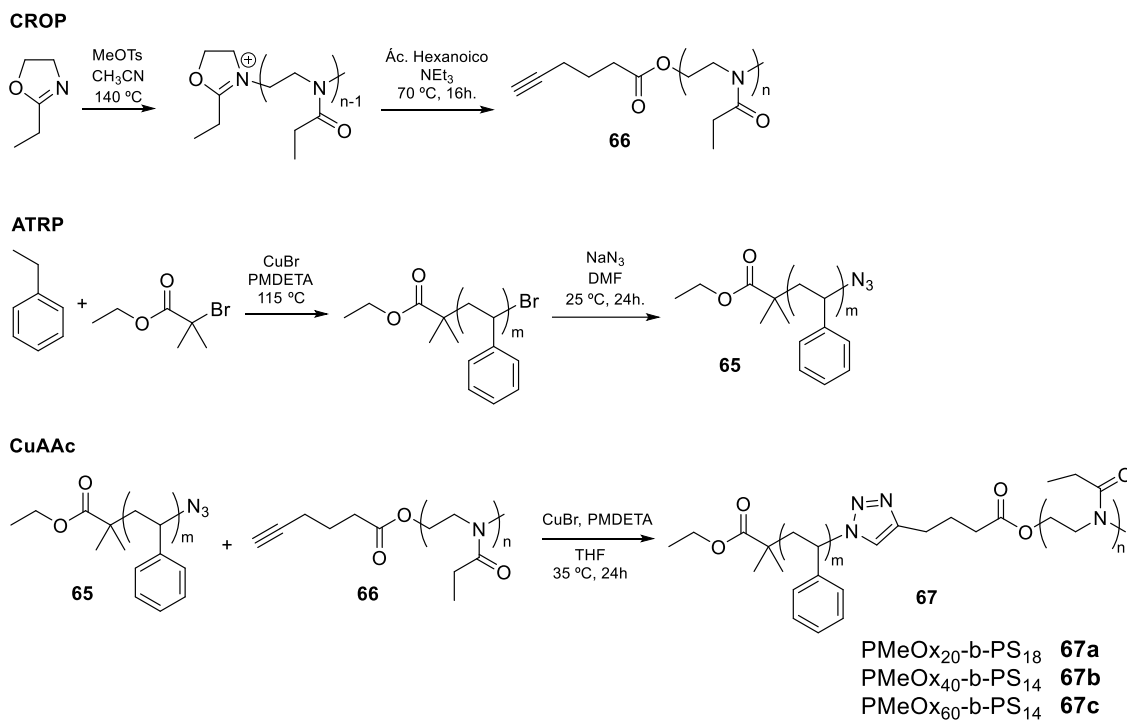
Copolímero	64	Relación 62/63
(PMeOx) ₁₁ - <i>b</i> -P(^t BA) ₁₉	64a	1/2
(PMeOx) ₁₁ - <i>b</i> -P(^t BA) ₃₀	64b	1/3
(PMeOx) ₂₅ - <i>b</i> -P(^t BA) ₁₉	64c	1/1
(PMeOx) ₂₅ - <i>b</i> -P(^t BA) ₃₀	64d	1/1
(PMeOx) ₁₁ - <i>b</i> -P(^t BA) ₁₁₃	64e	1/10
(PMeOx) ₂₅ - <i>b</i> -P(^t BA) ₁₁₃	64f	1/4

Esquema 14. Síntesis del copolímero poli(2-metil-2-oxazolina)-*b*-poli(tert-butilacrilato) (PMeOx-*b*-P^tBA) (**64a-f**).

Uno de los ejemplos donde mejor se detalla la síntesis de copolioxazolinás de bloques mediante acoplamiento cadena-cadena de tipo CuAAC, es el que describe la preparación del copolímero de bloques PEtOx-*b*-poliestireno (**67**) (PEtOX-*b*-PS, Esquema 15).⁴⁴ En este trabajo, el PS (**65**) se polimeriza mediante ATRP (empleando Cu(I)/PMDETA) lo que facilita su funcionalización terminal con NaN₃. A su vez, la CROP de la 2-etil-2-oxazolina se termina con ácido 4-hexanoico para obtener la PEtOx (**66**) dotada de una funcionalidad alquino terminal. El acoplamiento de ambos polímeros usando CuBr/PMDETA en THF lleva a la formación de los copolímeros PEtOx-*b*-PS (**67**) con distintas relaciones de bloques (ϕ_{PEtOx} = fracciones en volumen, 30, 22, 16, 12), alta pureza y muy bajas polidispersidades ($D < 1,2$). Después de este trabajo, y de forma análoga a la anteriormente descrita pero empleando una α -alquino-P(MeOx) sintetizada por apertura de 2-metil-2-oxazolina con tosilato de propargilo, se describió la síntesis del copolímero poli(2-metil-2-oxazolina)-*b*-poli(4-vinilpiridina) (PMeOx-*b*-P4VP).⁵³

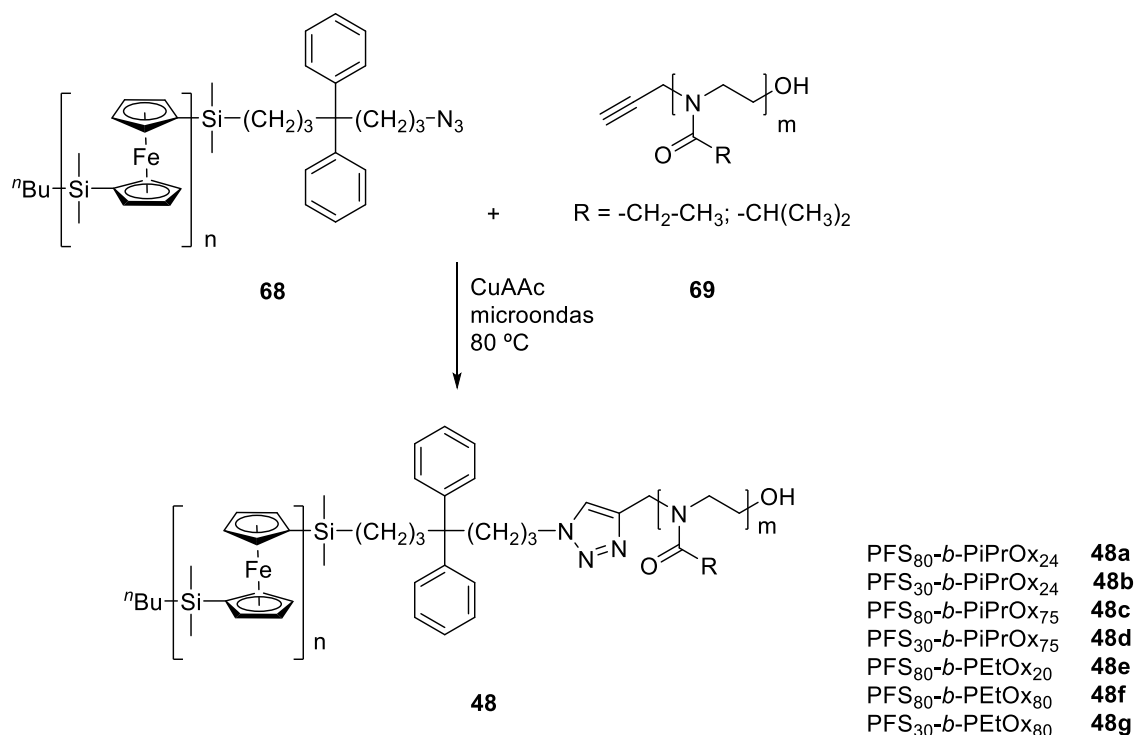
⁵² Guillerme, B.; Monge, S.; Lapinte, V.; Robin, J-J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 1118-1128.

⁵³ Tan, L.; Bai, L.; Zhu, H.; Zhang, C.; Chen, L.; Wang, Y.; Cheradame, H. *J. Mater. Sci.* **2015**, *50*, 4898-4913.



Esquema 15. Síntesis de los copolímeros poli(2-etil-2-oxazolina)-*b*-poliestireno (**67a-c**).

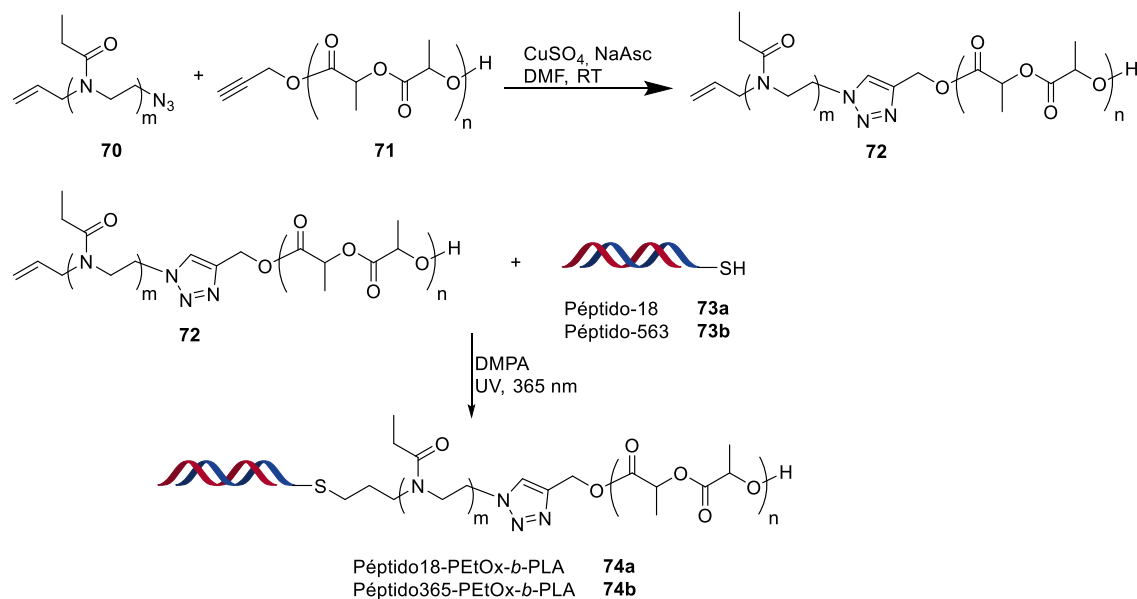
En 2014, el grupo de Schacher describió los que hasta el comienzo de esta investigación eran los únicos ejemplos en la bibliografía de copolioxazolinas con bloques inorgánicos u organometálicos, los copolímeros poli(ferrocenildimetilsilano)-*b*-poli(2-alquil-2-oxazolina) (**48**) (PFS-*b*-POx; POx = poli(2-etil-2-oxazolina y poli(2-isopropil-2-oxazolina), Esquema 16).³² La síntesis de estos copolímeros se llevó a cabo mediante CuAAC asistida por microondas a partir de α -alquino-POx (**69**), aislándose con alta pureza y bajas polidispersidades ($D < 1.2$) siete copolímeros con distintas relaciones de bloques.



Esquema 16. Síntesis de los copolímeros poli(ferrocenildimetilsilano)-*b*-poli(2-alkil-2-oxazolina) (**48a-g**).

Por último y muy recientemente (2020), Alpturk y colaboradores describieron la síntesis de poli(2-etil-2-oxazolina)-*b*-poli(L-lactida) ((PEtOx-*b*-PLA) (**74a-b**) utilizando PEtOx doblemente funcionalizadas en sus extremos con grupos azida y alqueno (**70**) (Esquema 17).⁵⁴ El acoplamiento cadena-cadena de tipo CuAAC se produce entre los grupos azida de la PEtOx (**70**) y los grupos alquino terminales de las cadenas de PLA (**71**). Los copolímeros de bloques resultantes (**72**) son funcionalizados en uno de sus extremos con distintos péptidos de reconocimiento tumoral (**73a-b**) (“tumor-homing peptides” como el péptido-18 (**73a**) o el péptido-563 (**73b**)), mediante reacciones “Click” de tipo tiol-eno utilizando el doble enlace terminal de las cadenas PEtOx de los copolímeros (**72**).

⁵⁴ Ozkose, U. U.; Gulyuz, S.; Khalily, M. P.; Ozcuubukcu, S.; Bozkir, A.; Tasdelen, M. A.; Alpturk, O.; Yilmaz, O. *J. Appl. Polym. Sci.* **2021**, *138*, 50286.



Esquema 17. Síntesis de poli(2-etil-2-oxazolina)-*b*-poli(L-lactida) ((PEtOx-*b*-PLA) (**74a-b**))

Además de los ejemplos anteriormente detallados, cabe mencionar que existen metodologías de acoplamiento CuAAC análogas a las anteriormente descritas que conducen a la síntesis de copolioxazolinias lineales de tres bloques^{50,55} y copolioxazolinias de injerto.⁵⁶

⁵⁵ Isaacman, M. J.; Corigliano, E. M.; Theogarajan, L. S. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 2996-3000.

⁵⁶ (a) Lav, T-X; Lemechko, P.; Renard, E.; Amiel, C.; Langlois, V.; Volet, G. *React. Funct. Polym.* **2013**, *73*, 1001-1008. (b) Kempe, K.; Ng, S. L.; noi, K. F.; Müllner, M.; Gunawan, S. T.; Caruso, F. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 1069-1072.

Discusión De Resultados

Capítulo 1

1. Síntesis de copolifosfacenos de bloque con segmentos hidrosolubles de poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx), mediante acoplamientos cadena-cadena por cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (CuAAC).

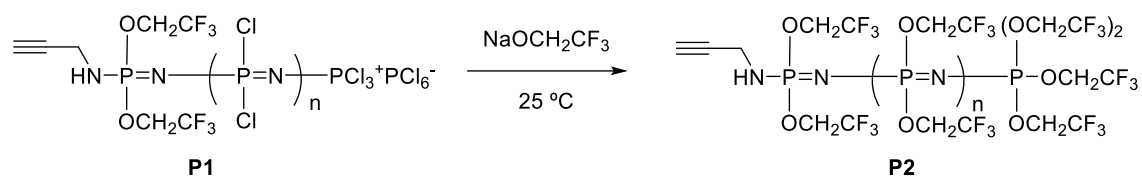
Tal y como se ha descrito en la Introducción General y en la Introducción del presente capítulo, una de las metodologías más empleadas para sintetizar copolímeros lineales de dos bloques son los acoplamientos cadena-cadena altamente selectivos basados en reacciones tipo “Click”. De entre este tipo de acoplamientos, las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos terminales y azidas catalizada por Cu(I) (CuAAC) presentan, en general una serie de ventajas derivadas de su alta tolerancia a la presencia de grupos funcionales en las cadenas poliméricas, una alta especificidad y rendimientos casi cuantitativos.¹ Además, tanto la síntesis de PEtOx funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos azida (POx-N₃)² como la de polifosfacenos telequéricos con grupos propargil amino (-NH-C≡CH),³ han sido descritas previamente en la bibliografía.

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 1).³ Ninguna de las condiciones de reacción estudiadas permitió obtener de forma pura el homopolímero [N=P(OCH₂CF₃)₂]_n-NH-C≡CH (**P2**, Esquema 1). 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 -OCH₂CF₃ durante la etapa de sustitución nucleófila macromolecular (Esquema 1).

¹ (a) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2933-2945. (b) Meldal, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 1016-1051. (c) Johnson, J. A.; Finn, M. G.; Koberstein, T. J.; Turro, N. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 1052-1072.

² (a) von der Ehe, C.; Kempe, K.; Bauer, M.; Baumgaertel, A.; Hager, M. D.; Fischer, D.; Schubert, U. S. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, 213, 2146-2156. (b) Lemechko, P.; Reanrd, E.; Volet, G.; Colin, C. S.; Guezennec, J.; Langlois, V. *React. Funct. Polym.* **2012**, 72, 160-167. (c) Xia, G.; An, Z.; Wang, Y.; Zhao, C.; Li, M.; Li, Z.; Ma, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, 61, 390-398. (d) Altuntaş, E.; Weber, C.; Kempe, K.; Schubert, U. S. *Eur. Polym. J.* **2013**, 49, 2172-2185. (e) Osawa, S.; Ishii, T.; Takemoto, H.; Osada, K.; Kataoka, K. *Eur. Polym. J.* **2017**, 88, 553-561. (f) Willwesinn, J.; Schmidt, B. V. K. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, 55, 3757-3766. (g) Willersinn, J.; Schmidt, B. V. K. *J. Polymers* **2017**, 9, 293. (h) Ozkose, U. U.; Gulyuz, S.; Khalily, M. P.; Ozcuubukcu, S.; Bozkir, A.; Tasdelen, M. A.; Alpturk, O.; Yilmaz, O. *J. Appl. Polym. Sci.* **2021**, 138, 50286. (i) Göppert, N. E.; Dirauf, M.; Weber, C.; Schubert, U. S. *Polym. Chem.* **2021**, 12, 5426-5437.

³ Tian, Z.; Liu, X.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2012**, 45, 2502-2508.



Esquema 1. 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.³

Es por ello que, utilizando como modelo la síntesis anteriormente expuesta, se diseñó una nueva metodología sintética que permita solventar los problemas encontrados anteriormente. Para ello, el grupo funcional etinilo, -C≡C-H, se incorpora al extremo final de la cadena de polifosfaceno en el iniciador de la polimerización catiónica “viva” de *N*-trimetilsililtriclorofosforanimina, Cl₃P=N-SiMe₃ (**8**), un trifenilfosfano funcionalizado en el C₄ de uno de sus anillos aromáticos con grupos etinilo (**7**, ver Figura 1). De esta forma, el (4-etinil-fenil)difenilfosfano (**7**) puede actuar como molécula bifuncional, donde por un lado la funcionalidad de difenilfosfano (-PPh₂) es precursora de la polimerización catiónica viva de Cl₃P=N-SiMe₃ (**8**),⁴ mientras que el grupo etinilo, -C≡C-H, puede experimentar reacciones de CuAAC con azidas (Figura 1).

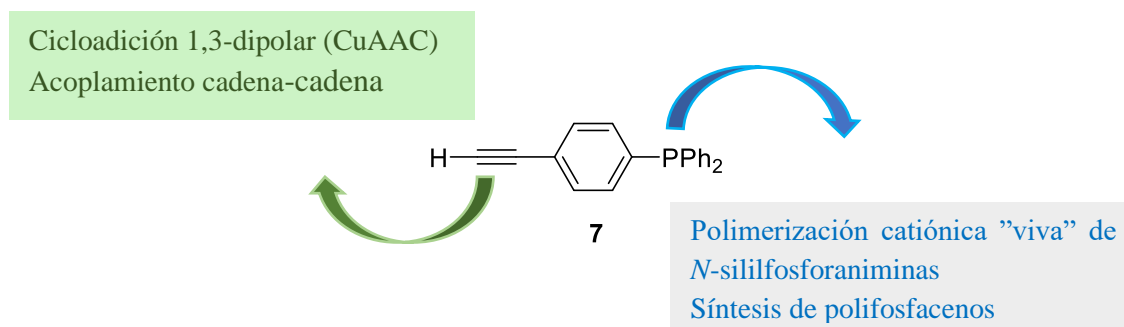


Figura 1. Aproximación sintética propuesta para la obtención de copolímeros de bloque mediante combinación de la polimerización catiónica viva de *N*-sililfosforaniminas y acoplamiento cadena-cadena tipo CuAAC.

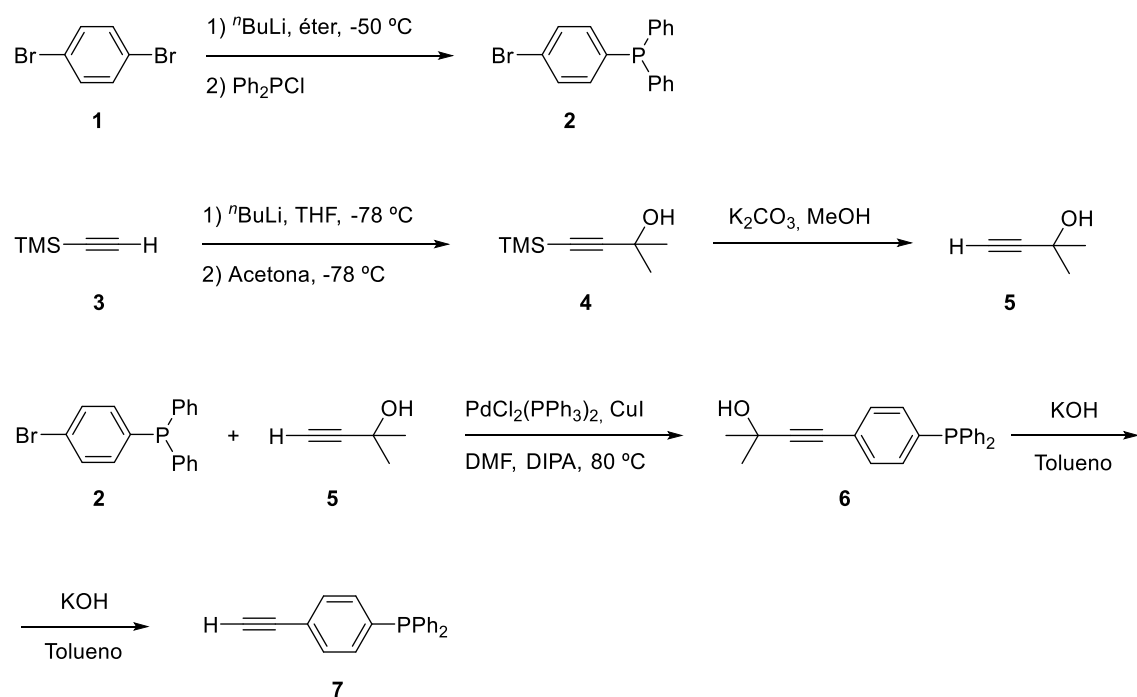
⁴ (a) Wilfert, S.; Henke, H.; Schoefberger, W.; Brüggemann, O.; Teasdale, I. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 1135-1141. (b) Presa-Soto, D., Carriedo, G. A., de la Campa, R., Presa Soto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10102-10107. (c) Presa Soto, A.; Manners, I. *Macromolecules* **2009**, *42*, 40-42.

A continuación, se describirán las distintas etapas de síntesis que condujeron a la preparación de los copolifosfacenos de bloques, cristalinos y quirales, dotados de cadenas de PEtOx, mediante acoplamientos CuAAC.

1.1. Síntesis de polifosfacenos telequéricos funcionalizados en uno de sus extremos con un grupo etinilo, $-C\equiv C-H$.

1.1.1. Síntesis de (4-(etinil)fenil)difenil fosfano (7).

La síntesis del (4-(etinil)fenil)difenilfosfano (7) se llevó a cabo siguiendo la secuencia de reacciones que se describe en el Esquema 2. La ruta de síntesis propuesta implica un acoplamiento de tipo Sonogashira entre el ((4-Bromo)fenil)difenilfosfano (2) y el alcohol propargílico 2-metilbut-3-in-2-ol (5).



Esquema 2. Síntesis del (4-(etinil)fenil)difenilfosfano (7)

La síntesis de ((4-Bromo)fenil)difenil fosfano (2), se llevó a cabo por reacción de 1,4-dibromobenceno (1) con $n\text{BuLi}$ y cloruro de difenilfosfano. Esta reacción permitió sintetizar el bromo fosfano 2 con excelentes rendimientos (76%) y elevada pureza tras purificación cromatográfica.⁵ Por otra parte, la síntesis del alcohol propargílico 5 se llevó

⁵ Beele, B.; Guenther, J.; Perera, M.; Stach, M.; Oeser, T.; Blümel, J. *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 2729-2731.

a cabo por reacción, en un primer paso, de trimetilsililacetileno (**3**) con $^n\text{BuLi}$ y acetona para dar lugar al alcohol 2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol (**4**) con un grupo protector trimetilsililo. La eliminación del grupo trimetilsililo por tratamiento de **4** con K_2CO_3 en metanol, condujo a la obtención del alcohol propargílico **5** con excelentes rendimientos tras purificación cromatográfica (82 %).⁶ La siguiente etapa de síntesis consiste en un acoplamiento de tipo Sonogashira entre el (4-Bromofenil)difenil fosfano (**2**) y el alcohol propargílico **5** en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI y *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (diisopropilamina, DIPA). La reacción se llevó a cabo en DMF a 80 °C dando lugar, tras dos días de reacción, al alcohol 4-(4-(difenilfosfanil)fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (**6**), que tras el tratamiento con una base fuerte (KOH) genera el ((4-etinil)fenil)difenilfosfano (**7**) con buenos rendimientos (89%) tras purificación cromatográfica (rendimiento global 55%).⁷ Los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos para el compuesto **7** concuerdan con los descritos en la bibliografía para el mismo compuesto (ver Parte Experimental).

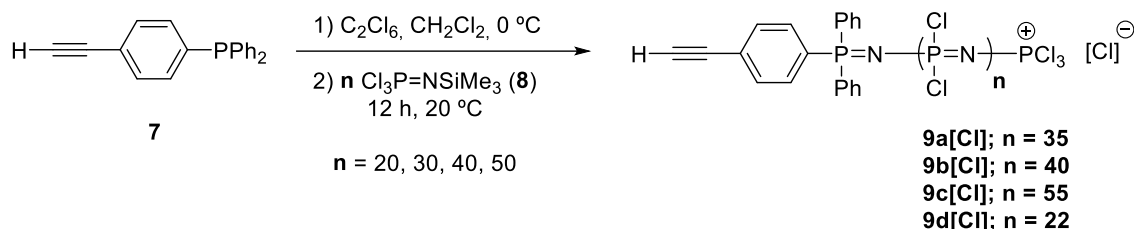
1.1.2. Síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno y R-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno telequéricos funcionalizados con grupos etinilo, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**10a-c**) y PBNP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**11d**) respectivamente)

Trabajos de los grupos de Manners,^{4c} Teasdale^{4a} y de nuestro grupo de investigación,^{4b} han demostrado la eficiencia como precursores en la iniciación de la polimerización de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**8**) de moléculas funcionalizadas con grupos difenilfosfano ($\text{R}-\text{PPh}_2$). Estos precursores de la iniciación necesitan de una etapa previa de cloración oxidativa con un agente de cloración suave como es el hexacloroetano (C_2Cl_6) para generar polidiclorofosfaceno “vivo” (**9a-d**[Cl]). Esquema 3) con un único extremo reactivo frente a la adición nucleófila de más moléculas de monómero ($\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$, **8**). Nótese que las cadenas de polidiclorofosfaceno están funcionalizadas en un extremo con grupos difenilfosfano, $-\text{PPh}_2$, y en el otro con grupos activos $-\text{PCl}_3^+$: $[\text{Ph}_2\text{PR}=\text{N}-(\text{Cl}_2\text{P}=\text{N})_n-\text{PCl}_3]^+ [\text{Cl}]^-$). Así, empleando el etinil-difenilfosfano **7** como precursor de la iniciación de la polimerización de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**8**), y condiciones de reacción similares a las empleadas anteriormente en nuestro grupo de investigación (C_2Cl_6 como agente de cloración y CH_2Cl_2 como disolvente, ver Esquema 3), se procedió

⁶ Zhu, C., Yang, B., Jiang, T., Bäckwall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9066-9069.

⁷ Grelaud, G.; Argouarch, G.; Paul, F. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 3786-3788.

a la síntesis del poli(dicloro)fosfaceno telequérico **9a[Cl]** con una relación $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3/7 = 30/1$.



Esquema 3. Síntesis para la obtención de poli(dicloro)fosfaceno **9[Cl]** funcionalizado con un triple enlace en uno de sus extremos.

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 ($-\text{PCl}_3^+$ a ca. 8,16 ppm y $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{PPh}_2=\text{N}-$ a ca. 19,70 ppm) y las unidades $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$ (ca. -17,74 ppm), un grado de polimerización de 35 unidades repetidas para el polidiclorofosfaceno **9a[Cl]**, lo que es coherente con la relación $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3/7 = 30/1$ empleada (Figura 2). Esta buena concordancia entre los grados de polimerización experimentales y teóricos pone en evidencia la excelente capacidad de iniciación de la combinación de (4-etinil)fenil)difenilfosfano (**7**) y C_2Cl_6 . Utilizando la misma metodología pero variando la relación $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3/7$ a 40/1; 50/1 y 20/1, se obtubieron los polidiclorofosfacenos **9b[Cl]**, **9c[Cl]** y **9d[Cl]**, cuyoss grado de polimerización experimental determinados por integración relativa de las señales de los grupos finales y la señal correspondiente a las unidades centrales de $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_n$ en el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN es coherente (**9b[Cl]**, $n = 40$; **9c[Cl]**, $n = 55$; **9d[Cl]**, $n = 22$) con el esperado teóricamente (Esquema 3). Una vez sintetizados los polifosfacenos **9a-d[Cl]** con grados de polimerización controlados y, más importante, funcionalizados en uno de sus extremos con grupos ((4-etinil)fenil)difenilfosfanil ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{PhP}(\text{Ph})_2-$. Esquema 3), se utilizaran como precursores para la síntesis de polifosfacenos telequéricos cristalinos (poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfaceno, PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**10a-c**)) y quirales, (*R*)-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno PBNP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**11d**).

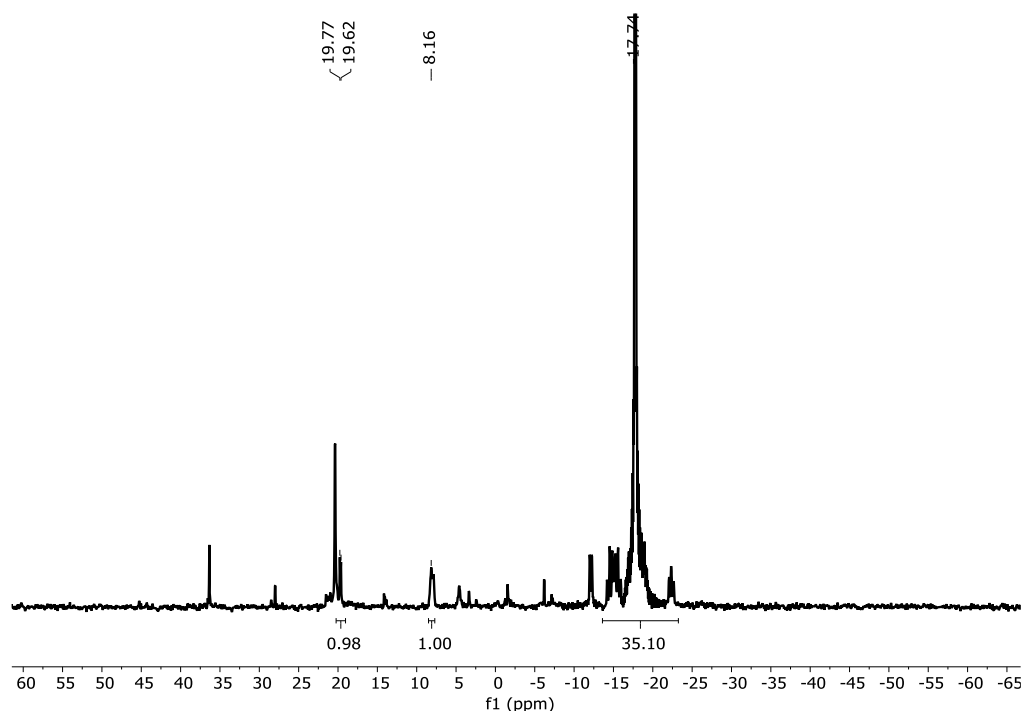
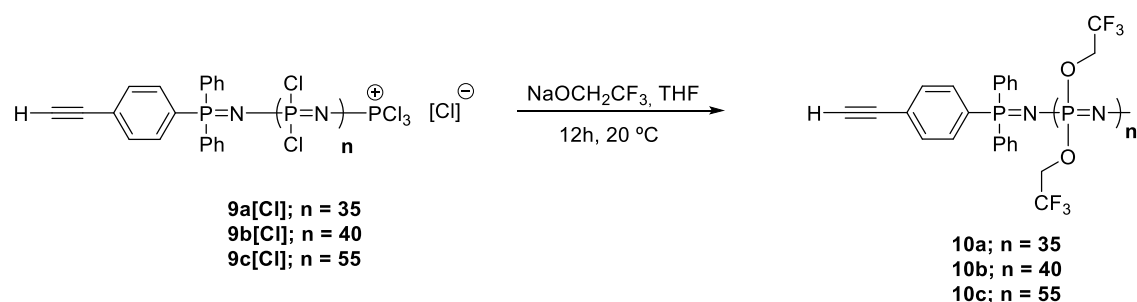


Figura 2. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN realizado en CDCl_3 del polidiclorofosaceno **9a[Cl]** que permite estimar (por integración relativa de las señales de los grupos finales $(-\text{PCl}_3^+$ a ca. 8,16 ppm y $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{PPh}_2=\text{N}-$ a ca. 19,70 ppm) y las unidades $[\text{N}=\text{PCl}_2]_n$ (ca. -17,74 ppm), un grado de polimerización de 35 unidades repetidas de **9a[Cl]**.

1.1.2.1. Síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosaceno funcionalizados con grupos etilnilo, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**10a-c**))



Esquema 4. Sustitución macromolecular de los cloros del polidiclorofosacenos **9[Cl]** por el grupo trifluoroetóxido para dar lugar a los polímeros poli[bis(trifluoroetoxi)]fosaceno funcionalizados con grupos etilnilo, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**10a-c**))

Los grados de polimerización de los PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**10a-c**) se pudieron determinar de forma precisa mediante integración relativa en los espectros de ^1H -RMN

de las señales correspondientes a los protones de los grupos $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ (4,56 ppm, 4H por unidad repetida) con respecto a la señal de los protones aromáticos de los grupos terminales de la cadena polimérica (4-etinilfenil)difenilfosfano (**7**) (7,82-7,69 ppm, 14H. Figura 3). Así, los grados de polimerización obtenidos experimentalmente fueron idénticos a los obtenidos para los polidiclorofosfacenos de partida utilizados en cada síntesis (**9a-c[Cl]**) utilizando los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de los crudos de reacción ($n = 35$ (**10a**); 40 (**10b**) y 55 (**10c**)). Este resultado pone de manifiesto que, como ya se había observado con anterioridad,^{4b} la sustitución en $[\text{N}=\text{PCl}_2]_n$ con $\text{NaOCH}_2\text{CF}_3$ transcurre sin degradaciones de las cadenas de poliméricas.

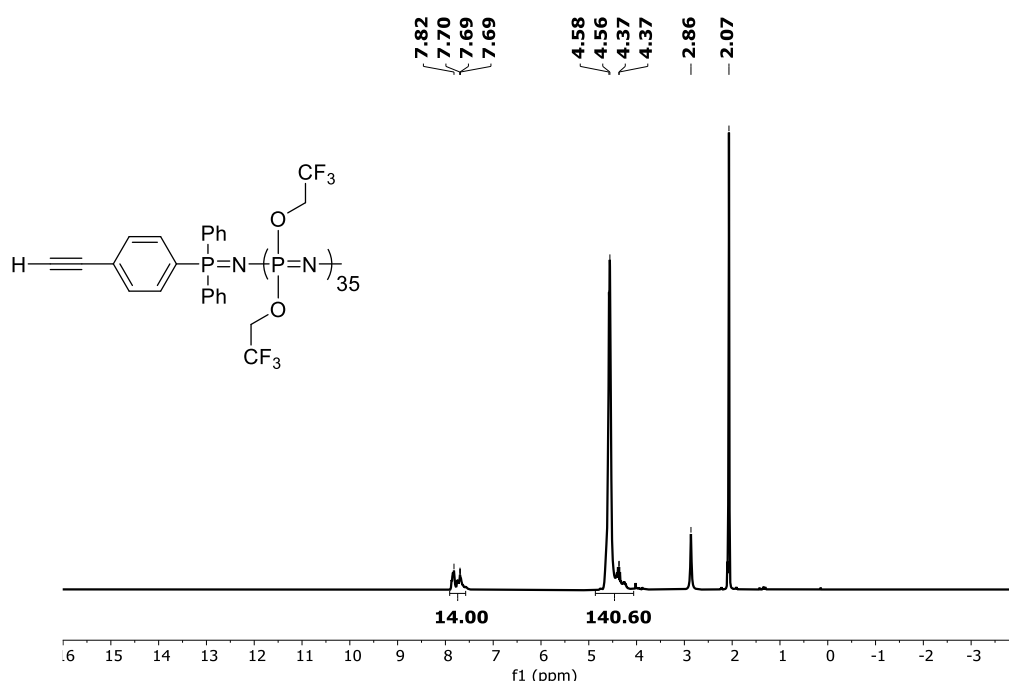


Figura 3. Espectro de ^1H -RMN del copolímero **10a** en acetona- d_6 . La señal a 2,86 ppm corresponde a impurezas de H_2O .

Los PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}$ -H (**10a-c**) mostraron una única señal en el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a -7,74 ppm correspondiente a las unidades $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]$ (Figura 4a). Por otro lado, el espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN mostró, además de las señales esperadas para los grupos $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ($C_a = 63,22$ ppm, q , $^2J_{\text{C-F}} = 37,8$ Hz, y $C_c = 123,06$ ppm, q , $^1J_{\text{C-F}} = 277,0$ Hz) y arilo ($C_b = 133.81$ - 129.37 ppm), dos señales poco intensas a *ca.* 82 y 75 ppm, que se asignan a los carbonos del grupo 4-etinilfenil terminal (Figura 4b). Los datos espectroscópicos son coherentes con la estructura molecular propuesta para los polifosfacenos telequéricos PTFEP- $\text{C}\equiv\text{C}$ -H (**10a-c**).

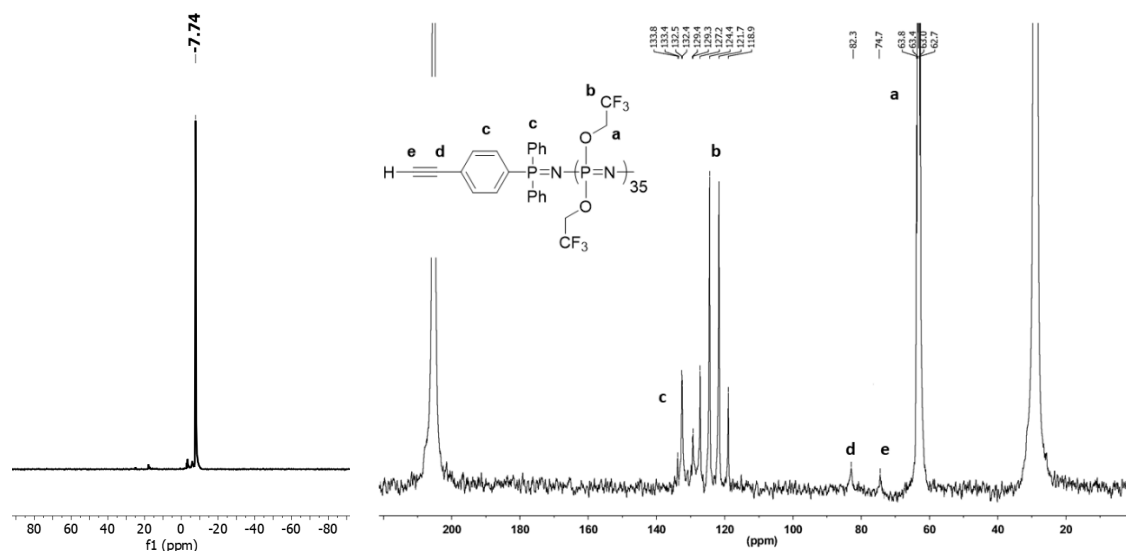


Figura 4. a) espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en acetona- d_6 del compuesto **10a** y b) espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN en acetona- d_6 del compuesto **10a**.

Los pesos moleculares e índices de polidispersidad (\mathcal{D}) de los polifosfacenos PBTEF-C \equiv C-H (**10a-c**), se estudiaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) usando THF con un 1 % de $^n\text{Bu}_4\text{NBr}$ como eluyente (ver Figura 5 y parte experimental). Los cromatogramas mostraron un único pico cromatográfico estrecho que presenta una distribución de pesos moleculares casi Gaussiana. Los pesos moleculares e índices de polidispersidad obtenidos por GPC se muestran en la Tabla 1.

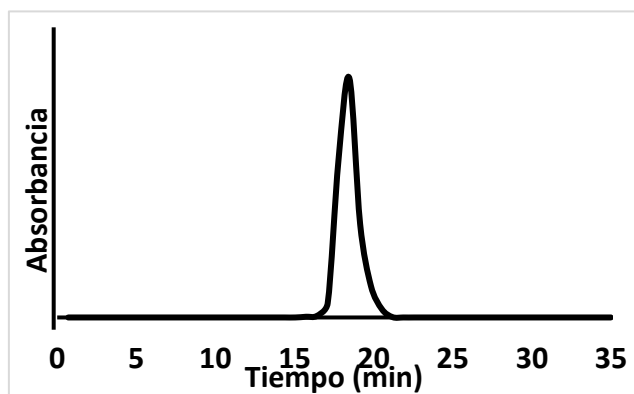


Figura 5. Cromatograma de GPC de 10a a modo de ejemplo representativo de los PTFEP **10a-c**.

Tabla 1. Condiciones experimentales y datos obtenidos mediante GPC para los copolímeros poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] (**10a-c**)

	Relación Monómero (8) /Iniciador (7)	Grado de polimerización (n) RMN ^[a]	M_n -RMN	M_n -GPC ^[b]	\bar{D} GPC	% Rend. ^[c]
10a	30	35	8805	179646	1.21	86
10b	40	40	10020	208019	1.23	83
10c	50	55	12450	237731	1.26	83

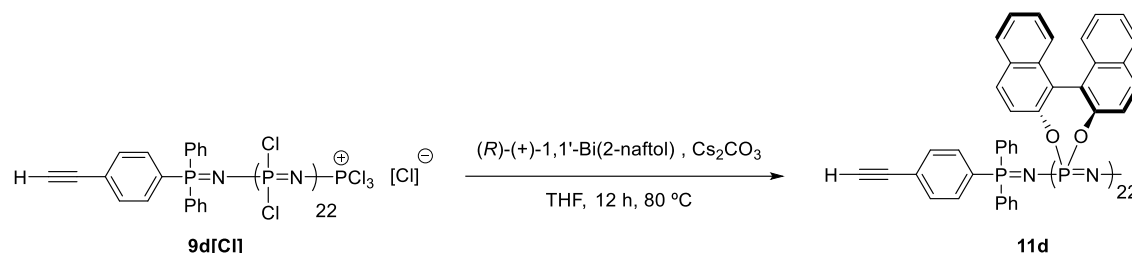
^[a] Determinado por integración relativa en los espectros de ¹H-RMN de los polímeros aislados (**10a-c**) de la señal de los protones aromáticos frente a la señal del grupo -OCH₂CF₃. ^[b] Empleando como eluyente THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr. ^[c] Rend. = Rendimiento del polímero aislado.

Los pesos moleculares de los copolímeros PTFEP-C≡C-H (**10a-c**) presentan valores de M_n mucho más elevados de los calculados por integración de las señales de en los espectros de RMN (Tabla 1). Esto se debe a la sobreestimación de los pesos moleculares del [N=P(OCH₂CF₃)₂]_n obtenidos por GPC causado por su comportamiento en disolución. En efecto, la agregación del [N=P(OCH₂CF₃)₂]_n en THF, incluso en presencia de sales como el ⁿBu₄NBr, está bien documentada en la bibliografía, al igual que su efecto sobre los pesos moleculares obtenidos mediante GPC. Este efecto 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.^{4c, 8} A efectos prácticos, se considerará 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 de los polifosfacenos PTFEP-C≡C-H (**10a-c**). Los cromatogramas de GPC, proporcionan, sin embargo, información sobre el índice de polidispersidad de los polifosfacenos sintetizados. Así, los polifosfacenos PBTEF-C≡C-H (**10a-c**) se aislaron con grados de polidispersidad muy bajos para este tipo de materiales ($\bar{D} = 1,21-1,26$), lo que por una parte vuelve a poner de manifiesto la excelente capacidad del fosfano (4-etinilfenil)difenilfosfano (**7**) como precursor de la iniciación de la polimerización de Cl₃P=N-SiMe₃ (**8**) en presencia de C₂Cl₆, y por otra parte permite la utilización los polifosfacenos PTFEP-C≡C-H (**10a-c**) en sucesivas etapas de síntesis de copolímeros de bloque para el estudio de sus procesos de auto-organización (cabe recordar que la

⁸ Ejemplos de sobreestimaciones de pesos moleculares de polifosfacenos: Allcock, H. R.; Powell, E. S.; Chang, Y.; Kim, C. *Macromolecules* **2004**, *37*, 7163-7167

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).

1.1.2.2. Síntesis de *R*-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno funcionalizado con un grupo etilínico, -C≡C-H (PBNP-C≡C-H (**11d**))



Esquema 5. Sustitución macromolecular de los cloros del polidiclorofosfacenos **9d[Cl]** por el grupo quiral *R*-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) para dar lugar al polímero poli(*R*-binol)fosfaceno funcionalizado con grupo etilínico, -C≡C-H (PBNP-C≡C-H (**11d**)).

El ^1H -RMN únicamente mostró una señal muy ancha ($\delta = 8,5\text{-}6,5$ ppm) correspondiente a los H aromáticos de los grupos naftaleno. No fue posible, por lo tanto, determinar el grado de polimerización usando las señales del espectro de ^1H -RMN. Sin embargo, se puede determinar con precisión el grado de polimerización del polifosfaceno quiral PBNP-C≡C-H (**11d**) en base al grado de polimerización del plidiclorofosfaceno precursor (**9d[Cl]**; $n = 22$ unidades repetidas) y la ausencia de procesos de degradación de las cadenas poliméricas durante la sustitución macromolecular con *R*-(+)-1,1'-binaftalen-2,2'-diol y Cs_2CO_3 , como se verá más adelante en la discusión de los cromatogramas de GPC. El espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del polifosfaceno **11d**, mostró una señal muy ancha centrada a $-2,7$ ppm correspondiente a los fósforos de las unidades quirales binaftoxifosfaceno, $[\text{N}=\text{P}(\text{R}-\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2)]$ (Figura 6). También se observa una señal estrecha a $27,8$ ppm que corresponde a la formación del ciclotrifosfaceno $[\text{N}=\text{P}(\text{R}-\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2)]_3$ ($< 3\%$ mol de acuerdo con la integración relativa de ambas señales) muy insoluble en los disolventes utilizados en la purificación de **11d**. La formación del hexaclorociclotrifosfaceno, $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_3$ ($\delta = 21$ ppm), se observa en los crudos de reacción de la polimerización catiónica de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ usando el fosfano **7** y C_2Cl_6 . La sustitución del $[\text{N}=\text{P}(\text{Cl})_2]_3$ por *R*-(+)-1,1'-binaftalen-2,2'-diol en presencia de Cs_2CO_3 se produce a la vez que la del polímero y no se purifica totalmente en los procesos de

precipitación selectiva (al contrario que el ciclotrifosfaceno $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_3$, que es más soluble en mezclas THF/H₂O).

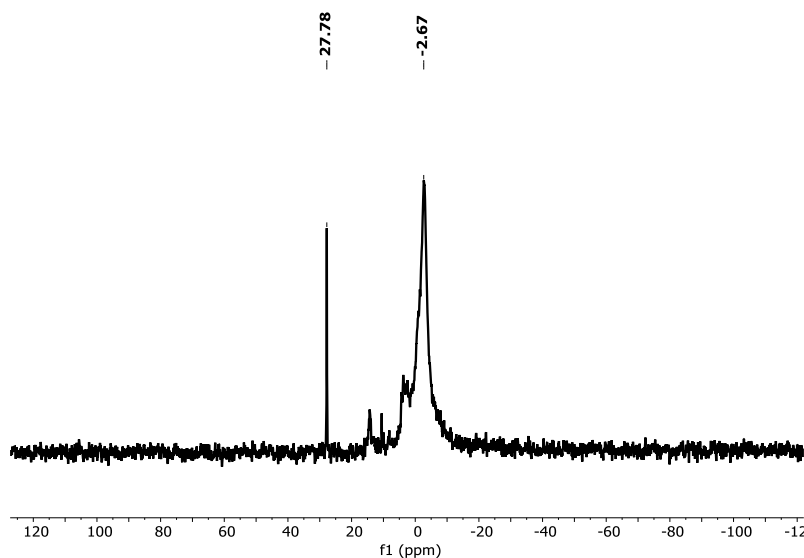


Figura 6. Espectro de $^{31}P\{^1H\}$ -RMN en $CDCl_3$ del poli[bis(*R*-binol)fosfaceno] telequérico **11d**.

El espectro de $^{13}C\{^1H\}$ -RMN mostró, además de los picos característicos del grupo binaftóxido ($\delta = 147$ ppm P-O-C y $\delta = 132$ -121 ppm $C_{aromático}$ (naftaleno)), dos señales poco intensas a 83 y 75 ppm correspondientes a los carbonos del grupo 4-etinilfenilo terminal. Los datos espectroscópicos son coherentes con la estructura molecular propuesta para el polifosfaceno telequérico PBNP-C \equiv C-H (**11d**) (Figura 7)

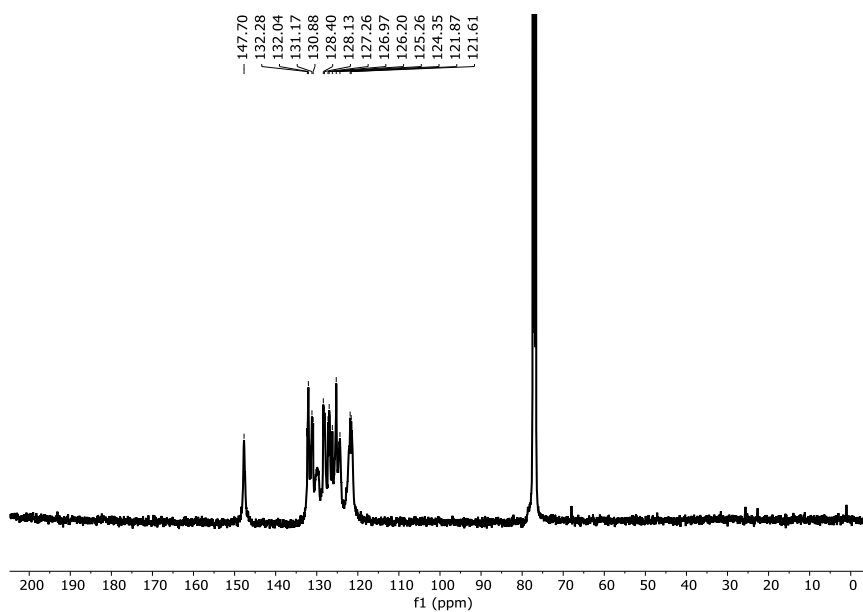


Figura 7. Espectro de $^{13}C\{^1H\}$ -RMN en $CDCl_3$ del poli(*R*-binol)fosfaceno telequérico **11d**.

El peso molecular y el índice de polidispersidad del polifosfaceno **11d**, se estudió mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC). El cromatograma mostró un único pico cromatográfico estrecho que presenta una distribución de pesos moleculares casi Gaussiana. El peso molecular determinado por GPC fue de $M_n = 6463$ g/mol, lo que corresponde a 19 unidades repetidas, grado de polidispersidad muy similar al encontrado el polidiclorofosfaceno de partida **9d[Cl]**. Además, el índice de polidispersidad calculado fue muy bajo ($D = 1,1$), lo que unido al dato anterior sugiere que el proceso de sustitución macromolecular no ha producido degradación alguna de las cadenas poliméricas (Figura 8). Esta observación ya había sido constatada por nuestro grupo de investigación en trabajos anteriores con polifosfacenos quirales de la misma naturaleza.⁹ Se puede, por lo tanto, asignar un grado de polimerización de $n = 22$ unidades repetidas para el polifosfaceno quiral **11d**.

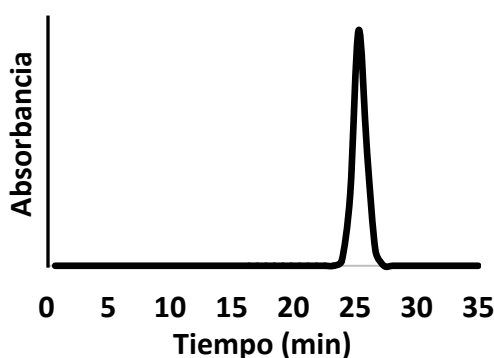


Figura 8. Cromatograma y datos obtenidos por GPC para el polifosfaceno **11d**.

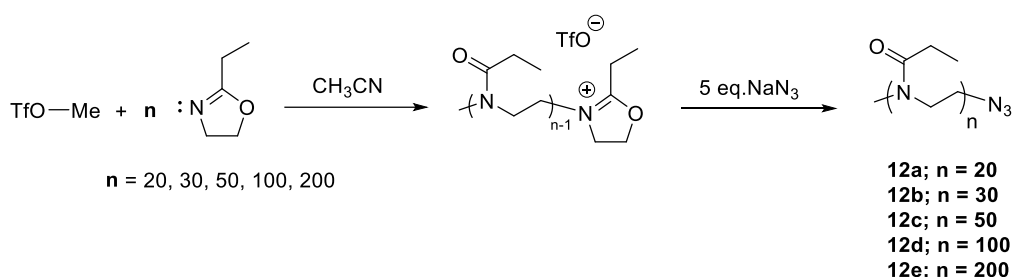
La presencia de unidades quirales $[N=P(R-O_2C_{20}H_{12})]$ induce actividad óptica en el polímero **11d**. En efecto, el copolímero **11d** desvía el plano de la luz polarizada, mostrando un valor de la rotación óptica específica $[\alpha]_D^{20}(CHCl_3; c = 1) = -98$ °mLdm⁻¹g⁻¹, valor que es coherente con el encontrado para este polímero con grados de polidispersidad semejantes.^{9, 10}

⁹ (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.

¹⁰ Suárez-Suárez, S.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14129-14139.

1.2. Síntesis de poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada en uno de sus extremos con un grupo azida (PEtOx-N₃, 12a-e)

La síntesis de cadenas de poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada con grupos -N₃ en uno de sus extremos, ha sido descrito en la bibliografía.² Así, siguiendo la metodología descrita por Schubert que consiste en la adición de un exceso de NaN₃ sobre las cadenas de PEtOx “vivas” resultantes de la ROP de (2-etil-2-oxazolina) con triflato de metilo (OTf. Esquema 6),^{2a} se han sintetizado las PEtOx-N₃ 12a-e con distintos grados de polimerización en función de la relación monómero/iniciador utilizada (n = 20 (**12a**); 30 (**12b**); 50 (**12c**); 100 (**12d**); 200 (**12e**). Tabla 2).



Esquema 6. Esquema de reacción para la síntesis de la poli(2-etil-2-oxazolina) (**12a-e**).

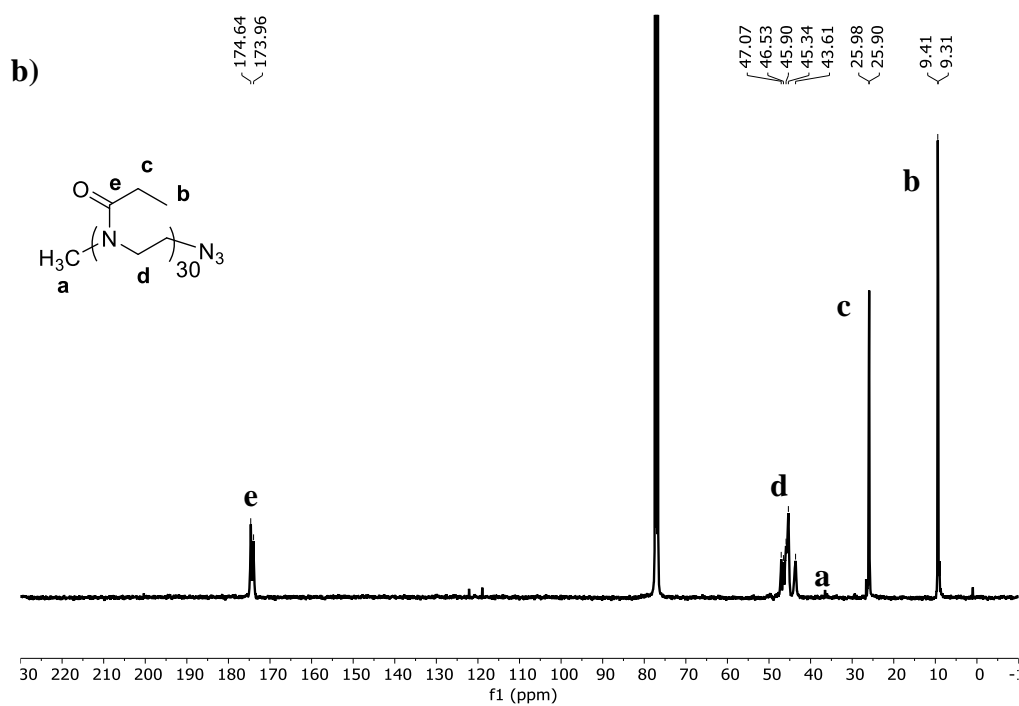
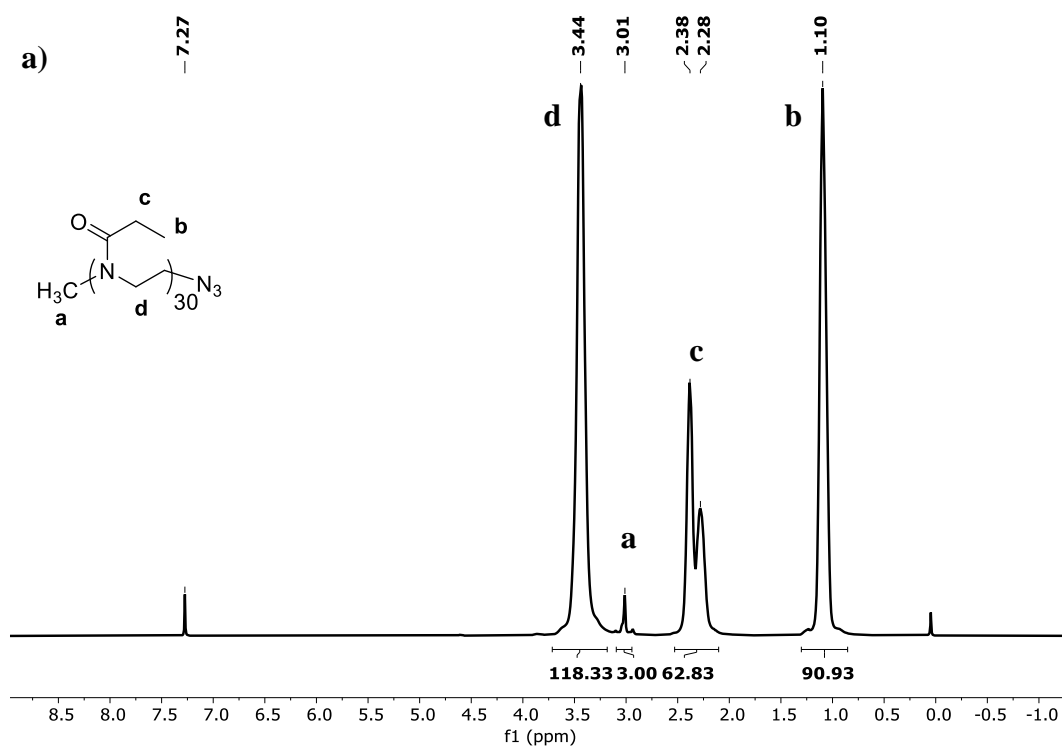
Tabla 2. Grado de polimerización (n), pesos moleculares (M_n), índices de polidispersidad (D) y rendimiento obtenido en la síntesis de las PEtOx-N₃ (**12a-e**).

	n RMN ^[a]	M _n -RMN	M _n -GPC ^[b]	n GPC	D-GPC	% Rend. ^[c]
12a	20	2037	43380	438	1,16	97
12b	30	3027	57480	580	1,09	95
12c	50	5007	77072	778	1,07	96
12d	100	9957	168208	1698	1,07	94
12e	200	19857	261461	2640	1,08	95

^[a] Calculado en los espectros de ¹H-RMN por integración relativa de las señales de los protones del grupo final metilo (δ = 3,01 ppm) y los protones de los grupos -CH₃ de la cadena lateral (δ = 1,10 ppm). ^[b] Las muestras fueron estudiadas utilizando THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr. ^[c] Rend. = Rendimiento del polímero aislado.

Todos los datos espectroscópicos y analíticos obtenidos para los PEtOX-N₃ (**12a-e**) son coherentes con los encontrados para las mismas en la bibliografía.^{2a} En la Figura 9 se muestran, a modo de ejemplo representativo, los espectros de ¹H- y ¹³C{¹H}-RMN de la PEtOx-N₃ **12b** (n = 30) incluyendo la asignación de las señales y la integración relativa

de las mismas ($^1\text{H-RMN}$). Es importante mencionar que la presencia del grupo $-\text{N}_3$ en uno de los extremos de la cadena polimérica se puede observar con claridad en los espectros de FT-IR (KBr) ($\nu = 2102,2 \text{ cm}^{-1}$) de las PEtOx-N_3 (**12a-e**, Figura 9c).



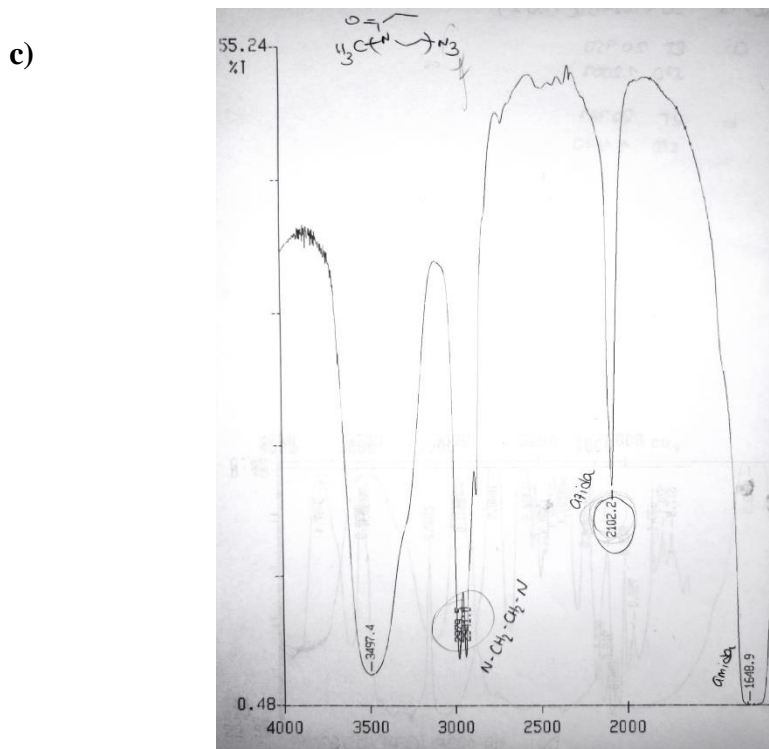


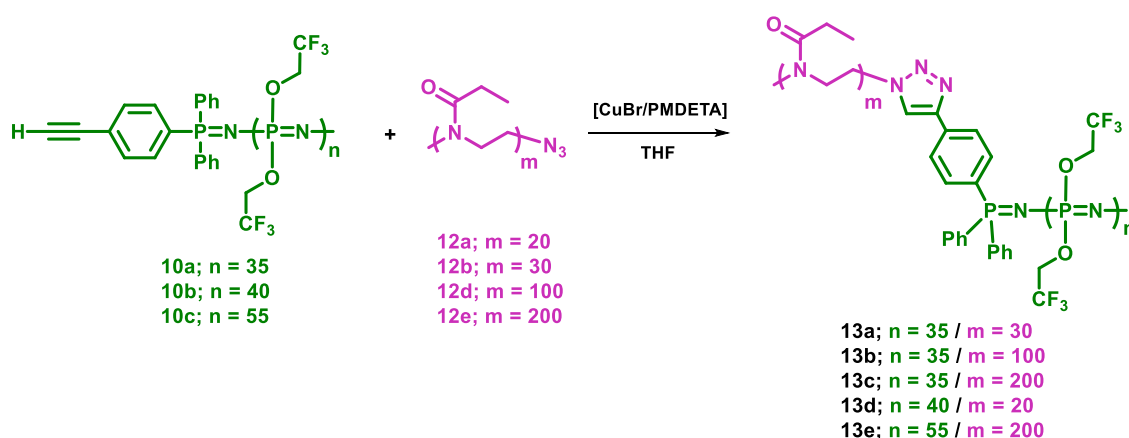
Figura 9. a) Espectro de ^1H -RMN realizado en CDCl_3 de **12b** con la asignación de señales. b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN en CDCl_3 de **12b** con la asignación de cada señal. c) FT-IR (KBr) de la poli(2-etil-2-oxazolina) **12b**.

El peso molecular y el índice de polidispersidad de las PEtOX-N_3 (**12a-e**), 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 los pesos moleculares e índices de polidispersidad muy bajos ($D < 1,1$), lo que es indicativo la ROP controlada de la 2-etil-2-oxazolina. Los valores de los grados de polimerización obtenidos por GPC son muy discordantes con respecto a los mismos calculados por RMN (Tabla 2). De nuevo, la diferencia entre los volúmenes hidrodinámicos de los poliestirenos utilizados para la calibración del equipo y las PEtOX-N_3 (**12a-e**) en THF con $^n\text{Bu}_4\text{NBr}$ explica estas discrepancias.^{4c, 8}

1.3. Síntesis de copolímeros de bloque de fórmula general polifosfaceno-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina) (PP-*b*-PEtOx) mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) catalizada por cobre

1.3.1 Síntesis del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_{*n*}-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_{*m*}, PTFEP-*b*-PEtOx, (**13a-e**)

La síntesis de los copolímeros de bloques PTFEP-*b*-PEtOx, (**13a-e**) se llevó a cabo mediante acoplamiento cadena-cadena de tipo cicloadición 1,3-dipolar (o cicloadición [3+2]) catalizada por Cu(I) (CuAAC)¹¹ entre los polifosfacenos PTFEP-C≡C-H (**10a-c**) y las poli(2-etil-2-oxazolina)s PEtOx-N₃ (**12a, 12b, 12d, 12e**. Esquema 7)



Esquema 7. Síntesis del copolímero de bloques **13a-e** mediante un acoplamiento cadena-cadena tipo “Click” entre un segmento poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] funcionalizado con un grupo alquino (**10a-c**) y una poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada con un grupo azida (**12a,b,d,e**)

El acoplamiento CuAAC se llevó a cabo utilizando cantidades estequiométricas de PTFEP-C≡C-H (**10a-c**) y PEtOx-N₃ (**12a, 12b, 12d, 12e**) en THF a 60 °C y usando el sistema [CuBr/PMDETA] como catalizador. Tanto la carga del catalizador como el tiempo de reacción se optimizaron monitorizando la reacción mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC). Así, se obtuvo que para una carga óptima de catalizador de 0,35 % mol, la reacción concluye (desaparición de los picos cromatográficos de los polímeros de partida) al cabo de 7 días (ver Parte Experimental). Transcurrido este tiempo, el cobre presente en el medio de reacción se eliminó mediante el empleo de una resina de intercambio iónico (DOWEX Marathon™ MSC). De esta forma, los copolímeros PTFEP-*b*-PEtOx, (**13a-e**) se obtuvieron con muy buenos rendimientos (> 75%. Tabla 3),

¹¹ Ver “Special Issue: Click Chemistry in Polymer Science” en *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 943-1185 (Guest Ed.: W. H. Binder)

tras un proceso de purificación mediante precipitación selectiva en agua y éter dietílico y posterior diálisis en agua con una membrana selectiva con poros de tamaño umbral de 11000 Daltons.

Tabla 3. Relación de bloques y datos obtenidos por GPC y RMN de los copolímeros **13a-e**.

	Relación Bloques n/m (PTFEP) <i>n</i> -b-(PEtOX) <i>m</i> RMN (valor teórico) ^[a]	<i>M_n</i> -GPC ^[b]	<i>M_n</i> -RMN ^[c]	<i>D</i> -GPC	% Rend.
13a	1,2:1,0	244703	12160	1,13	83
13b	1,0:2,7	299295	18743	1,10	81
13c	1,0:5,6	343805	29111	1,18	75
13d	2,2:1,0	245951	13015	1,31	83
13e	1,0:4,0	394704	30646	1,13	79

^[a] Relación de bloques obtenido por integración relativa de las señales de -CH₂CH₂- ($\delta = 3,52$ ppm, 4H) del esqueleto de la poli(2-etil-2-oxazolona) (**12**) y -OCH₂CF₃ ($\delta = 4,56$ ppm, 4H) del polifosfaceno (**10**) en los espectros de ¹H-RMN realizados en acetona-*d*₆. ^[b] Las muestras fueron estudiadas utilizando THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr. ^[c] Obtenida por integración del grupo trifenilfosfano del bloque PTFEP ($\delta = 7,82$ ppm, 14H) respecto a cualquiera de las señales del bloque PEtOx: -CH₂CH₂- ($\delta = 3,53$ ppm, 4H), -CH₂-CH₃ ($\delta = 2,42$ ppm, 2H) y las señales de -CH₂-CH₃ ($\delta = 1,06$ ppm, 3H) y del PTFEP; -OCH₂CF₃ ($\delta = 3,57$ ppm, 4H).

A continuación, se discutirán, a modo de ejemplo representativo, los datos de caracterización del copolímero de bloques **13a** (los datos espectroscópicos y analíticos de los copolímeros de bloques **13b-e** se encuentran recogidos en la Parte Experimental de la presente memoria de investigación y son, en todos los casos, coherentes con los presentados para **13a**)

El espectro de ¹H-RMN del copolímero 13a (Figura 10), mostró, además de las señales esperadas para las unidades [N=P(OCH₂CF₃)₂] y [N(COEt)CH₂CH₂], ya presentadas en la discusión referente a los polifosfacenos PTFEP-C≡C-H (**10a-c**) y las polioxazolinas PEtOx-N₃ (**12a-e**), la señal del protón vinílico del anillo de triazol formado en la CuAAC a $\delta = 8,61$ ppm (e en Figura 10), que es coherente triazol 1,4-disustituido.¹¹ La integración relativa de las señales protón vinílico del anillo de triazol, así como la del metilo del grupo final del extremo de la cadena de PEtOx ($\delta = 3,02$ ppm. “a” en Figura 10) o la de los anillos aromáticos del grupo iminofosforano situado en el extremo de la cadena de PTFEP ($\delta = 8,17$ - $7,69$ ppm. “f y f’ ” en Figura 10), con respecto a las señales características del PTFEP y PEtOx, permitieron obtener, no solo la relación de bloques, sino también los grados de polimerización experimentales para los copolímeros de

bloques **13a-e** (Tabla 3). La buena concordancia entre los valores determinados experimentalmente por $^1\text{H-NMR}$ de los pesos moleculares y los grados de polimerización de cada bloque con aquellos esperados teóricamente, son indicativos de una alta eficiencia la etapa de acoplamiento cadena-cadena mediante CuAAC.

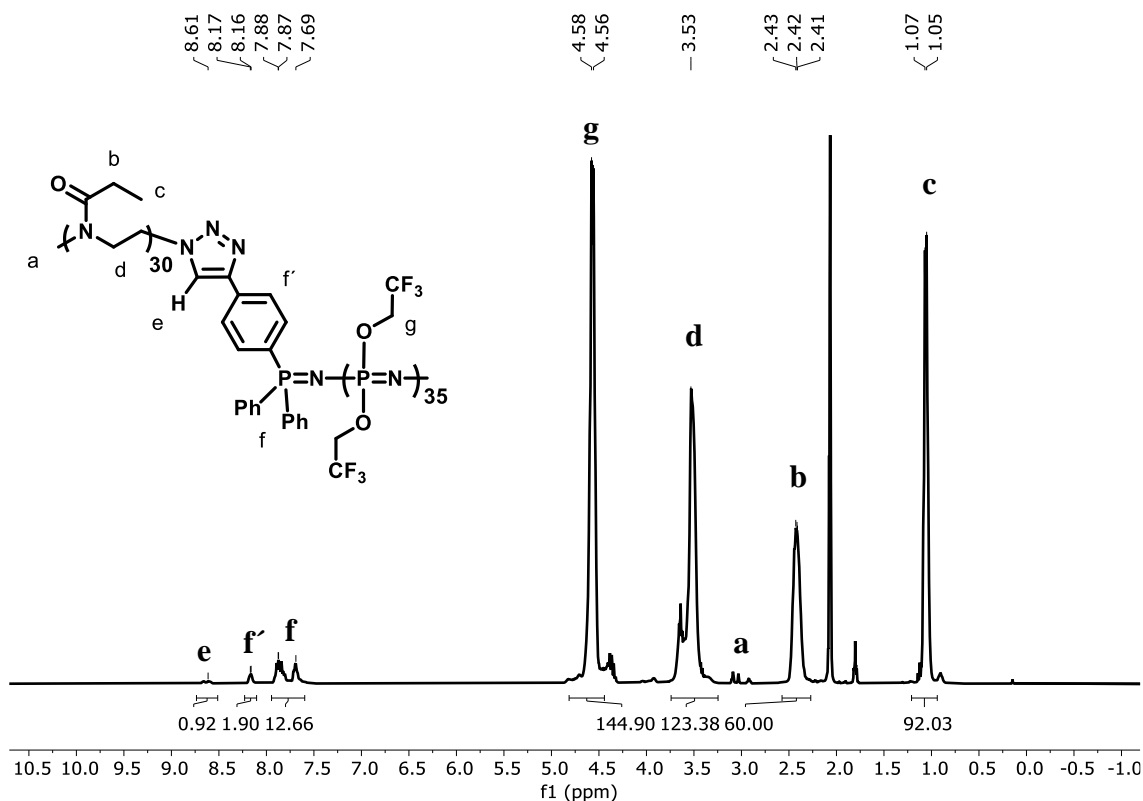


Figura 10. Estructura del copolímero **13a** y asignación de las señales en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ realizado en acetona- d_6 .

El espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del copolímero **13a** (Figura 11), mostró las dos señales características del grupo triazol formado a $\delta = 133$ y 125 ppm (nótese que no se observan las señales del grupo etinilo (δ ca. 80 y 75 ppm) del bloque PTFEP-C \equiv C-H **10a**).

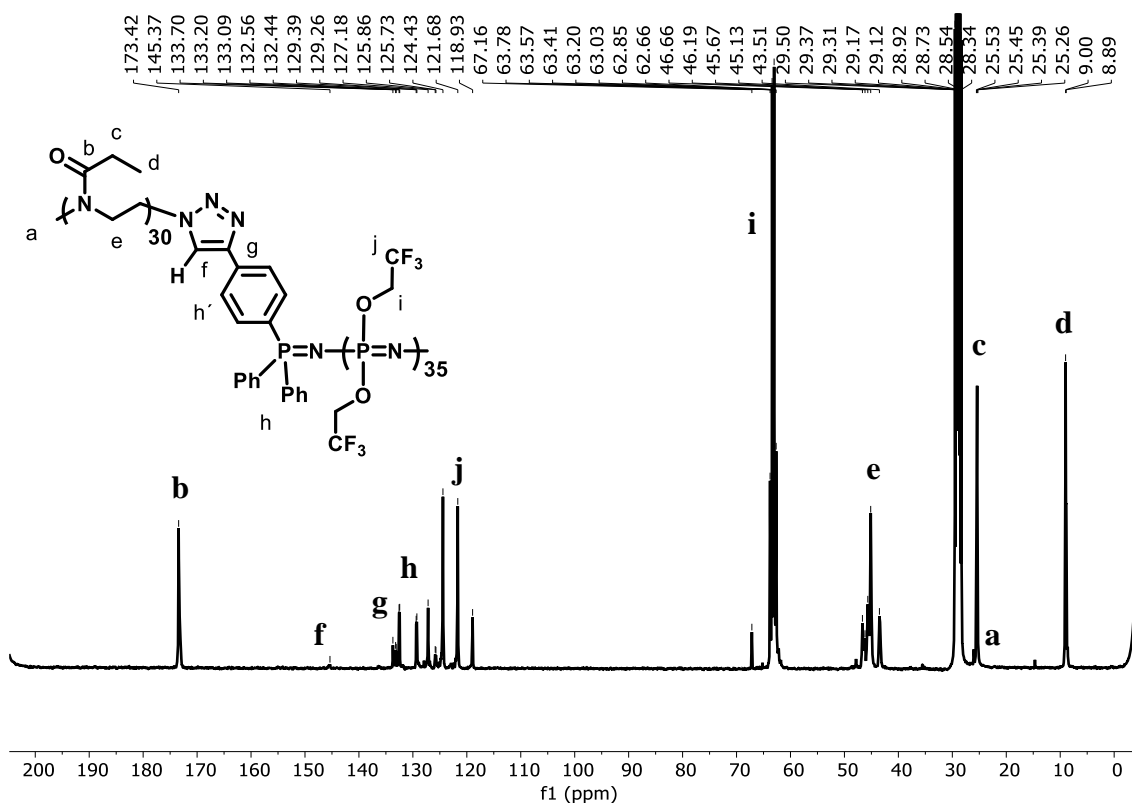


Figura 11. Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN en acetona- d_6 del copolímero **13a**.

Es importante mencionar que el FT-IR (KBr) del copolifosfaceno de bloques **13a** no mostró señal a ca. 2102 cm^{-1} correspondiente a la presencia del grupo $-\text{N}_3$, lo que es coherente con la ausencia de impurezas de PEtOx-N_3 (**12b**) y con una alta eficiencia del acoplamiento CuAAC (Figura 12).

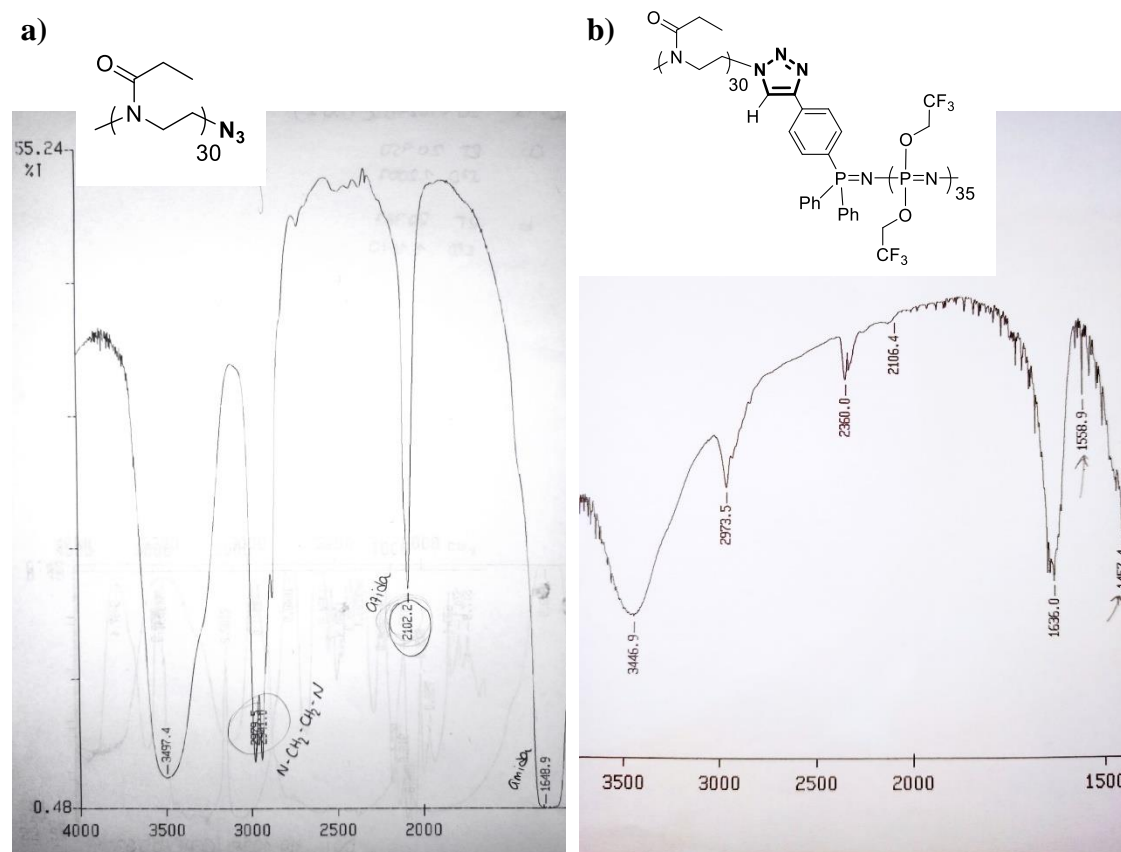


Figura 12. a) FT-IR de la polioxazolina funcionalizada PEtOx-N₃ (**12b**), b) FT-IR del copolímero **13a** tras una “Click” entre PEtOx-N₃ (**12b**) y PTFEP-C≡CH (**11d**).

El análisis de los pesos moleculares del copolífosfaceno **13a** mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC), mostró la presencia de un único pico cromatográfico, de forma Gaussiana y con una distribución estrecha de pesos moleculares (Figura 13). El peso molecular obtenido para **13a** es, como era de esperar, mayor que el de los polímeros precursores **10a** y **12b**, observándose a su vez una sobreestimación de los pesos moleculares respecto a los calculados en base a los espectros de RMN (Tabla 3. Nótese que dicha sobreestimación es constante en toda la serie de copolímeros **13a-e** sintetizada). Es de destacar que no se observan picos cromatográficos correspondientes a los polímeros precursores (**10a** y **12b**) y que los índices de polidispersidad obtenidos son muy bajos ($D > 1.3$), lo que pone de manifiesto la idoneidad de esta metodología de acoplamiento cadena-cadena basada en reacciones de CuAAC para sintetizar PTFEP-*b*-PEtOx y su posterior estudio de auto-organización.

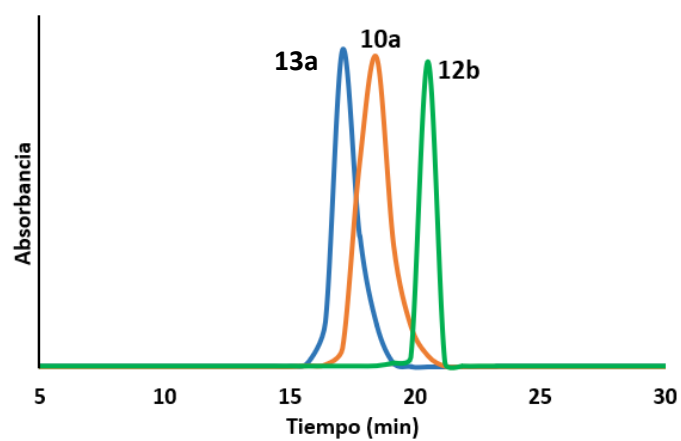
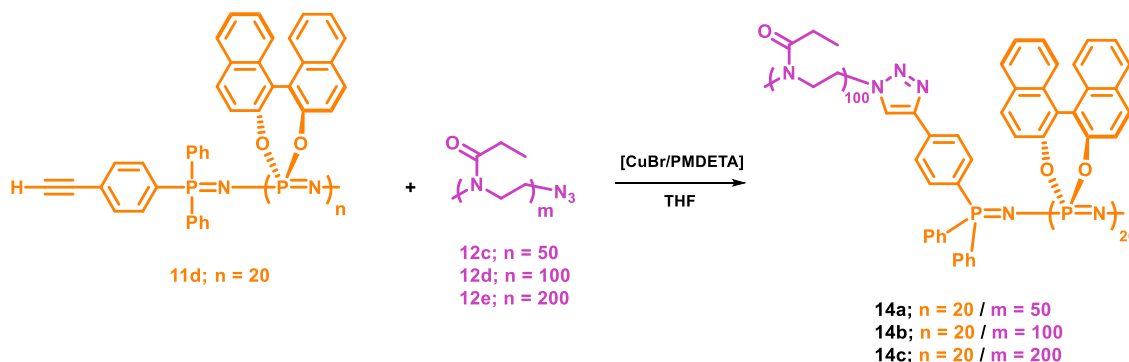


Figura 13. Cromatogramas de GPC de los polímeros precursores **10a** y **12b** y del copolifosfaceno de bloques **13a**.

1.3.2. Síntesis del copolímero de bloque *R*-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno]_n-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_m, *R*-PBNP-*b*-PEtOx, (**14a-c**)

Utilizando las condiciones experimentales optimizadas para los copolímeros PTFEP-*b*-PEtOx (**13a-e**), se llevó el acoplamiento cadena-cadena de tipo CuAAC entre el polifosfaceno PBNP-C≡C-H (**11d**) y las poli(2-etil-2-oxazolina)s PEtOx-N₃ (**12c**, **12d**, **12e**. Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de los copolímeros de bloques **14a-c** mediante un acoplamiento cadena-cadena tipo “Click” entre un segmento *R*-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno funcionalizado con un grupo alquino (**11d**) y una poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada con un grupo azida (**12c-d**).

Los copolímeros PBNP-*b*-PEtOx, (**14a-c**) se aislaron con muy buenos rendimientos (> 84 %) tras purificación mediante precipitación selectiva en agua, 2-propanol y *n*-hexano y posterior diálisis en agua con una membrana selectiva con poros de tamaño umbral de 11000 Daltons.

Todos los datos espectroscópicos y analíticos de los copolifosfacenos quirales **14a-c** son coherentes con las fórmulas moleculares propuestas para los mismos. Como ejemplo representativo de la serie, a continuación, se discutirán algunos de los datos de caracterización espectroscópica y analítica del copolifosfacenos quiral **14b**. (los datos de caracterización de los copolifosfacenos **14a,c** están recogidos en la Parte Experimental de la presente memoria de investigación).

El espectro de ¹H-RMN del copolifosfaceno **14b** (Figura 14a) mostró las señales esperadas para los protones de las unidades quirales *R*-poli[(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno] (señal muy ancha $\delta = 8,5-6,5$ ppm) y de PEtOx (δ ca, 3,5; 2,3 y 1,1 ppm). Sin embargo, dada la anchura de las señales del espectro, probablemente debido a la alta rigidez macromolecular inducida por la presencia de un bloque muy voluminoso

de *R*-poli[(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno]_n, no se han podido detectar las señales correspondientes al grupo –CH₃ terminal de la cadena de PEtOx ni la señal del H vinílico del anillo de triazol, por lo que no ha sido posible calcular los grados de polimerización de cada uno de los bloques. Si se determinó por integración relativa de las señales características de cada segmento, la relación de bloques existente (relación de grados de polimerización. Tabla 4).

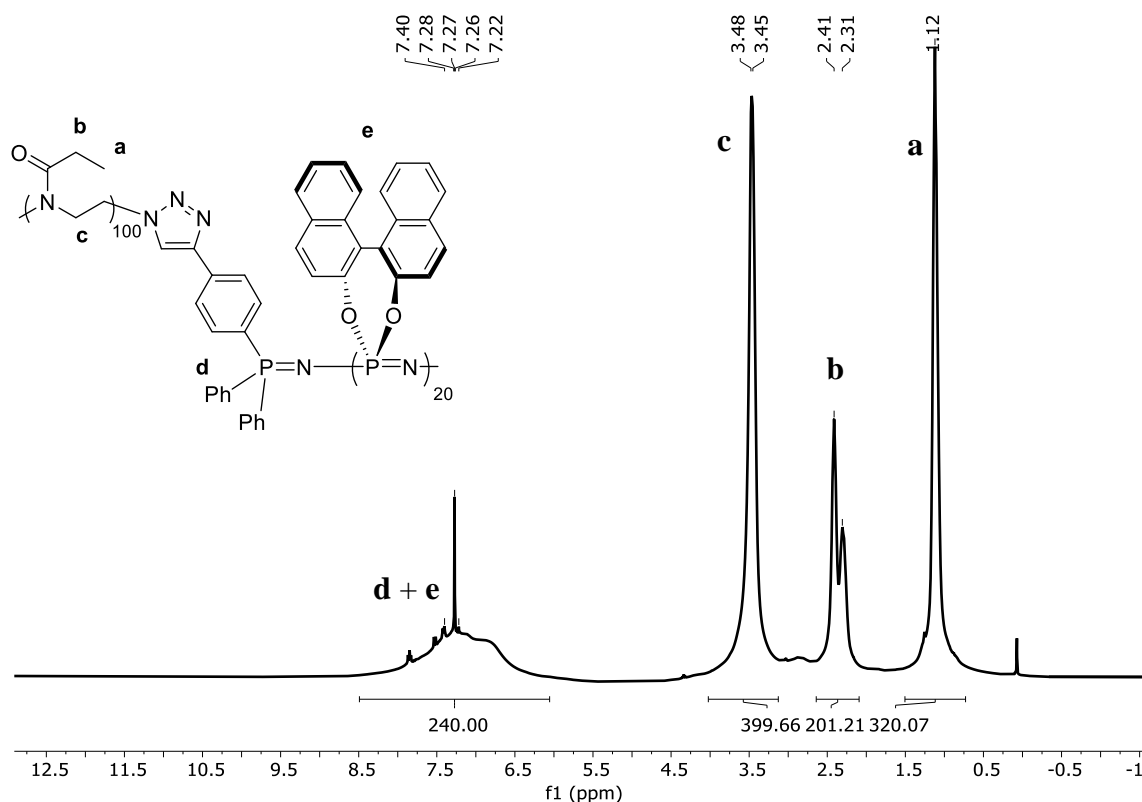
Tabla 4. Relación de bloques y datos obtenidos por GPC y RMN de los copolímeros **14a-c**.

	Relación Bloques n/m (PBNP)n-b-(PEtOx)m RMN (valor teórico) ^[a]	M _n -GPC ^[b]	Đ-GPC	% Rend. ^[c]	[α] _D ²⁰ (c = 1) CHCl ₃
14a	1,0:2,6	123293	1,11	89	-84
14b	1,0:5,0	205414	1,07	86	-45
14c	1,0:10,2	305008	1,07	84	-42

^[a] Relación de bloques obtenido por integración relativa de las señales de –CH₂CH₂– (δ = 3,52 ppm, 4H) del esqueleto de la poli(2-etil-2-oxazolona) (**12d**) y la señal de protones aromáticos del grupo –O₂C₂₀H₁₂ (δ = 7,26 ppm, 12H) del polifosfaceno (**11d**) en los espectros de ¹H-RMN realizados en CDCl₃. ^[b] Las muestras fueron estudiadas utilizando THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr. ^[c] Rend.= Rendimiento del copolímero aislado.

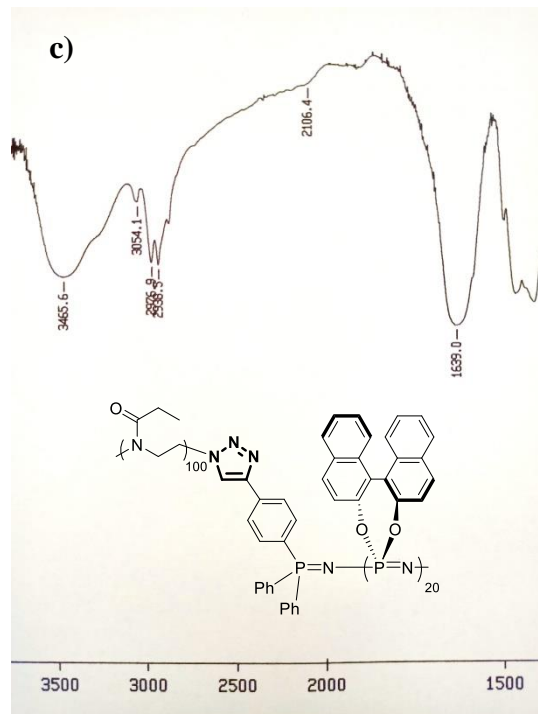
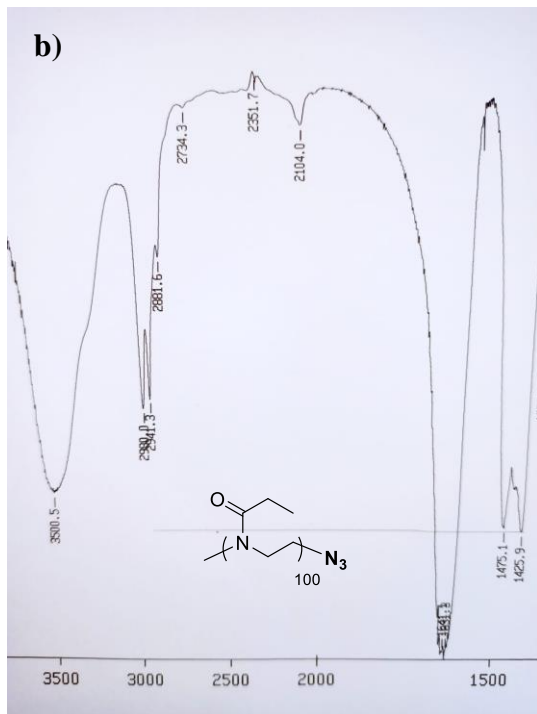
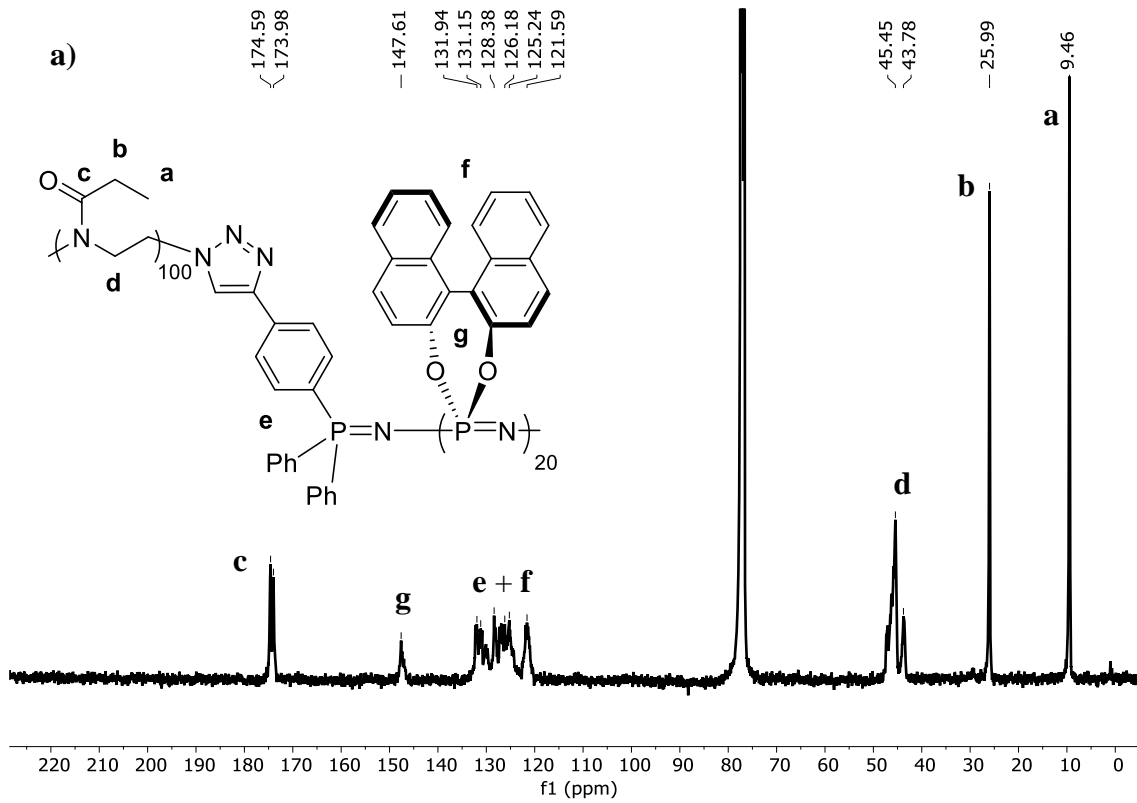
El espectro de ¹³C{¹H}-RMN (Figura 14b), también con señales muy anchas, tampoco mostró ninguna señal que se pueda asignar unívocamente a la presencia del grupo triazol. Sin embargo, el FT-IR (KBr) (Figura 14c) y los estudios de GPC (Figura 14d) mostraron claras evidencias de la formación del copolímero de bloques propuesto. El FT-IR del copolímero **14b** no presenta la señal característica del grupo –N₃ de la PEtOx-N₃ (ca. 2104 cm⁻¹) de partida **12c** (Figura 14c). El cromatograma de GPC del copolímero **14b** (al igual que el de los copolímeros análogos **14a,c**) mostró un único pico cromatográfico Gaussiano y estrecho a valores de M_n mayores que los correspondientes a los polímeros de partida PBNP-C≡C-H (**11d**) y PEtOx-N₃ (**12c**). La ausencia de picos cromatográficos correspondientes a los polímeros de partida permite asumir que la reacción de acoplamiento cadena-cadena ha tenido lugar de forma eficiente. Como se muestra en la Tabla 4, los polímeros **14a-c** son, como era de esperar por la presencia de los bloques quirales de PBNP, ópticamente activos. Los valores de la rotación óptica específica disminuyen a medida que aumenta la longitud del bloque de PEtOx. Este hecho ya había sido observado por nuestro grupo de investigación con copolímeros de bloques

dotados del segmento PBNP,^{9, 10, 12} y se puede explicar asumiendo que el bloque quiral PBNP presenta dos contribuciones al valor de la rotación óptica específica: *i*) la del centro quiral de simetría C_2 (unidades $[N=P(R-O_2C_2H_5)]$) donde el eje C_2 se encuentra entre las dos unidades naftilo y atraviesa el átomo de P) y *ii*) la estructura secundaria helicoidal inducida en el bloque PBNP por presencia del eje C_2 . Mientras que la primera contribución es constante y no depende del peso molecular (al menos a temperatura ambiente donde los procesos de atropisomerización de las unidades PBNP se pueden considerar despreciables),¹³ la segunda depende de la conformación que adoptan las cadenas de PBNP en disolución, viéndose esta alterada en función de grado de polimerización del bloque de PEtOx (la dinámica macromolecular de las cadenas de PBNP se ve más impedida a medida que aumenta la fracción en volumen, relacionada con el grado de polimerización de los bloques de PEtOx).



¹² Presa-Soto, D. (2017) *Diseño sintético y auto-organización de copolímeros de bloques polifosfaceno-polifosfaceno y polifosfaceno-poliestireno* [Tesis Doctoral], Universidad de Oviedo.

¹³ Carriedo, G. A.; García Álvarez, J. L.; García Alonso, F. J.; Presa Soto, A.; Tarazona, M. P.; Mendicuti, F.; Marcelo, G. *Macromolecules* **2004**, *37*, 5437-5443.



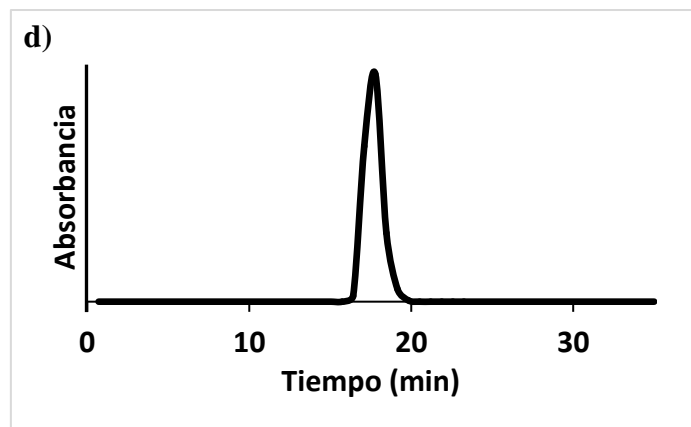


Figura 9. a) Espectro de ^1H -RMN realizado en CDCl_3 de **14b** con la asignación de señales. b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN en CDCl_3 de **14b** con la asignación de cada señal. c) FT-IR (KBr) de la poli(2-etil-2-oxazolona) **12d** empleada en la síntesis del copolímero (izquierda) y FT-IR (KBr) del copolímero de bloques **14b** (derecha). d) Cromatograma de GPC obtenido para el copolímero **14b**.

Conclusiones

1. Se ha demostrado que los acoplamientos catalíticos selectivos basados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (CuAAC) son reacciones tremendamente eficientes para la síntesis de copolímeros de bloques polifosfaceno-*b*-polioxazolina. Este resultado contrasta con la baja eficiencia mostrada por las reacciones de acoplamiento cadena-cadena no catalíticas descritas con anterioridad en la bibliografía para la síntesis de copolifosfacenos de bloques, lo que, a su vez, pone de manifiesto la necesidad de: *i*) una adecuada elección de la reacción de acoplamiento; *ii*) un diseño adecuado (“*a la carta*”) de las funcionalidades presentes en los extremos de las cadenas poliméricas; y *iii*) una optimización muy precisa de las condiciones experimentales de reacción.

2. Los acoplamientos cadena-cadena “*Click*” de tipo CuAAC permiten aunar dos mecanismos de polimerización, la polimerización catiónica “viva” de las *N*-sililfosforaniminas y la polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP) de las 2-oxazolininas, difícilmente combinables en metodologías de polimerización secuencial.

2. El iniciador (4-etinilfenil)difenilfosfano (**7**) ha demostrado ser un precursor válido para la polimerización catiónica viva de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (**8**) y dar accesos a cadenas telequéricas “*vivas*” de polidiclorofosfaceno funcionalizadas en uno de sus extremos con grupos $-\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$.

4. La correcta optimización de las condiciones experimentales de reacción permite acceder a cadenas de polifosfaceno cristalino ($[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$) y quiral (R - $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{C}_{20}\text{H}_{12})]_n$) funcionalizadas específicamente en uno sus extremos con grupos etinilo ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$). La baja polidispersidad de ambos polifosfacenos permitió obtener los copolímeros de bloques $[\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ -*b*-PEtO x_m y R - $[\text{N}=\text{P}(\text{O}_2\text{C}_{20}\text{H}_{12})]_n$ -*b*-PEtO x_m con índices de polidispersidad $D < 1,3$, lo que los convierte en candidatos idóneos para el estudio de su auto-organización.

Capítulo 2

Auto-organización de copolifosfacenos de bloques con segmentos de polioxazolinás hidrofílicas

Introducción

**Auto-organización de copolímeros de
bloques**

Los procesos de auto-organización están muy presentes tanto en los entornos naturales y biológicos como en aquellos en los que desarrollamos nuestras vidas cotidianas. Así, por ejemplo, las membranas de las células vivas se crean por auto-organización de moléculas de fosfolípidos, mientras que una burbuja de jabón se genera por auto-organización de pequeñas moléculas de tensoactivos o surfactantes. Ambos procesos presentan ciertas similitudes originadas por el tipo de molécula empleada para crear la estructura supramolecular. Ambas, fosfolípidos y surfactantes, generan regiones o partes de su estructura con diferente afinidad por el medio que las rodea (largas colas hidrocarbonadas hidrófobas en un extremo y grupos funcionales hidrófilos en el otro), de tal forma que la auto-organización de las mismas se cimienta, principalmente, en base a la minimización de interacciones repulsivas entre las distintas partes de la molécula y su entorno. Con el objetivo de entender los mecanismos que rigen estos procesos de auto-organización, inicialmente, se llevaron a cabo numerosos estudios que implicaban el empleo de moléculas pequeñas con regiones de distinta afinidad por los medios acuosos (moléculas anfifílicas). La auto-organización de estas moléculas se ha estudiado tanto en disolventes selectivos como en películas finas, observándose la formación de agregados nanométricos cuyas geometrías vienen determinadas por tres parámetros: *i*) el volumen hidrodinámico del segmento hidrofóbico; *ii*) el área de contacto del grupo hidrofílico con el medio y *iii*) la longitud del segmento hidrofóbico.¹ Desde la publicación en 1956 de la primera síntesis de un copolímero de bloques, poliestireno-*b*-poliisopreno,² la auto-organización de estas macromoléculas se ha utilizado, extensamente, para la preparación de nanomorfologías bien definidas tanto utilizando un disolvente selectivo para uno de los bloques³ como en películas finas.^{3a, 4} El extraordinario crecimiento del campo de la auto-organización de copolímeros de bloques se debe principalmente a la mayor estabilidad de los agregados formados en comparación con los mismos creados a partir de moléculas pequeñas. Además, y desde el punto de vista académico, los copolímeros de bloques presentan cinéticas de auto-organización más lentas que las moléculas

¹ (a) Israelachvili, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*, Elsevier, Amsterdam, **2011**. (b) Fong, C.; Le, T.; Drummond, C. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1297–1322

² Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656–2657.

³ (a) Alexandridis, P.; Lindman, B. *Amphiphilic Block Copolymers: Self-Assembly and Applications*, Elsevier, Amsterdam, **2000**. (b) Thomas, E. L.; Anderson, D. M.; Henke, C. S.; Hoffman, D. *Nature*, **1988**, *334*, 598–601. (c) Bates, F. S. *Science*, **1991**, *251*, 898–905. (d) Bates, F. S.; Fredrickson, G. H. *Phys. Today*, **1999**, *52*, 32–38.

⁴ (a) van Hest, J. C. M.; Delnoye, D. A. P.; Baars, M. W. P. L.; van Genderen, M. H. P.; Meijer, E. W. *Science*, **1995**, *268*, 1592–1595. (b) Zhang, L.; Eisenberg, A. *Science*, **1995**, *268*, 1728–1731. (c) Zhang, L.; Yu, K.; Eisenberg, A. *Science*, **1996**, *272*, 1777–1779.

anfifílicas pequeñas, lo que por una parte permite aislar nanomorfologías no termodinámicamente estables y por otra, estudiar con detalle los mecanismos que favorecen la formación de una determinada morfología frente a otra. La expansión de la auto-organización de copolímeros de bloque no solo se ciñe al ambiente académico, sino que se han ido paulatinamente incorporando al ámbito tecnológico, encontrándose aplicaciones en campos como biomedicina, biomateriales, microelectrónica, materiales fotoeléctricos, catalizadores, etc.^{3a, 5} Actualmente, el espectacular desarrollo de las polimerizaciones controladas “vivas” (aniónicas, catiónicas o radicalarias) proporciona herramientas sintéticas adecuadas para la creación de arquitecturas macromoleculares basadas en bloques poliméricos de una tremenda complejidad (copolímeros de bloques en estrella, dendríticos, de injerto (“*bottle brush*”), multibloque, cíclicos, etc. Figura 1).⁵ [ref] Esta complejidad se traslada a sus procesos de auto-organización, los cuales han generado nanoestructuras con geometrías muy exóticas.⁵ Sin embargo, y con una gran diferencia, la mayor parte de los estudios, presentes y pasados, emplean copolímeros de dos bloques lineales de tipo A-*b*-B (Figura 1).

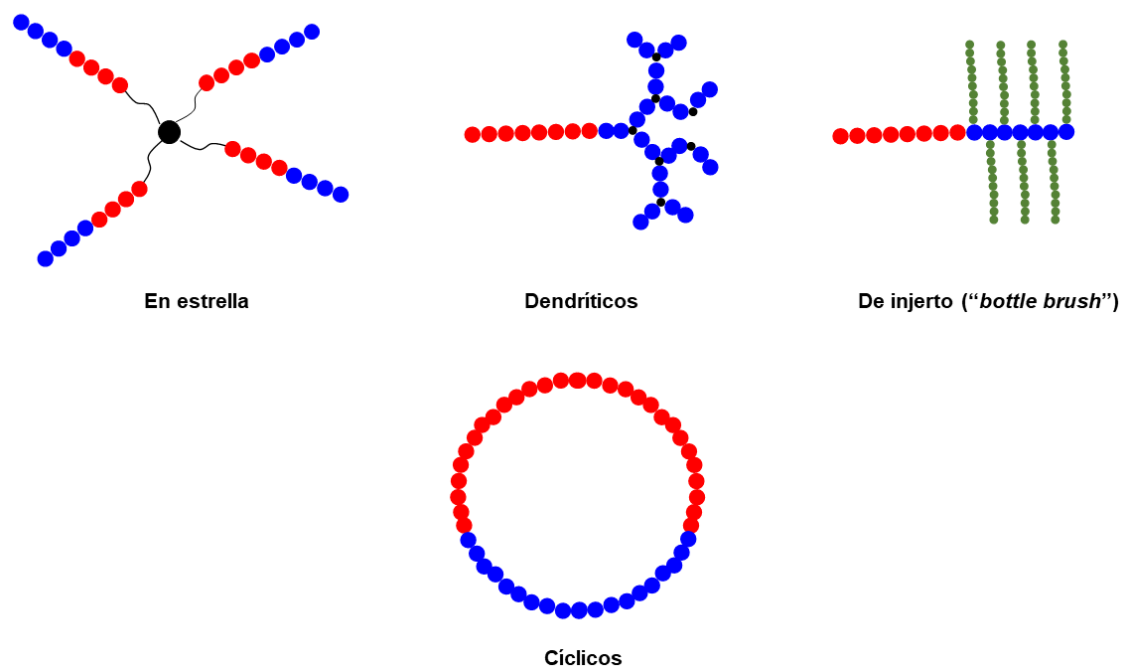


Figura 1. Distintas arquitecturas macromoleculares que pueden adoptar los copolímeros de dos bloques.

⁵ Riess, G. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, 28, 1107–1170.

Centrando nuestra atención en los copolímeros lineales de dos bloques (A-b-B), los procesos de auto-organización en películas finas han sido objeto de una gran cantidad de estudios en los últimos 60 años, lo que ha provocado que, en la actualidad, los mecanismos que los gobiernan sean perfectamente conocidos y aceptados. A este respecto, existen varios artículos de revisión, libros y capítulos de libros, que recogen la formación y aplicaciones de nanoestructuras generadas en películas finas por auto-organización de copolímeros lineales de dos bloques.^{3a, 3c, 6} De una forma rápida y resumida, la morfología alcanzada en películas finas depende del balance de fuerzas atractivas y repulsivas que se establecen entre ambos bloques (recogido en el denominado producto de segregación, χ_N) y de las fracciones en volumen de cada bloque (f_A y f_B). Así, se pueden describir diagramas de fases como el que se muestra en la Figura 2, donde por encima de un cierto valor de χ_N se produce segregación de fases y formación de nanoestructuras, cuya morfología (esferas, giroides, estructuras laminares) viene determinada por las fracciones en volumen de cada segmento).

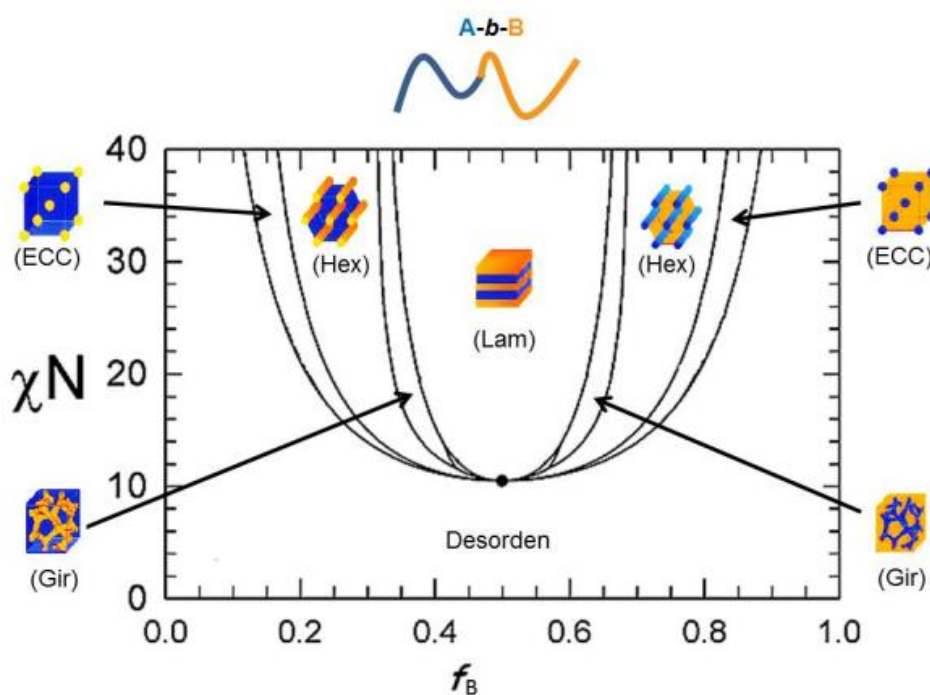


Figura 2. Diagrama de fases teórico que describe las morfologías que pueden sintetizarse mediante auto-organización de un copolímero lineal de dos bloques en estado sólido en función de la fracción en volumen de uno de los bloques y del producto de segregación (χ_N).

⁶ (a) Förster, S.; Plantenberg, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 688–714. (b) Kim, J. K.; Yang, S. Y.; Lee, Y.; Kim, Y. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 1325–1349. (c) Orilall, M. C.; Wiesner, U. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 520–535.

La auto-organización en un disolvente selectivo origina nanoagregados estables en disolución (micelas) donde el bloque con menor afinidad por el disolvente se agrega en el núcleo, mientras que el de mayor afinidad forma la parte externa o corona. Aunque estos procesos de agregación en disolución han sido relativamente menos estudiados (su estudio comenzó en 1995 con los trabajos del grupo de Eisenberg),⁷ han dado lugar a la formación de una gran diversidad de nanomorfologías micelares como vesículas,⁸ cilindros,⁹ tubos,¹⁰ óvalos,¹¹ toroides,¹² hélices,¹³ micelas tipo Janus¹⁴ y micelas multicompartimentadas.¹⁵ El tamaño y la morfología de las micelas viene determinado por el balance de tres efectos: *i*) la repulsión estérica entre las cadenas compactadas en el núcleo, *ii*) la de interacción entre las cadenas que forman la corona y su capacidad de

⁷ Zhang, L.; Eisenberg, A. *Science*, **1995**, *268*, 1728-1731.

⁸ (a) Bleul, R.; Thiermann, R.; Maskos, M. *Macromolecules* **2015**, *48*, 7396-7409. (b) Dua, J.; O'Reilly, R. K. *Soft Matter* **2009**, *5*, 3544-3561. (c) Chang, H.-J.; Sheng, Y.-J.; Tsao, H.-K. *Soft Matter*, **2014**, *10*, 6373-6381. (d) Blanazs, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 267-277. (e) Tanner, P.; Baumann, P.; Enea, R.; Onaca, O.; Palivan, C.; Meier, W. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1039-1049.

⁹ (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) Rupar, P. A.; Chabanne, L.; Winnik, M. A.; Manners, I. *Science* **2012**, *331*, 559-562.

¹⁰ (a) Yu, K.; Zhang, L.; Eisenberg, A. *Langmuir* **1996**, *12*, 5980-5984. (b) Stewart, S.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 340-344.

¹¹ (a) Dimitrov, P.; Porjazoska, A.; Novakov, C. P.; Cvetkovska, M.; Tsvetanov, C. B. *Polymer* **2005**, *46*, 6820-6828. (b) Presa Soto, A.; Gilroy, J. B.; Winnik, M. A.; Manners, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8220-8223.

¹² (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.

¹³ (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.

¹⁴ (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 Keizer, A.; 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.

¹⁵ (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**, 2290-2292. (d) Liu, C.; Hillmyer, M. A.; Lodge, T. P. *Langmuir* **2009**, *25*, 13718-13725.

adquirir una conformación extendida (“*stretching*”), menos favorable que la de “ovillo estadístico” y *iii*) la interacción de las cadenas poliméricas entre sí y con el disolvente en la interfase núcleo-corona.

Descritas las generalidades de los procesos de auto-organización en copolímeros lineales de dos bloques, en las siguientes secciones se presentará una revisión bibliográfica de los aspectos más relevantes de los procesos de auto-organización de copolímeros de bloques que contengan por una parte al menos un bloque de polifosfaceno y por otra uno de polioxazolina. Además, y como en el presente capítulo se describirán procesos de auto-organización en medios acuosos, se prestará una mayor atención a aquellos trabajos donde la formación de nanoestructuras implique la utilización de dichos medios.

1. Auto-organización de copolifosfacenos de bloques

La inherente flexibilidad de las cadenas $-P=N-P=N-$ de polifosfacenos y su versatilidad sintética que permite ajustar los mecanismos de degradación y biocompatibilidad,¹⁶ les convierten en excepcionales candidatos para la formación de materiales nanoestructurados con potenciales aplicaciones en biomedicina como materiales bioestables para la administración de fármacos.^{16b} Sin embargo, el empleo de copolifosfacenos de bloque para la generación de nanoestructuras mediante auto-organización, ha permanecido aletargado hasta el año 2012 cuando nuestro grupo de investigación comenzó sus estudios en dicho campo. De hecho, la única revisión de este tema ha sido publicada por nuestro grupo de investigación en el año 2018.¹⁷ Anteriormente a la entrada de nuestro grupo en este área, los estudios de auto-organización con polifosfacenos se centraron en el empleo de homopolímeros lineales,¹⁸

¹⁶ (a) Deng, M.; Kumbar, S. G.; Wan, Y.; Toti, U. S. *Soft Matter*, **2010**, *6*, 3119–3132. (b) Andrianov, A. K. *Polyphosphazenes For Biomedical Applications*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, **2009**.

¹⁷ Carriedo, G. A.; de la Campa, R.; Presa-Soto, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 2484–2499.

¹⁸ (a) Bennett, A. S.; Marshall, J. D.; Andrianov, A. K. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 2285–2293. (b) Chhour, P.; Gallo, N.; Cheheltani, R.; Williams, D.; Al-Zaki, A.; Paik, T.; Nichol, J. L.; Tian, Z.; Naha, P. C.; Witschey, W. R.; Allcock, H. R.; Murray, C. B.; Tsourkas, A.; Cormode, D. P. *ACS Nano* **2014**, *8*, 9143–9153. (c) Amin, A. M.; Wang, L.; Wang, J.; Amer, W. A.; Huo, J.; Yu, H.; Gao, J. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2011**, *21*, 283–290.

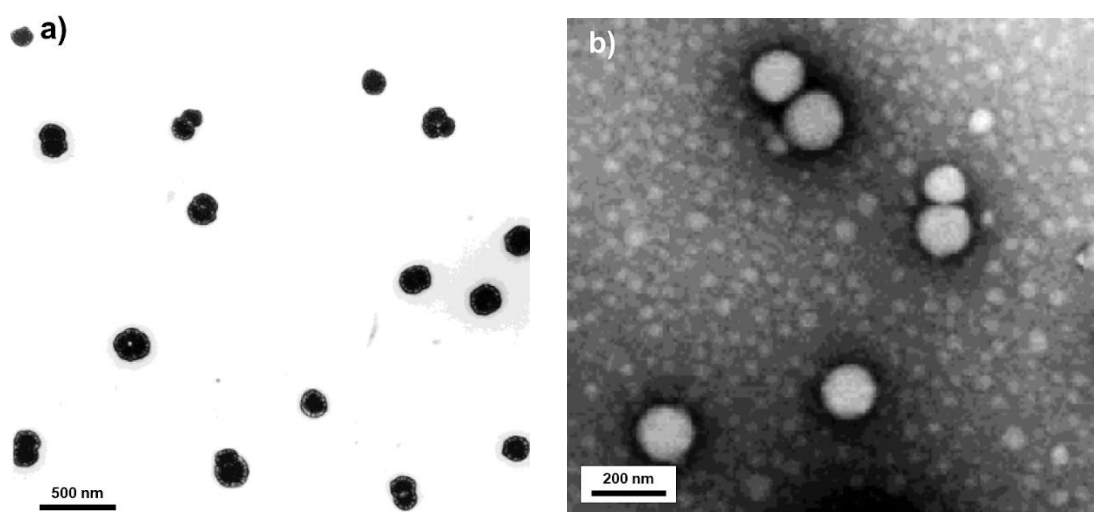
copolímeros aleatorios (“al azar” o “random”)¹⁹ o copolímeros de injerto.²⁰ En otros trabajos se emplearon matrices bi- y tri-dimensionales basada en ciclotrifosfacenos como plantillas para la formación de nanopartículas metálicas y de óxido de silicio.²¹ Existían, sin embargo, siete ejemplos donde se estudió la auto-organización de copolifosfacenos lineales de dos bloques en medios acuosos. En el año 2001, Allcock y colaboradores describieron la formación de micelas esféricas por auto-organización de $\{N=P[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]_2\}_n$ - b - $\{N=PPh[O(CH_2CH_2O)CH_3]\}_m$ en medio acuoso (disolvente selectivo para $\{N=P[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]_2\}$). Figura 3a). Aunque los autores describen las nanoestructuras formadas como unas vesículas, las imágenes de TEM no

¹⁹ (a) Martínez, A. P.; Qamar, B.; Fuerst, T. R.; Muro, S.; Andrianov, A. K. *Biomacromolecules* **2017**, *18*, 2000–2011. (b) Chen, C.; Qian, Y. C.; Sun, C.; Huang, X. J. *Soft Matter* **2015**, *11*, 6266–6274. (c) Chen, C.; Xu, H.; Qian, Y. C.; Huang, X. J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15909–15915. (d) Tian, Z.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2014**, *47*, 1065–1072. (e) Chen, C.; Huang, X. J.; Liu, Y.; Qian, Y. C.; Xu, Z. K. *Polymer* **2014**, *55*, 833–839. (f) Amin, A. M.; Wang, L.; Yu, H.; Amer, W. A.; Gao, J.; Yulei, T.; Huo, J.; Zhang, Y.; Zhang, L. *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **2011**, *48*, 937–946. (g) Deng, M.; Nair, L. S.; Nukavarapu, S. P.; Kumbar, S. G.; Jiang, T.; Weikel, A. L.; Krogman, N. R.; Allcock, H. R.; Laurencin, C. T. *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 2794–2806. (h) Zhang, J. X.; Li, S. H.; Li, X. H.; Qiu, L. Y.; Li, X. D.; Li, J. X.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2008**, *86A*, 914–925. (i) Yang, Y.; Xu, Z.; Jiang, J.; Gao, Y.; Gu, W.; Chen, L.; Tang, X.; Li, Y. *J. Controlled Release* **2008**, *127*, 273–279. (j) Yang, Y.; Xu, Z.; Chen, S.; Gao, Y.; Gu, W.; Chen, L.; Pei, Y.; Li, Y. *Int. J. Pharm.* **2008**, *353*, 277–282.

²⁰ (a) Fu, J.; Qiu, L. *Langmuir* **2017**, *33*, 12291–12299. (b) Zhu, X.; Peng, Y.; Qiu, L. *Colloids Surf. B* **2017**, *157*, 56–64. (c) Linhardt, A.; Koenig, M.; Schoefberger, W.; Brueggemann, O.; Andrianov, A. K.; Teasdale, I. *Polymer* **2016**, *8*, 161/1–161/16. (d) Zhang, Z. Q.; Song, S. C. *Biomaterials* **2016**, *106*, 13–23. (e) Peng, Y.; Zhu, X.; Qiu, L. *Biomaterials* **2016**, *106*, 1–12. (f) Avaji, P. G.; Park, J. H.; Lee, H. J.; Jun, Y. J.; Park, K. S.; Lee, K. E.; Choi, S. J.; Lee, H. K.; Sohn, Y. S. *Int. J. Nanomed.* **2016**, *11*, 837–851. (g) Gao, M.; Zhu, X.; Wu, L.; Qiu, L. *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 2199–2209. (h) Li, X.; Zhu, X.; Qiu, L. *Acta Biomater.* **2016**, *35*, 269–279. (i) Xu, J.; Zhu, X.; Qiu, L. *Int. J. Pharm.* **2016**, *498*, 70–81. (j) Huang, Z.; Liu, X.; Chen, S.; Lu, Q.; Sun, G. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 143–149. (k) Avaji, P. G.; Joo, H. I.; Park, J. H.; Park, K. S.; Jun, Y. J.; Lee, H. J.; Sohn, Y. S. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *140*, 45–52. (l) Teasdale, I.; Brueggemann, O. *Polymer* **2013**, *5*, 161–187. (m) Ren, N.; Huang, X. J.; Huang, X.; Qian, Y. C.; Wang, C.; Xu, Z. K. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 3149–3157. (n) Zheng, C.; Yao, X.; Qiu, L. *Macromol. Biosci.* **2011**, *11*, 338–343. (o) Zheng, C.; Xu, J.; Yao, X.; Xu, J.; Qiu, L. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *355*, 374–382. (p) Zheng, C.; Qiu, L.; Zhu, K. *Polymer* **2009**, *50*, 1173–1177. (q) Qiu, L.; Zhang, J.; Yan, M.; Jin, Y.; Zhu, K. *Nanotechnology* **2007**, *18*, 475602/1–475602/9. (r) Zhang, J.; Qiu, L.; Li, X.; Jin, Y.; Zhu, K. *Small* **2007**, *3*, 2081–2093. (s) Zhang, J. X.; Xiao, X. D.; Yan, M. Q.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 710–717. (t) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 1630–1640. (u) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Wu, X. L.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 1289–1296. (v) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2006**, *76A*, 773–780. (w) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *Macromolecules* **2006**, *39*, 451–455. (x) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Zhu, K. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 1716–1723. (y) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Jin, Y.; Zhu, K. J. *Colloids Surf. B* **2005**, *43*, 123–130. (z) Zhang, J. X.; Qiu, L. Y.; Zhu, K. J.; Jin, Y. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1563–1567.

²¹ (a) Wan, C.; Huang, X. *Mater. Today Commun.* **2017**, *11*, 38–60. (b) Wei, X.; Zhang, G.; Zhou, L.; Li, J. *Appl. Surf. Sci.* **2017**, *419*, 744–752. (c) Qu, T.; Yang, N.; Hou, J.; Li, G.; Yao, Y.; Zhang, Q.; He, L.; Wu, D.; Qu, X. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 6140–6151. (d) Qiu, S.; Xing, W.; Mu, X.; Feng, X.; Ma, C.; Yuen, R. K. K.; Hu, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 32528–32540. (e) Huang, Z.; Chen, S.; Lu, X.; Lu, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8373–8376. (f) Wang, X.; Fu, J.; Wang, M.; Wang, Y.; Chen, Z.; Zhang, J.; Chen, J.; Xu, Q. *J. Mater. Sci.* **2014**, *49*, 5056–5065. (g) Pan, T.; Huang, X.; Wei, H.; Tang, X. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 1590–1595. (h) Zhang, P.; Huang, X.; Fu, J.; Huang, Y.; Tang, X. *Macromol. Mater. Eng.* **2010**, *295*, 437–441. (i) Zhu, Y.; Fu, J.; Zhu, L.; Tang, X.; Huang, X. *Polym. Int.* **2008**, *57*, 449–453.

permiten distinguir su naturaleza y por tanto determinar sin ambigüedad si se trata de vesículas o micelas compuestas.²² Posteriormente, el mismo grupo estudió la agregación de copolímeros dotados de un bloque hidrosoluble de polifosfaceno (PF = {N=P[O(CH₂CH₂O)₂CH₃]₂};²³ [N=P(OC₆H₄-CO₂Na)₂]_n²⁴ o bloques de polifosfacenos con grupos adamantilo complejados con β-ciclodextrinas²⁵ y otro hidrofóbico de poliestireno (PS). En estos trabajos se describió la formación de agregados esféricos en agua, presumiblemente vesículas, cuya naturaleza no fue examinada con detalle (Figura 3b y 3c). La formación de agregados esféricos similares (Figura 3d-f) fueron también descritos en la auto-organización en medios acuosos de PF-*b*-PEO (PF = [N=P(NHCH₂CO₂Et)₂]_n²⁶; [N=P(OCH₂CF₃)₂]_n²⁷ y PF-*b*-poli[(dimetilamino)etilmetacrilato] (PF = [[N=P(OCH₂CF₃)₂]_n n}).²⁸ En estos dos últimos ejemplos el bloque de PF es hidrofóbico y se situará, previsiblemente, en los núcleos de las nanoestructuras formadas (nótese que, en los anteriores ejemplos, el bloque PF ocuparía las coronas). Esta hipótesis, sin embargo, no puede ser confirmada ya que los autores no estudiaron en profundidad ni los mecanismos que rigen los procesos de auto-organización de estos materiales ni la naturaleza de sus agregados.



²² Chang, Y.; Lee, S. C.; Kim, K. T.; Kim, C.; Reeves, S. D.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2001**, *34*, 269–274.

²³ Allcock, H. R.; Powell, E. S.; Chang, Y. *Macromolecules* **2004**, *37*, 7163–7167.

²⁴ Chang, Y.; Powell, E. S.; Allcock, H. R. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 2912–2920.

²⁵ Cho, S. Y.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4484–4490.

²⁶ Chang, Y.; Bender, J. D.; Phelps, M. V. B.; Allcock, H. R. *Biomacromolecules* **2002**, *3*, 1364–1369.

²⁷ Chang, Y.; Prange, R.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2002**, *35*, 8556–8559.

²⁸ Tian, Z.; Liu, X.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2012**, *45*, 2502–2508.

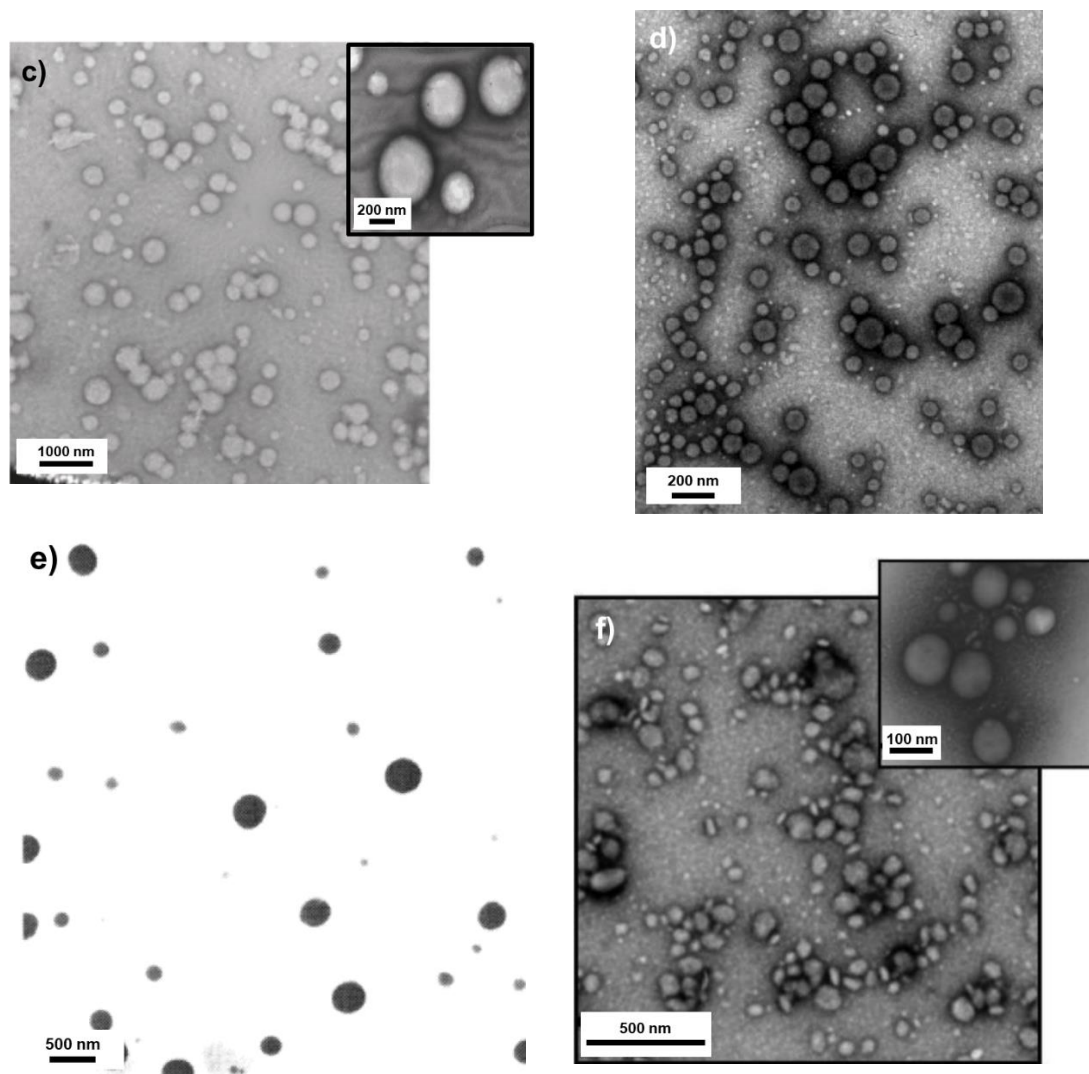


Figura 3. Las imágenes muestran los agregados formados en disolución acuosa de los copolímeros: a) $\{N=P[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]_2\}_n-b-\{N=PPh[O(CH_2CH_2O)CH_3]\}_m$. b) $\{N=P[O(CH_2CH_2O)_2CH_3]_2\}_n-b-PS$. c) $[N=P(OC_6H_4-CO_2Na)_2]_n-b-PS$. d) $[N=P(NHCH_2CO_2Et)_2]_n-b-PEO$. e) $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n-b-PEO$. f) $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n-b$ -poli[(dimetilamino)etilmetacrilato]. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de las referencias a) Chang, Y.; Lee, S. C.; Kim, K. T.; Kim, C.; Reeves, S. D.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2001**, *34*, 269–274. b) Cho, S. Y.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4484–4490. c) Chang, Y.; Powell, E. S.; Allcock, H. R. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 2912–2920. d) Chang, Y.; Bender, J. D.; Phelps, M. V. B.; Allcock, H. R. *Biomacromolecules* **2002**, *3*, 1364–1369. e) Chang, Y.; Prange, R.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2002**, *35*, 8556–8559. f) Tian, Z.; Liu, X.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2012**, *45*, 2502–2508. Copyright © American Chemical Society.

En disolventes orgánicos selectivos a uno de los bloques, la auto-organización de copolifosfacenos de dos bloques ha sido más estudiada. El primer trabajo en esta área fue publicado por el grupo de Manners en el año 2009 y describe la auto-organización de copolímeros de bloques polifosfaceno-*b*-poliferrocenilsilano (PF-*b*-PFS) en películas

finas (Figura 4).²⁹ Los autores observaron, dependiendo de la fracción molar de PFS, (f_{PFS}), la formación de esferas ($f_{PFS} = 0,21$) o cilindros ($f_{PFS} = 0,40$) de PFS en la matriz de PF (Figura 4).

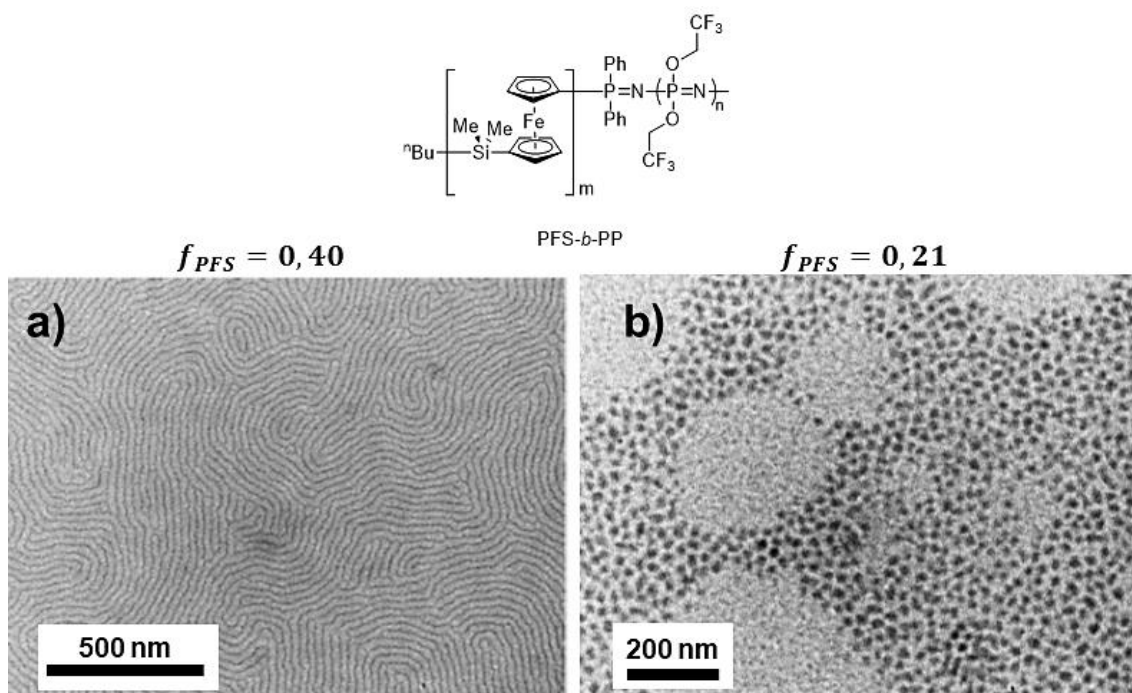


Figura 4. Imágenes de TEM del copolímero PFS-*b*-PF que muestran nanodomios ricos en electrones de PFS bien definidos a) Cilindros de PFS sobre una matriz de PF. b) Esferas de PFS sobre una matriz de PF. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de I. Manners *et al. Macromolecules* **2009**, *42*, 40-42. Copyright © 2009 American Chemical Society.

Los mismos autores utilizaron los copolifosfacenos de bloques PF-*b*-PFS para crear nanomorfologías ovaladas en disolvente selectivo para el bloque de PF ($[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$), a partir de núcleos de cristalización formados por pequeños cilindros de PFS-*b*-poli(2-vinilpiridina) (PFS-*b*-P2VP. Figura 5).³⁰ Además, estos óvalos fueron utilizados, a su vez, como núcleos de cristalización para el crecimiento de nanocilindros de PFS-*b*-P2VP en un proceso de auto-organización inducido por cristalización (“*crystallization-driven self-assembly*”, CDSA. Figura 5).

²⁹ Presa-Soto, A.; Manners, I. *Macromolecules* **2009**, *42*, 40-42.

³⁰ Presa-Soto, A.; Gilroy, J. B.; Winnik, M. A.; Manners, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8220–8223.

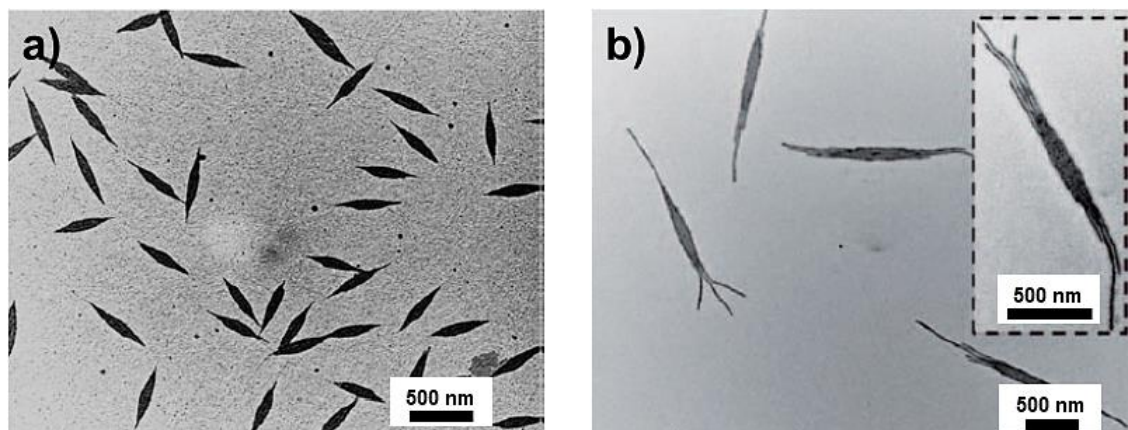


Figura 5. a) Obtención de micelas alargadas del copolímero PFS-*b*-PF tras la adición de núcleos de cristalización de PFS-*b*-P2VP b) Elongación de los cilindros de PFS-*b*-PF tras varias adiciones consecutivas de núcleos de PFS-*b*-P2VP. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de I. Manners *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8220-8223. Copyright © 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Posteriormente, nuestro grupo ha publicado varios trabajos describiendo los procesos de auto-organización de copolímeros PF-*b*-[N=PMePh]_n y PF-*b*-poliestireno (PF-*b*-PS) en disolventes orgánicos selectivos para el bloque -[N=PMePh]_n y PS. Los segmentos de PF fueron elegidos con propiedades específicas como: *i*) cristalinidad (PF = [N=P(OCH₂CF₃)₂]_n); *ii*) alta rigidez estructural (PF = poli(2,2'-dioxi-1,1'-bifenil)fosfaceno, [N=P(O₂C₁₂H₈)₂]_n); o *iii*) quiralidad (PF = poli(*R*-2,2'-dioxi-1,1'-binaftil)fosfaceno, [N=P(O₂C₂₀H₁₂)₂]_n), de tal que el proceso de auto-organización este inducido por las mismas. Así, se observó que las propiedades seleccionadas condicionan y dirigen los procesos de auto-organización dirigiéndolos hacia la formación de nanohélices cuando la propiedad dominante es la quiralidad,³¹ a vesículas cuando el bloque PF es cristalino,³² o a películas nanoporosas cuando el PF es estructuralmente rígido (Figura 6).³³

³¹ Suarez-Suarez, S.; Carriedo, G. A.; Tarazona, M. P.; Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5644–5653.

³² Suarez-Suarez, S.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4483-4491.

³³ Suarez-Suarez, S.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A. *Soft Matter* **2016**, *12*, 3084-3092.

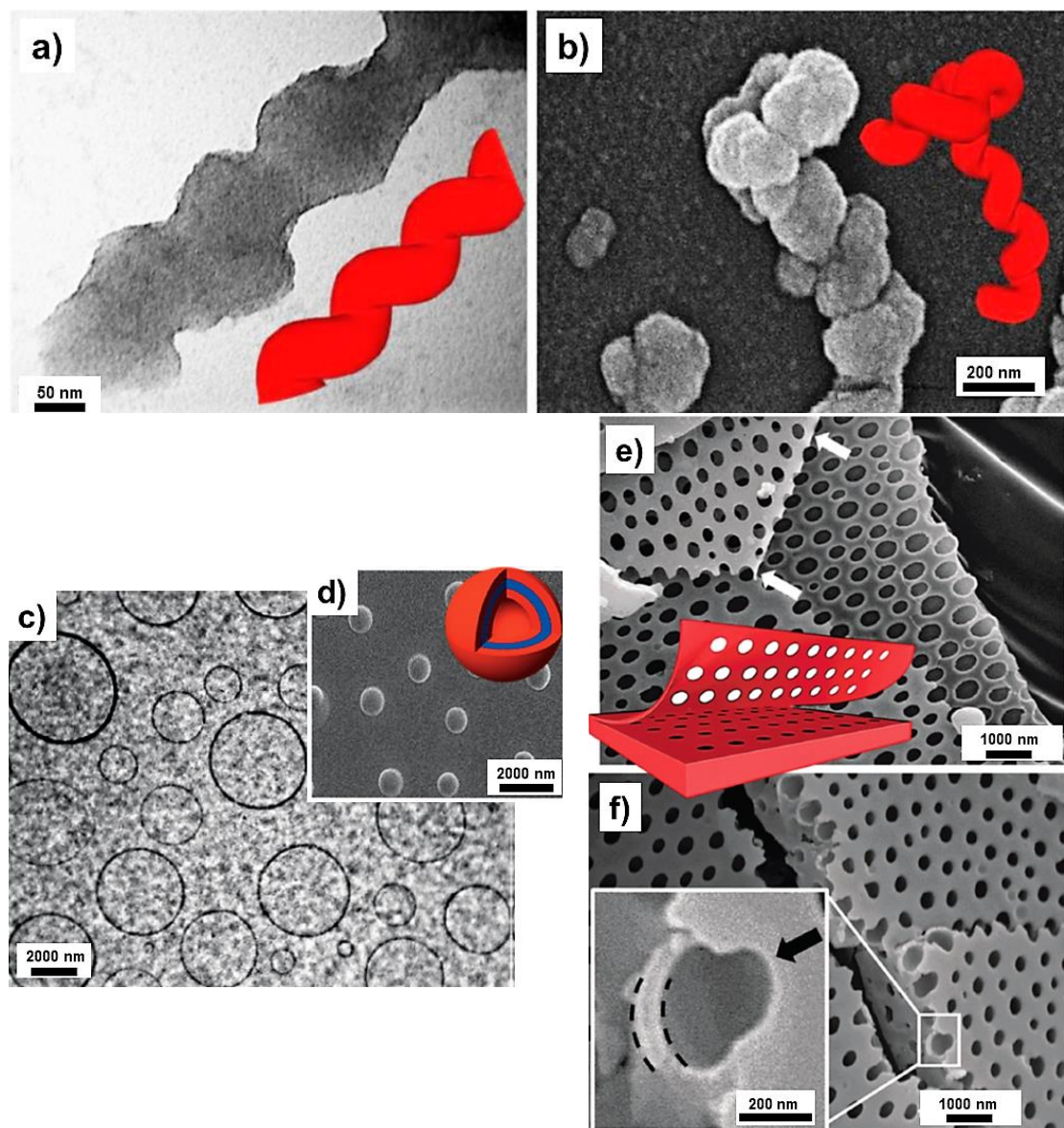


Figura 6. (a,b) Imágenes de TEM (izquierda) y SEM (derecha) del copolifosfaceno $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n-b-[N=P(O_2C_{20}H_{12})_2]_n$ en las que se observa la formación tipo de gusanos con helicidad. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de A. Presa Soto *al. Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5644–5653. Copyright © 2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (c,d) Fotografía de TEM que muestra la formación de vesículas gigantes obtenidas para el copolímero $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n-b-[N=PMePh]_m$ junto a una representación esquemática de las vesículas (en naranja: $[N=PMePh]_m$, azul: $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$). Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de A. Presa Soto *al. Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4483-4491. Copyright © 2016 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (e,f) Imágenes de SEM que muestran el “Pilling-off” de la capa superior de una película mostrando poros semihemisféricos, junto a una representación gráfica, originados por vesículas de $[N=P(O_2C_{12}H_8)_2]_n-b-[N=PMePh]_m$ que se encuentran justo por debajo de la superficie. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de A. Presa Soto *al. Soft Matter* **2016**, *12*, 3084-3092. Copyright © 2016 Royal Society of Chemistry.

La introducción en el bloque PF de unidades fosfacénicas dotadas de capacidad coordinativa $[N=P(GF)_2]$ ($GF = O-C_5H_4N$) permitió funcionalizar selectivamente las

nanoestructuras formadas con nanopartículas de oro (AuNPs).³⁴ Así, pudieron prepararse películas nanoporosas específicamente funcionalizadas en sus poros con AuNPs (Figura 7).³⁴

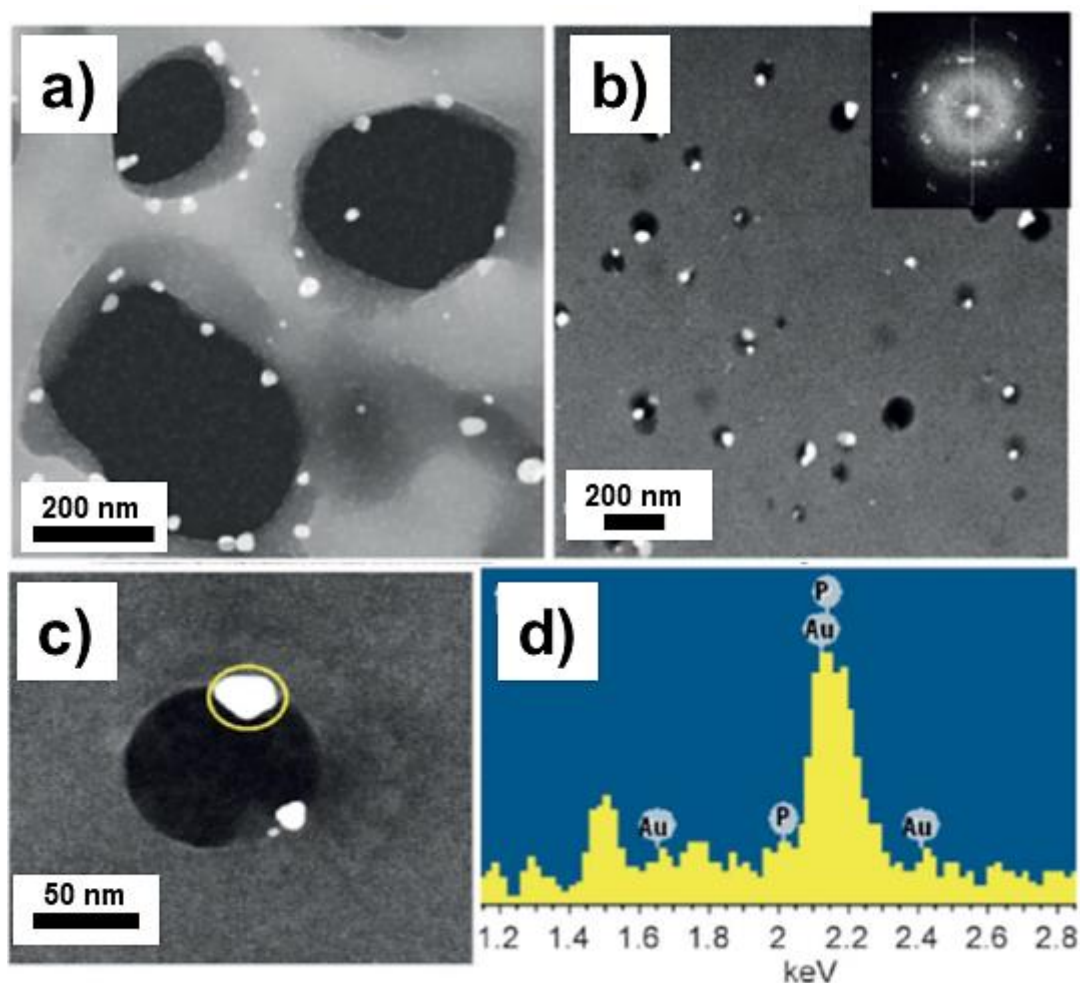


Figura 7. Fotografías de TEM (a, b y c) y análisis EDx (d) de un film poroso obtenido a partir del copolifosfaceno en donde los poros se encuentran decorados con AuNP las cuales se ubican en los bordes de los poros exclusivamente. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de A. Presa Soto *al. Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15933–15940. Copyright © 2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

La auto-organización de copolifosfacenos de dos bloques con un bloque de PF $[N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n$, y cadenas de poliestireno (PS) $([N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n-b-PS$, Figura 8) en THF, mostró la formación nanoesferas bicontinuas o micelas toroidales dependiendo de la concentración inicial de $([N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n-b-PS$ en la disolución

³⁴ (a) Suarez-Suarez, S.; Carriedo, G. A.; Alejandro Presa Soto, A *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15933–15940. (b) Suarez-Suarez, S.; Carriedo, G. A.; Presa Soto, A *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14129–14139.

($C_0 = 0,33$ mg/mL para las nanoesferas bicontinuas o $C_0 = 2,0$ mg/mL para los toroides. Figura 8). Ambas morfologías son extremadamente exóticas y se consiguieron preparar 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, lo que demostró la existencia de equilibrios dinámicos [cadena solvatada \leftrightarrow nanoestructura] en la disolución de THF.³⁵

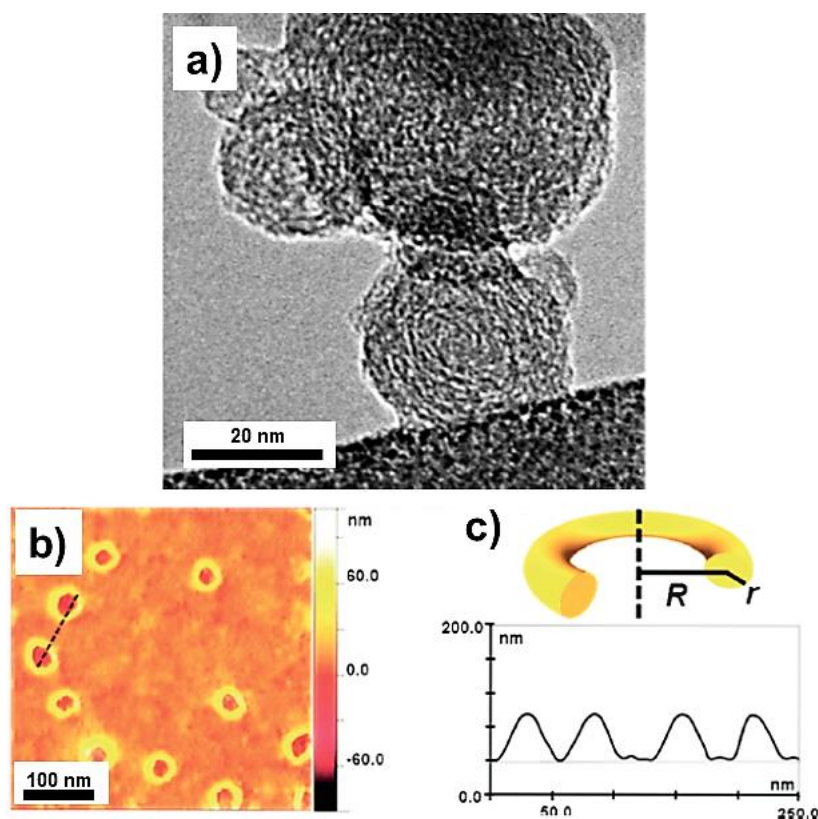


Figura 8. Imágenes obtenidas para el copolímero $N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n-b-PS$ a) TEM estructura lamelar desordenada cuando el copolímero se encuentra a 0,33 mg/mL en THF. b) AFM de las micelas toroidales cuando la concentración del CBP se eleva hasta 2 mg/mL en THF y c) perfiles de altura de sección transversal toroidal a través de dos micelios (mira la descripción del trabajo original para que te sirva de guía). Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de A. Presa Soto *al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10102–10107. Copyright © 2016 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Una vez presentados los antecedentes bibliográficos más destacados referentes a la auto-organización de copolifosfacenos de dos bloques, en la siguiente sección se realizará una revisión bibliográfica de los aspectos más destacados de la auto-organización de copolioxazolininas de bloques.

³⁵ Presa-Soto, D.; Carriedo, G. A.; de la Campa, R.; Presa Soto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10102–10107.

2. Auto-organización de copolioxazolininas de bloques

A pesar de que la polimerización catiónica por apertura de anillo de las 2-oxazolininas fue desarrollada en 1966,³⁶ los largos tiempos de reacción necesarios para alcanzar pesos moleculares altos y elevadas conversiones, impidieron, en gran medida, su utilización como segmentos poliméricos susceptibles de ser incorporados a la estructura de un copolímero de bloques. Sin embargo, y con la aparición a principios de este siglo de las rutas de síntesis basadas en polimerizaciones controladas “vivas”, no solo se han reducido sensiblemente los tiempos de reacción (minutos utilizando irradiación de microondas),³⁷ sino que se han mejorado considerablemente: *i*) la tolerancia a la presencia de grupos funcionales en el monómero; *ii*) la eficacia de la funcionalización de los extremos de las cadenas; *iii*) el control sobre el grado de polimerización y *iv*) los índices de polidispersidad obtenidos ($D \approx 1$).³⁸ Estas mejoras han catapultado la entrada de las poli(2-oxazolininas) (POx) en el área de los copolímeros de bloque y, en consecuencia, a la formación de agregados nanoestructurados tanto en disolventes selectivos como en películas finas. A este respecto, la poli(2-Metil-2-oxazolinina) (PMeOx) y la poli(2-Etil-2-oxazolinina) (PEtOx) han recibido un especial interés debido a que presentan propiedades similares al polietilenglicol (PEG), posiblemente el polímero hidrosoluble más empleado en la auto-organización de copolímeros de bloque anfifílicos. Además, la baja o nula cristalinidad de PMeOx y PEtOx frente al PEG, presentan considerables ventajas a la hora de generar nanoestructuras bien definidas en películas finas. En los últimos años se han publicado varios artículos de revisión que recogen, con gran detalle, los aspectos más importantes de la auto-organización de POx tanto de bloques como de injerto (también

³⁶ (a) Tomalia, D. A.; Sheetz, D. P., *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.*, **1966**, *4*, 2253-2265. (b) Seeliger, W.; Aufderhaar, E.; Diepers, W.; Feinauer, R.; Nehring, R.; Their, W.; Hellmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 875-888. (c) Kayiga, T.; Narisawa, S.; Maeda, T.; Fukui, K. *Polym Lett.* **1966**, *4*, 441-445. (d) Bassiri, T. G.; Levy, A.; Litt, M. H. *Polym. Lett.* **1967**, *5*, 871-879.

³⁷ (a) Wiesbrock, F.; Hoogenboom, R.; Leenen, M. A. M.; Meier, M. A. R.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5025-5034. (b) Kempe, K.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2011**, *44*, 5825-5842. (c) Ebner, C.; Bodner, T.; Stelzer, F.; Wiesbrock, F. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 254-288.

³⁸ (a) Aoi, K.; Okada, M. *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 151-208. (b) Kobayashi, S.; Uyama, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 192-209. (c) Fijten, M. W. M.; Haensch, C.; van Lankvelt, B. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1887-1895. (d) Hoogenboom, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7978-7994. (e) Kempe, K.; Lobert, M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 3829-3838. (f) Makino, A.; Kobayashi, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1251-1270. (g) Kempe, K.; Jacobs, S.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Fijten, M. M. W. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4098-4104. (h) Kempe, K.; Hoogenboom, R.; Jaeger, M.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2011**, *44*, 6424-6432. (i) Manzenrieder, F.; Luxenhofer, R.; Retzlaff, M.; Jordan, R.; Finn, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2601-2605. (j) Volet, G. I.; Lav, T.-X.; Babinot, J.; Amiel, C. *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 118-124. (k) Guillerm, B.; Monge, S.; Lapinte, V.; Robin, J. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1600-1612.

de homopolímeros y morfologías macromoleculares más complejas), describiendo además sus aplicaciones biomédicas (casi siempre centradas en la encapsulación-liberación de fármacos).^{38d,39} En esta sección, y dada la naturaleza de la investigación que se presenta en esta Memoria de Tesis Doctoral, la revisión bibliográfica se centrará principalmente en las POx lineales de bloques dotadas de un bloque de distinta naturaleza.

Los primeros trabajos de Kobayashi en 1986 con copolímeros de bloque anfifílicos de tipo [(POx)¹]-b-[(POx)²] (donde (POx)¹ y P(Ox)² son segmentos de polioxazolina hidrófila e hidrófoba respectivamente), ya demostraron su capacidad para generar agregados de tamaño nanométrico en disolución (micelas).⁴⁰ Desde entonces, la auto-organización de copolímeros [(POx)¹]-b-[(POx)²] anfifílicos,^{38a, 38d, 41} homo- y copolioxazolinas⁴² y polioxazolinas telequéricas funcionalizadas en uno de sus extremos,⁴³

³⁹ (a) Adams, N.; Schubert, U. S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 1504-1520. (b) Hoogenboom, R.; Schlaad, H. *Polymers* **2011**, *3*, 467-488. (c) Hocine, S.; Li, M.-H. *Soft Matter* **2013**, *9*, 5839-5861. (d) Isaacmen, M. J.; Theogarajan, L. *ACS Symposium Series* **2013**, *1135*, 53-68. (e) Lava, K.; Verbraeken, B.; Hoogenboom, R. *Eur. Polym. J.* **2015**, *65*, 98-111. (f) Vlasi, E.; Papagiannopoulos, A.; Pispas, S. *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 516-523. (g) Hoogenboom, R.; Schlaad, H. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 24-40

⁴⁰ Kobayashi, S.; Igarashi, T.; Moriuchi, Y.; Saegusa, T. *Macromolecules* **1986**, *19*, 535-541.

⁴¹ (a) Kobayashi, S. *Prog. Polym. Sci.* **1990**, *15*, 751 - 823. (b) Kobayashi, S.; Uyama, H. *Polym. News* **1991**, *16*, 70-76. (c) Kobayashi, S.; Uyama, S. *J. Polym. Sci. Part A* **2002**, *40*, 192 -209.

⁴² (a) Stebani, U.; Lattermann, G. *Macromol. Rep.* **1995**, *32*, 385-401. (b) Fischer, H.; Ghosh, S. S.; Heiney, P. A.; Maliszewskyj, N. C.; Plesniviy, T.; Ringsdorf, H.; Seitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 795 - 798. (c) Seitz, M.; Plesniviy, T.; Schimossek, K.; Edelman, M.; Ringsdorf, H.; Fischer, H.; Uyama, H.; Kobayashi, S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 6560 - 6574. (d) Percec, V.; Johansson, G.; Schlueter, D.; Ronda, J. C.; Ungar, G. *Macromol. Symp.* **1996**, *101*, 43-60. (e) Yeardley, D. J. P.; Ungar, G.; Percec, V.; Holerca, M. N.; Johansson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1684-1689. (f) Duan, H.; Hudson, S. D.; Ungar, G.; Holerca, M. N.; Percec, V. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4134-4141. (g) Percec, V.; Holerca, M. N.; Magonov, S. N.; Yeardley, D. J. P.; Ungar, G.; Duan, H.; Hudson, S. D. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 706-728. (h) Percec, V.; Holerca, M. N.; Uchida, S.; Yeardley, D. J. P.; Ungar, G. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 729-740. (i) Jin, R.-H. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 672 - 675. (j) Demirel, A. L.; Meyer, M.; Schlaad, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8622 - 8624. (l) Gress, A.; Smarsly, B.; Schlaad, H. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 304-308.

⁴³ (a) Mohwald, H. *Rep. Prog. Phys.* **1993**, *56*, 653 - 685. (b) Bækmark, T. R.; Wiesenthal, T.; Kuhn, P.; Bayerl, T. M.; Nuyken, O.; Merkel, R. *Langmuir* **1997**, *13*, 5521 - 5523. (c) Bækmark, T. R.; Wiesenthal, T.; Kuhn, P.; Albersdörfer, A.; Nuyken, O.; Merkel, R. *Langmuir* **1999**, *15*, 3616-3626. (d) Ahrens, H.; Bækmark, T. R.; Merkel, R.; Schmitt, J.; Graf, K.; Raieri, R.; Helm, C. A. *ChemPhysChem* **2000**, *1*, 101 - 106. (e) Wurlitzer, A.; Politsch, E.; Gutberlet, T.; Kjaer, K.; Lösche, M. *Physica B* **2000**, *276-278*, 343 - 344. (f) Politsch, E.; Cevc, G.; Wurlitzer, A.; Lösche, M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1328-1333. (g) Wurlitzer, A.; Politsch, E.; Huebner, S.; Kröger, P.; Weygand, M.; Kjaer, K.; Hommes, P.; Nuyken, O.; Cevc, G.; Lösche, M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1334 - 1342. (h) Naumann, C. A.; Brooks, C. F.; Fuller, G. G.; Lehmann, T.; Röhe, J.; Knoll, W.; Kuhn, P.; Nuyken, O.; Frank, C. W. *Langmuir* **2001**, *17*, 2801-2806. (i) Foreman, M. B.; Coffman, J. P.; Murcia, M. J.; Cesana, S.; Jordan, R.; Smith, G. S.; Naumann, C. A. *Langmuir* **2003**, *19*, 326-332. (j) Förtig, A.; Jordan, R.; Graf, K.; Schiavon, G.; Purrucker, O.; Tanaka, M. *Macromol. Symp.* **2004**, *210*, 329-338. (k) Lödtke, K.; Jordan, R.; Hommes, P.; Nuyken, O.; Naumann, C. A. *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 384-393. (l) Volet, G.; Chanthavong, V.; Wintgens, V.; Amiel, C. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5190-197. (m) Purrucker, O.; Förtig, A.; Lödtke, K.; Jordan, R.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1258 - 1264. (n) Purrucker, O.; G_nnenwein, S.; Förtig, A.; Jordan, R.; Rusp, M.; Börmann, M.; Moroder, L.; Sackmann, E.; Tanaka, M. *Soft Matter* **2007**, *3*, 333-336. (o) Purrucker, O.; Förtig, A.; Jordan, R.; Sackmann, E.; Tanaka, M. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *98*, 078102. (p) Lödtke, K.; Jordan, R.; Furr, N.; Garg, S.; Forsythe, K.; Naumann, C. A. *Langmuir* **2008**, *24*, 5580-5584. (q) Obeid, R.; Matseva, E.; Thunemann, A. F.; Tanaka, F.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2009**, *42*, 2204-2214.

han sido extensamente estudiada en las últimas dos décadas. Sin embargo, la auto-organización de copolímeros de bloques anfifílicos que combinan una cadena de POx hidrosoluble (PEtOx o PMeOx principalmente) y un bloque hidrófobo de distinta naturaleza, ha recibido mucha menos atención debido, principalmente, a la mayor complejidad para combinar la polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP) de las 2-oxazolininas con los mecanismos de polimerización (catiónicos, aniónicos o radicalarios) de los distintos monómeros que han de conformar el segundo bloque. A este respecto, las copolioxazolininas de bloques más estudiadas son aquellas que incorporan bloques de poliéster en su estructura, concretamente poli- ϵ -caprolactona (PCL)⁴⁴ y poli(ácido láctico) (PLA).⁴⁵ Así, el grupo de Kim observó la formación de micelas esféricas polidispersas en tamaño de tipo core-corona (“core-shell”) por auto-organización de PEtOx-*b*-PCL en agua. Los autores no estudian en profundidad la naturaleza de los agregados y centran sus investigaciones en su supra-agregación de los mismos por interacción de enlace de hidrógeno entre las cadenas de PEtOx situadas en las coronas y distintos ácidos carboxílicos orgánicos como el ácido malónico, el ácido propano-1,2,3-tricarboxílico o el ácido 1,2,3,4-butanotetracarboxílico.^{44a, b} Utilizando el mismo copolímero de bloques, Jeong y colaboradores describieron la formación de agregados en disolución (únicamente caracterizados mediante medidas de DLS y fluorescencia) capaces de atrapar fármacos como el Paclitaxel (Taxol®), un alcaloide obtenido a partir de la corteza del tejo del Pacífico y que posee actividad antitumoral frente al cáncer de ovarios y próstata entre otros.^{44c, d} Agregados micelares similares también fueron descritos para la auto-organización en fase acuosa de copolímeros en estrella^{44e} y de injerto^{44f} basados en bloques PEtOx y PCL. Empleando copolímeros de bloque PEtOx-*b*-PLA, se ha descrito la formación de agregados esféricos tipo “core-shell” en medios acuosos capaces de incorporar en sus estructura diversas drogas

⁴⁴ (a) Kim, C.; Lee, S. C.; Kang, S. W.; Kwon, I. C.; Jeong, S. Y. *J. Polym. Sci. Part B: Polym Phys.* **2000**, *38*, 2400–2408. (b) Kim, C.; Lee, S. C.; W.; Kwon, I. C.; Chung, H.; Jeong, S. Y. *Macromolecules* **2002**, *35*, 193–200. (c) Lee, S. C.; Kim, C.; Kwon, I. C.; Chung, H.; Jeong, S. Y. *J. Control. Release*, **2003**, *89*, 437–446. (d) Lee, K. Y.; Kwon, I. C.; Jeong, S. Y. *Polymer Bulletin*, **2006**, *56*, 385–393. (e) von der Ehe, C.; Kempe, K.; Bauer, M.; Baumgaertel, A.; Hager, M. D.; Fischer, D.; Schubert, U. S. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2146–2156. (f) Guillerm, B.; Darcos, V.; Lapinte, V.; Monge, S.; Coudane, J.; Robin, J.-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2879–2881

⁴⁵ (a) Hsiue, G.-H.; Wang, C.-H.; Lo, C.-L.; Wang, C.-H.; Li, J.-P.; Yang, J.-L. *Int. J. Pharm.* **2006**, *317*, 69–75. (b) Shieh, M.-J.; Peng, C.-L.; Chiang, W.-L.; Wang, C.-H.; Hsu, C.-Y.; Wang, S.-J. J.; Lai, P.-S. *Mol. Pharmaceutics* **2010**, *7*, 1244–1253. (c) Gao, Y.; Li, Y.; Li, Y.; Yuan, L.; Zhou, Y.; Li, J.; Zhao, L.; Zhang, C.; Li, X.; Liu, Y. *Nanoscale*, **2015**, *7*, 597–612. (d) Gao, Y.; Zhou, Y.; Zhao, C.; Zhang, C.; Li, Y.; Li, J.; Li, X.; Liu, Y. *Acta Biomater.* **2015**, *23*, 127–135. (e) Zhao, Y.; Zhou, Y.; Wang, D.; Gao, Y.; Li, J.; Ma, S.; Zhao, L.; Zhang, C.; Liu, Y.; Li, X. *Acta Biomater.* **2015**, *17*, 182–192.

antitumorales como Paclitaxel (Taxol®),^{45c, d} Doxorubicina (Adriamicina®),^{45a, e} cloro *meta*-Tetra(hidroxifenilo) (m-THPC, Temoporfin, Foscan®).^{45b} En estos trabajos, la sensibilidad del bloque de PLA a los cambios de pH es utilizada para estudiar la liberación de los fármacos atrapados en la estructura micelar. A este respecto, los trabajos del grupo de Liu incorporaron, además, en la estructura de las micelas moléculas como la YSPMA-1 o RGDyK capaces de reconocer específicamente el antígeno específico de membrana de las células de la próstata, lo que proporciona a estas vesículas especificidad frente a este tipo de cáncer (Figura 9).^{45c, d} La morfología “*core-shell*” esférica no es exclusiva de los copolímeros lineales de dos bloques POx-*b*-Poliéster, sino que fue encontrada también en copolímeros de tres bloques,⁴⁶ de injerto⁴⁷ o de tipo “*bottle-brush*”⁴⁸ basados en los mismos segmentos (POx y poliéster).

⁴⁶ (a) Kim, C.; Lee, S. C.; Kang, S. W.; Kwon, I. C.; Jeong, S. Y. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **2000**, *38*, 2400-2408. (b) Ma, Y.; Tang, Y.; Billingham, N. C.; Armes, S. P.; Lewis, A. L. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1487-1490. (c) Hsiue, G.-H.; Wang, C.-H.; Lo, C.-L.; Wang, C.-H.; Li, J.-P.; Yang, J.-L. *Int. J. Pharm.* **2006**, *317*, 69-75. (d) Gaspar, V. M.; Baril, P.; Costa, E. C.; de Melo-Diogo, D.; Foucher, F.; Queiroz, J. A.; Sousa, S.; Pichon, C.; Correia, I. *J. Control. Release* **2015**, *213*, 175-191.

⁴⁷ (a) Lo, C.-L.; Lin, K.-M.; Huang, C.-K.; Hsiue, G.-H. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 2309-2316 (b) Guillerm, B.; Darcos, V.; Lapinte, V.; Monge, S.; Coudane, J.; Robin, J.-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2879-2881.

⁴⁸ Gaspar, V. M.; Gonçalves, C.; de Melo-Diogo, D.; Costa, E. C.; Queiroz, J. A.; Pichon, C.; Sousa, F.; Correia, I. *J. Control. Release* **2014**, *189*, 90-104.

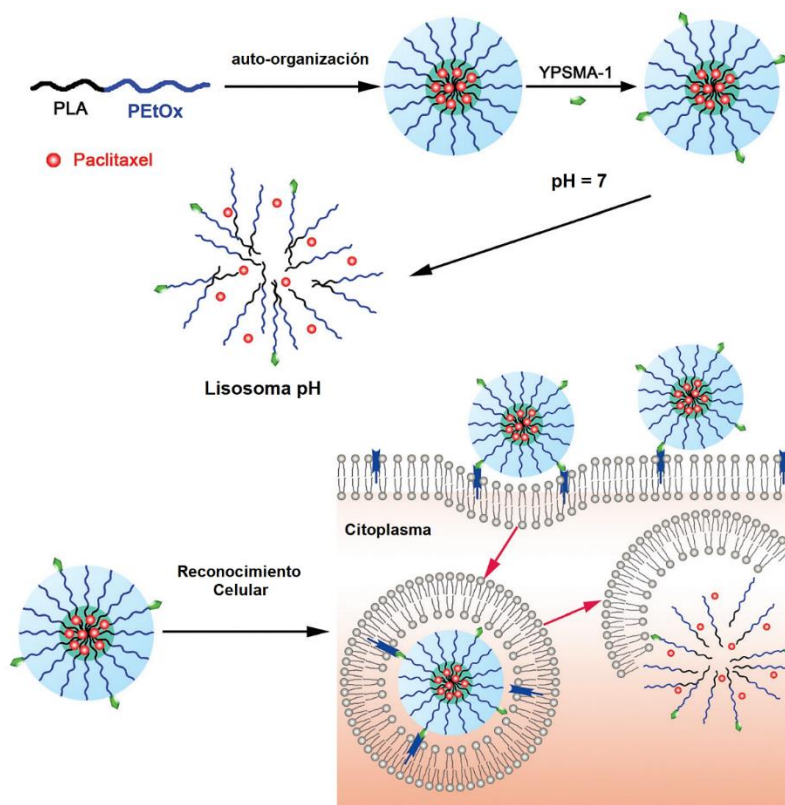


Figura 9. Ilustración esquemática de micelas poliméricas multifuncionales modificadas con YPSMA-1 y la liberación de fármaco activada por ácido de las micelas sensibles al pH (arriba) e ilustración de la captación celular y el tráfico intracelular de micelas poliméricas PEOx-*b*-PLA modificadas con YPSMA-1 en células tumorales. La imagen ha sido adaptada con permiso de la referencia Y. Liu et al. *Nanoscale*, 2015, 7, 597-612. Copyright © 2015 Royal Society of Chemistry.

Por otra parte, micelas esféricas similares a las descritas para POx-*b*-poliéster, también fueron encontradas en la auto-organización de copolioxazolinás con bloques de: polipéptidos,⁴⁹ poliacrilatos,⁵⁰ poli(dimetil)siloxano (PDMS. copolímeros lineales de dos⁵¹

⁴⁹ (a) Park, J.-S.; Akiyama, Y.; Yamasaki, Y.; Kataoka, K. *Langmuir* **2007**, 23, 138-146. (b) Kuo, S.-W.; Lee, H.-F.; Huang, C.-F.; Huang, Xhang, F.-C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2008**, 46, 3108-3119. (c) Wang, C.-H.; Wang, W.-T.; Hsiue, G.-H. *Biomaterials* **2009**, 30, 3352-3358. (d) *Biomacromolecules* **2011**, 12, 3797-3804. (e) Caponi, P.-F.; Ulijn, R. V. *Polymers* **2012**, 4, 1399-1415. (f) Osawa, S.; Osada, K.; Hiki, S.; Dirisala, A.; Ishii, T.; Kataoka, K. *Biomacromolecules* **2016**, 17, 354-361.

⁵⁰ (a) Guillerm, B.; Monge, S.; Lapinte, V.; Robin, J.-J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2013**, 51, 1118-1128. (b) Jana, S.; Saha, A.; Paira, T. K.; Mandal, T. K. *J. Phys. Chem. B* **2016**, 120, 813-824.

⁵¹ Kiene, K.; Schenk, S. H.; Porta, F.; Ernst, A.; Witzigmann, D.; Grossen, P.; Huwyler, J. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017, 119, 322-332.

y tres⁵² bloques), politiofeno,⁵³ poli(*iso*-butileno)⁵⁴ o dendríticos.⁵⁵ Es necesario mencionar que la auto-organización de copolímeros de injerto del tipo poli(metilfenil)fosfaceno-*g*-PEtOx ([N=PMePh]-*b*-PEtOx) en agua dio lugar a la formación de agregados en disolución que no llegaron a estudiarse más que mediante DLS.⁵⁶

Otra familia interesante de copolioxazolininas de bloques es aquella que incorpora un segmento de poliestireno (PS). Los copolímeros PEtOx-*b*-PS fueron sintetizados por primera vez por el grupo de Schubert en 2008 utilizando una combinación de CROP y ATRP. En el mismo trabajo los autores realizaron un estudio preliminar de su auto-organización en agua, encontrando que se agregan en forma de micelas esféricas, presumiblemente, de tipo “*core-shell*”.⁵⁷ Posteriormente, los mismos autores, en colaboración con los grupos de Hawker y Campos, realizaron un estudio más profundo de la auto-organización de estos materiales en películas finas.⁵⁸ Para ello, y haciendo uso de acoplamiento de tipo CuAAC, sintetizaron PEtOx-*b*-PS con diferentes fracciones en volumen de PEtOx (f_{PEtOx} = 30, 22, 12 y 16) observando la formación de nanoestructuras cilíndricas de PEtOx en la matriz de PS, salvo en el polímero con la menor fracción en volumen (f_{PEtOx} = 12) que originó esferas (Figura 10).

⁵² (a) Sauer, M.; Haefele, T.; Graff, A.; Nardin, A.; Nardin, C.; Meier, W. *Chem. Commun.* **2001**, 2452–2453. (b) Saleh, N.; Phenrat, T.; Sirk, K.; Dufour, B.; Ok, J.; Sarbu, T.; Matyjaszewski, K.; Tilton, R. D.; Lowry, G. V. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 2489–2494. (c) Isaacman, M. J.; Barron, K. A.; Theogarajan, L. S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 2319–2329.

⁵³ Campanella, A.; Döhler, D.; Binder, W. H. *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 1700586.

⁵⁴ Kerscher, B.; Trötschler, T. M.; Pásztoí, B.; Gröer, S.; Szabó, Á.; Iván, B.; Mülhaupt, R. *Macromolecules* **2019**, *52*, 3306–3318.

⁵⁵ (a) Kim, J.-H.; Lee, E.; Park, J.-S.; Kataoka, K.; Jang, W.-D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3662–3664. (b) Kempe, K.; Onbulak, S.; Schubert, U. S.; Sanyal, A.; Hoogenboom, R. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3236–3244.

⁵⁶ (a) Chang, J. Y.; Park, P. J.; Han, M. J.; Chang, T. *Phosphor. Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *144*, 197–200. (b) Chang, J. Y.; Park, P. J.; Han, M. J. *Macromolecules* **2000**, *33*, 321–325.

⁵⁷ Becer, C. R.; Paulus, R. M.; Höppener, S.; Hoogenboom, R.; Fustin, C.-A.; Gohy, J.-F.; Schubert, U. S. *Macromolecules* **2008**, *41*, 5210–5215

⁵⁸ Kempe, K.; Killops, K. L.; Poelma, J. E.; Jung, H.; Bang, J.; Hoogenboom, R.; Tran, H.; Hawker, J.; Schubert, U. S.; Campos, L. M. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 677–682.

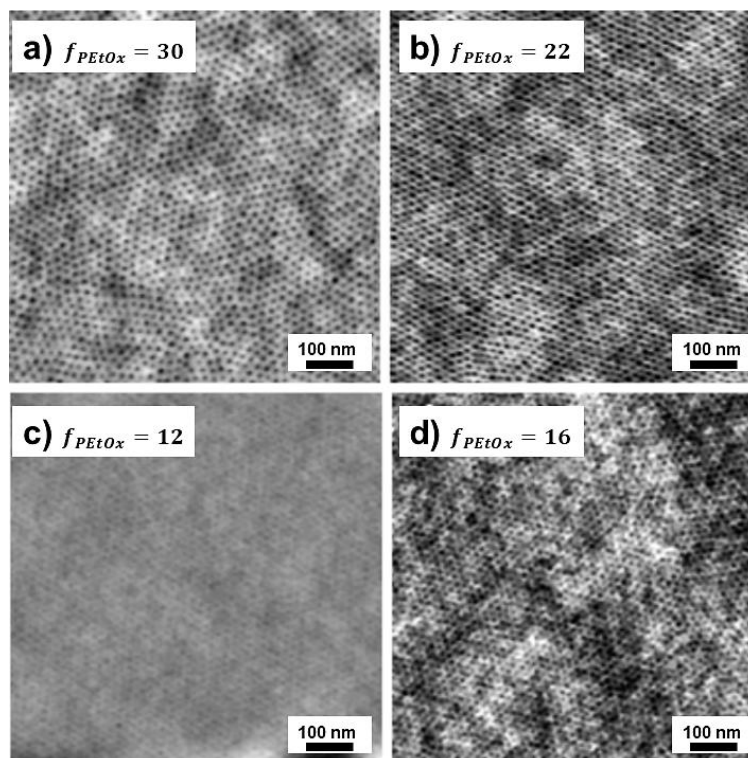


Figura 10. Imágenes de superficie de películas delgadas adquiridas mediante microscopía de fuerza atómica (AFM) de la familia de copolímeros PEOx-*b*-PS con diferentes fracciones de volumen del bloque PEOx, en las que se observa; a, b y d) la formación de nanoestructuras cilíndricas de PEOx en la matriz de PS; c) formación de esferas para el CBP que cuenta con la menor fracción en volumen del bloque PEOx ($f_{PEtOx} = 12$). Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de la referencia U. S. Schubert et al. ACS Macro Lett. 2013, 2, 677–682. Copyright © 2013 American Chemical Society.

Todos los procesos de auto-organización descritos anteriormente, excepto lo llevados a cabo en películas finas, presentan dos analogías: *i*) fueron llevados a cabo en medios acuosos y *ii*) la nanomorfología observada fue invariablemente la esférica. A este respecto, el grupo de Schacher rompió esta tendencia estudiando la auto-organización de copolioxazolininas de bloque POx-*b*-PFS (POx = PEOx o poli(2-*iso*-propil-2-oxazolona), P^{*i*}PrOx; PFS = poli(dimetil)ferrocenilsilano) en un disolvente orgánico selectivo para el bloque POx (acetona). En estas condiciones, los autores describieron la formación de nanoestructuras laminares, vesículas y nanocilindros, dependiendo de la fracción molar del bloque cristalino PFS (Figura 11).⁵⁹ El mismo grupo también describió la formación de estructuras laminares por auto-organización en agua de copolímeros de tres bloques

⁵⁹ (a) Rudolph, T.; Nunns, A.; Stumpf, S.; Pietsch, C.; Schacher, F. H. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 1651–1657. (b) Rudolph, T.; Nunns, A.; Schwenke, A. M.; Schacher, F. H. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1604–1612.

del tipo PEtOx-*b*-OPE-*b*-PEtOx (OPE = derivados de oligo(*p*-fenilene- π) rígidos con conjugación- π).⁶⁰

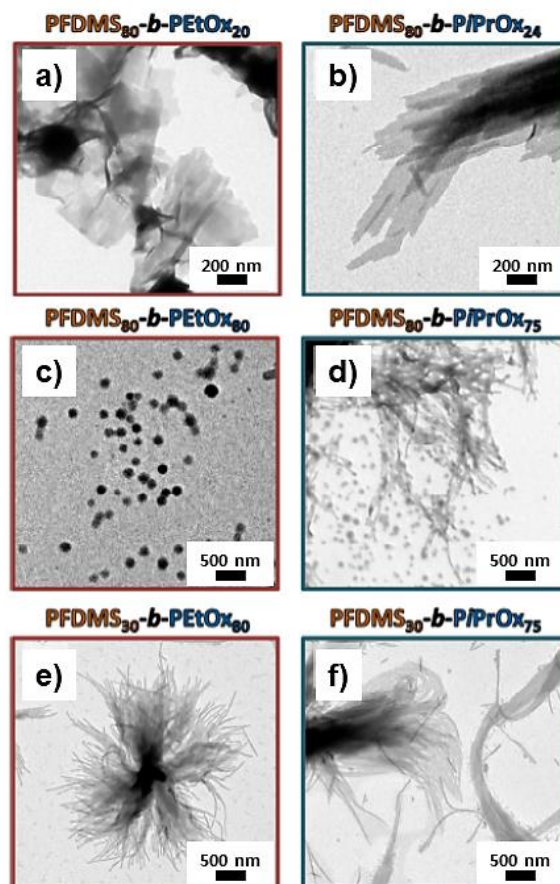


Figura 11. Imágenes de TEM obtenidas para el copolímero POx-*b*-PFS con distintos ratios en acetona, disolvente selectivo para el segmento POx, que muestran las distintas nanomorfologías (láminas, vesículas y cilindros) obtenidas en función de la de demanda espacial de las cadenas de POx cuya diferencia de longitud en la corona de los agregados provoca un aumento de la curvaturas de los núcleos de PFS. Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de la referencia F. H. Schacher et al. *Polym. Chem.* 2015, 6, 1604-1612. Copyright © 2015 Royal Society of Chemistry.

Posteriormente a la publicación de estos trabajos de Schacher, se pudieron estabilizar nanoestructuras no esféricas como son los cilindros en disolución acuosa mediante auto-organización de copolímeros PEtOx-*b*-PIB (PIB = poli(*iso*-butileno)). Además de los cilindros, los autores observaron la formación de micelas esféricas tipo “*core-shell*” y otras nanomorfologías intermedias entre la esfera y el cilindro (“*rods*” y

⁶⁰ Rudolph, T.; Allampally, N. K.; Fernández, G.; Schacher, F. H. *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 13871 – 13875.

“worm-like micelles”), dependiendo del grado de polimerización del bloque hidrosoluble de PEtOx (Figura 12).⁶¹

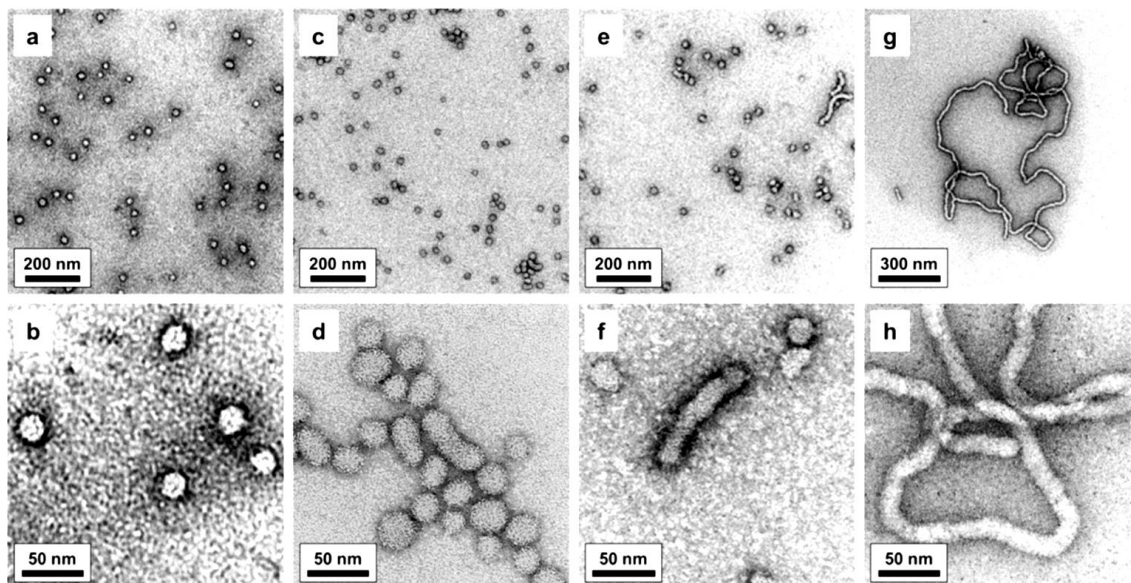


Figura 12. Distintas morfologías obtenidas para la familia de copolímeros PEtOx-*b*-PIB en agua, manteniendo constante el bloque hidrofóbico (PIB, núcleo) y disminuyendo el grado de polimerización del bloque hidrofílico (PEtOx, corona), derivando hacia nanoestructuras cada vez más alargadas cuanto menor es PEtOx PIB₂₃-*b*-PEtOx₄₀ (a, b), PIB₂₃-*b*-PEtOx₃₀ (c, d), PIB₂₃-*b*-PEtOx₂₀ (e, f), y PIB₂₃-*b*-PEtOx₁₀ (g, h). Las imágenes mostradas han sido adaptadas con permiso de la referencia R. Mülhaupt et al. *Macromolecules* 2019, 52, 3306–3318. Copyright © 2019 American Chemical Society.

Los estudios recientes de auto-organización de copolímeros de bloques con segmentos de POx se han centrado en copolímeros con ambos segmentos hidrófilos (“*Double Hydrophilic Block Copolymers*”, DHBCs). Este tipo de materiales ha cobrado una gran importancia debido a sus numerosas aplicaciones⁶² en: *i*) la estabilización de nanopartículas inorgánicas;⁶³ *ii*) la modificación del crecimiento cristalino;⁶⁴ *iii*) catálisis como nanoreactores;⁶⁵ o *iv*) dispositivos biomédicos.⁶⁶ Desde este punto de vista, Schmidt y col. han estudiado la auto-organización de PEtOx-*b*-poli(vinil)pirrolidona (PVP) en

⁶¹ Kerscher, B.; Trötschler, T. M.; Pásztoi, B.; Gröer, S.; Szabó, A.; Iván, B.; Mülhaupt, R. *Macromolecules* **2019**, 52, 3306–3318.

⁶² Cölfen, H. *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, 22, 219–252.

⁶³ Qi, L.; Cölfen H.; Antonietti, M. *Nano Lett.* **2001**, 1, 61–65.

⁶⁴ Sedláč, M.; Cölfen, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, 202, 587–597.

⁶⁵ Kim, A.; Sharma, B.; Kim, B.-S.; Park, K. Y. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2011**, 11, 6162–6166.

⁶⁶ Agut, W.; Brûlet, A.; Schatz, C.; Taton, D.; Lecommandoux, S. *Langmuir* **2010**, 26, 10546–10554.

agua observando la formación de micelas esféricas compuestas o vesículas en función de la concentración inicial de copolímero en la disolución (Figura 13).⁶⁷

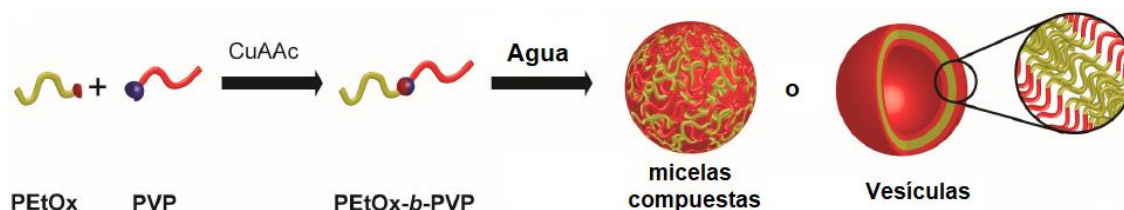


Figura 13. Descripción general de la síntesis de copolímeros de bloque mediante acoplamiento cadena-cadena y su posterior auto-organización en disolución acuosa. La imagen mostrada ha sido adaptada con permiso de la referencia Schmidt, V. K. J. et al. *Polymers* 2017, 9, 293. Copyright © 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

También se han estudiado copolioxazolinias de bloques anfifílicas donde el bloque de POx es hidrofóbico. Así, el grupo de Meier ha descrito la formación de una gran variedad de distintas nanomorfologías bien definidas que van desde micelas multicompartimentales hasta vesículas, pasando por distintas estructuras intermedias como vesículas múltiples (“*yolk/shell nanoparticles*”), por auto-organización de poli(etilenglicol)-*b*-poli(2-(3-etilheptil)-2-oxazolina) (PEO-*b*-PEHOx) en agua (nótese que PEHOx es insoluble en agua y es el PEO el que actúa de segmento hidrofílico).⁶⁸

⁶⁷ Willersinn, J.; Schmidt, B. V. K. J. *Polymers* **2017**, 9, 293.

⁶⁸ Daubian, D.; Gaitzsch, J.; Meier, W. *Polym. Chem.* **2020**, 11, 1237-1248.

Discusión de Resultados

Capítulo 2

1. Estudio de auto-organización de los CBPs de fórmula general poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_n-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_n, PTFEP_n-*b*-PEtOx_m (13a-d).

Tal y como se ha mostrado en la Introducción del presente Capítulo, la auto-organización de copolioxazolinás de bloques conduce, principalmente, a la formación de estructuras micelares esféricas tipo “*core-shell*” en medios acuosos. Únicamente existe un trabajo donde se ha descrito la formación de estructuras con menor curvatura que la esférica (cilindros y estructuras tipo “gusano”) en medios acuosos.¹ [Además, la utilización de bloques cristalinos como el poliferrocenilsilano (PFS), ha dado lugar a micelas con morfología cilíndrica en medios orgánicos (acetona).² Con el objetivo de entender los mecanismos que llevan a la formación de morfologías no esféricas en medios acuosos, en la presente sección se describirán los resultados más importantes derivados de la auto-organización de copolímeros PTFEP-*b*-PEtOx dotados de un bloque cristalino (PTFEP) y otro hidrosoluble (PEtOx), tanto en disolvente orgánico como en medios acuosos.

1.1. Auto-organización de PTFEP_n-*b*-PEtOx_m (13a: n = 35, m = 30; 13b: n = 35, m = 100; 13c: n = 35, m = 200) en películas finas

La auto-organización de los copolímeros PTFEP_n-*b*-PEtOx_m (13a-c), sintetizados con distintas fracciones en volumen de PEtOx (f_{PEtOx} , Tabla 1), se estudió en THF y acetona.

Tabla 1. Grados de polimerización de cada segmento polimérico (PTFEP y PEtOx) que conforman los copolímeros 13a-c y la fracción en volumen de PEtOx en cada copolímero.

	Grado polimerización PTFEP	Grado polimerización PEtOx	f_{PEtOx}
13a	35	30	0,25
13b	35	100	0,53
13c	35	200	0,69

$$\rho(\text{PTFEP}) = 1,10 \text{ g/cm}^3; \rho(\text{PEtOx}) = 1,14 \text{ g/cm}^3$$

¹ Kerscher, B.; Trötschler, T. M.; Pásztoí, B.; Gröer, S.; Szabó, Á.; Iván, B.; Mülhaupt, R. *Macromolecules* **2019**, *52*, 3306-3318.

² (a) Rudolph, T.; Nunns, A.; Stumpf, S.; Pietsch, C.; Schacher, F. H. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 1651-1657. (b) Rudolph, T.; Nunns, A.; Schwenke, A. M.; Schacher, F. H. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1604-1612.

³ Tian, Z.; Liu, X.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules* **2012**, *45*, 2502-2508

⁴ Brandrup, J.; Immergut, E. H.; Grulke, E. A.; Abe, A.; Bloch, D. R. *Polymer Handbook*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1999**.

Ambos están descritos en la literatura como buenos disolventes PTFEP y PEtOx y su elección se basó en el estudio comparativo de los parámetros de solubilidad de Hansen (δ)⁵ de los disolventes ($\delta_{Total}^{THF} = 19.43$ y $\delta_{Total}^{acetona} = 19.9$)⁶ y los homopolímeros $[N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n$ (PTFEP) y PEtOx. Estos dos últimos no son conocidos, pero pueden ser estimados usando la contribución de los distintos grupos funcionales que componen la unidad repetida de cada homopolímero al valor del parámetro de solubilidad de Hansen (δ).⁵ En el modelo de Hansen el parámetro de solubilidad ($\delta_{Total} = \delta_T$) se divide en tres componentes: *i*) una componente de dispersión (δ_d); *ii*) una componente de polaridad (δ_p) y *iii*) una componente asociada a la presencia de enlace de hidrógeno (δ_h). De esta forma, δ_T viene definido por:

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

En la interpretación de Hansen, tanto los disolventes como los solutos (en nuestro caso los polímeros) se puede representar mediante un punto en un diagrama tridimensional con las coordenadas de (δ_d ; δ_p ; δ_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.*⁷ que considera que el efecto de δ_d y δ_p sobre la solubilidad de un soluto en un disolvente dado es muy similar, mientras que el efecto de δ_h es de una naturaleza significativamente diferente. Por lo tanto, δ_d y δ_p se pueden integrar en una sola componente, δ_v , definida por siguiente ecuación:

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

⁵ (a) C.M. Hansen, *The universality of the solubility parameter*, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. 8, **1969**, pp. 2–11. (b) Charles M. Hansen. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*, Second Edition, CRC Press Taylor & Francis Group, New York, **2007**.

⁶ (a) Barton, A. F. M. *CRC Handbook Of Solubility Parameters And Other Cohesion Parameters*, CRC Press Inc., **1983**. (b) Brandrup, J.; Immergut, E.H.; Grulke, E.A.; Abe, A.; Bloch, D.R. *Polymer Handbook*; Wiley: New York, NY, USA, **1999**; Volume 4. (c) Barton, A. F. M. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 731-751. (d) Mieczkowski, R. *Eur. Polym. J.* **1988**, 24, 1185-1189.

⁷ D.W. Van Krevelen, K. Te Nijenhuis, *Cohesive Properties and Solubility*, in: *Properties of Polymers*, Fourth ed., Elsevier, Amsterdam, **2009**, pp. 189–227.

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 δ_v y δ_h . Esta distancia, $\Delta\delta$, viene determinada por:

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

En una aproximación bastante buena, y sin hacer uso de los radios de interacción (R_0) de los polímeros que no han sido calculados para $[N=P(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ (PTFEP) y PEtOx, se puede evaluar la afinidad de un determinado disolvente por un polímero (PTFEPy PEtOx) 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).⁸ En el caso concreto del presente estudio, los valores de (δ_d ; δ_p ; δ_h) de PTFEP y PEtOx, 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:⁵

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

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

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

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.⁹ Así, los valores estimados de δ_d , δ_p y δ_h para PTFEP y PEtOx, se recogen en la Tabla 2.

⁸ Ver, por ejemplo: (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

⁹ Barton, A. F. M. *CRC Handbook Of Solubility Parameters And Other Cohesion Parameters*, CRC Press Inc., 1983.

Tabla 2. Parámetros de solubilidad de Hansen (δ_d , δ_p y δ_H) calculados para $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_m$ (PTFEP) y PEtOx. $\Delta\delta$ para la interacción PTFEP y PEtEOx con THF y acetona.

	δ_d (MPa) ^{1/2}	δ_p (MPa) ^{1/2}	δ_H (MPa) ^{1/2}	δ_t (MPa) ^{1/2}	$\Delta\delta$ (THF) (MPa) ^{1/2}	$\Delta\delta$ (acetona) (MPa) ^{1/2}
PTFEP	22,4	4,0	6,2	23,6	5,4	4,1
PEtOx	18,7	9,4	4,0	21,0 ^[a]	5,1	3,8
THF	16,8	5,6	8,0	19,4		
Acetona	15,5	10,4	7,0	19,9		

[a] mismo valor que el determinado por Lee, D. C. et al. *Polymer* 2001, 42, 5771-5779.

Así, para los copolímeros PTBTEP-*b*-PEtOx los valores de $\Delta\delta$ de ambos bloques con respecto al THF y la acetona (Tabla 2) muestran que: *i*) ambos bloques presentan afinidad por los disolventes (los valores de $\Delta\delta$ son ≤ 5 para acetona y ligeramente superior a 5 para THF, valor de referencia para poliestireno y que se usa como valor umbral para polímeros con valores desconocidos para el radio de interacción, R_0). Estudios de la solubilidad de PEtOx en THF mostraron su comportamiento como ovillo estadístico en disolución para cadenas de $M_w < 30000$ g/mol,¹⁰ condición que cumplen todos los bloques PEtOx de los copolímeros **13a-c**) y *ii*) la afinidad de ambos bloques por los disolventes es similar, no esperándose, por los tanto, formación de agregados en disolución. La ausencia de agregados de los copolímeros PTFEP-*b*-PEtOx (**13a-c**) en THF y acetona se corroboró mediante estudios de dispersión dinámica de luz (DLS). Así, los análisis de DLS para los copolímeros **13a-c**, tanto en THF como en acetona (10 mg/mL), mostraron una única señal a valores de $R_{h,Ap} \sim 5-10$ nm, coherentes con los valores esperados para cadenas solvatadas en disolución (Figura 1).

¹⁰ Sung, J. H.; Lee, D. C. *Polymer* 2001, 42, 5771-5779.

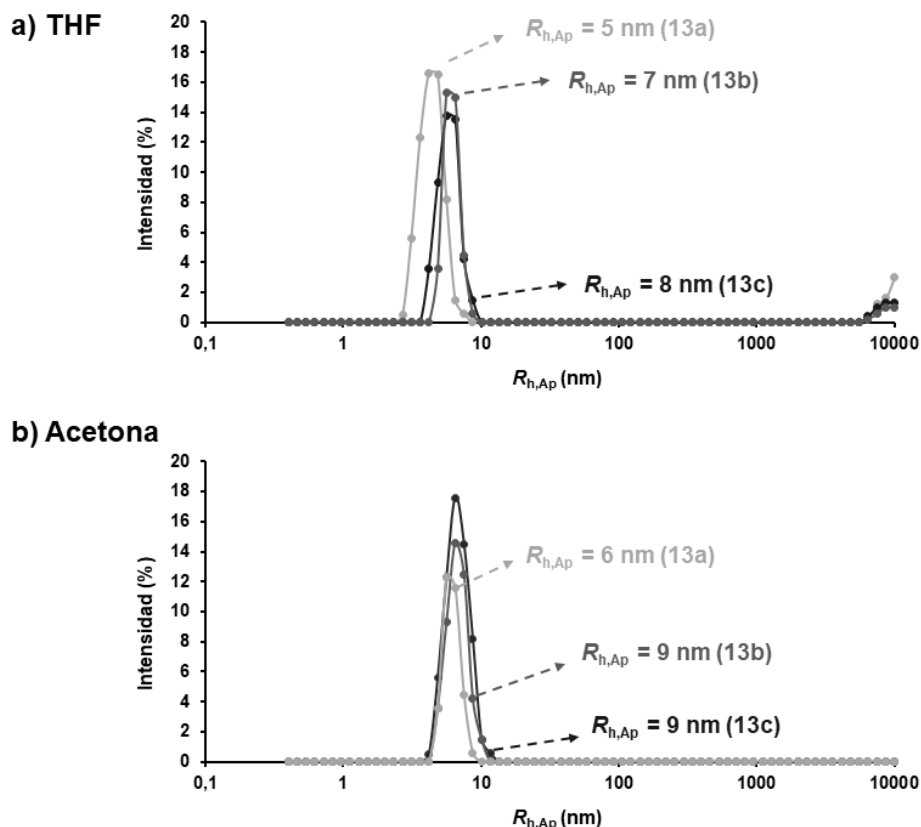


Figura 1. Estudio de la agregación en disolución por DLS de los copolímeros **13a-c** cuando se encuentran a 10 mg/mL en a) THF y b) acetona, mostrándose para todos los casos valores de radios hidrodinámicos que se corresponden con cadenas solvatadas en disolución.

Las películas finas de los copolímeros **13a-c** se crearon depositando directamente una gota de cada una de las disoluciones (10 mg/mL) sobre una rejilla de cobre recubierta de una película de carbono. Las películas así preparadas se tintaron con acetato de uranilo (2 min.) y se estudiaron mediante TEM. Las imágenes de TEM de las películas finas creadas a partir de disoluciones de los copolímeros **13a-c** en THF (10 mg/mL), mostraron, en todos los casos la formación de nanoestructuras cilíndricas que se orientan paralelamente a la superficie de la rejilla de carbono (Figura 2). Se observan, sin embargo, diferencias entre las imágenes de TEM correspondientes al copolímero **13a** y aquellas de los copolímeros **13b-c**. La anchura media de los cilindros del copolímero **13a**, con la menor fracción en volumen de PEtOx ($f_{PEtOx} = 0,25$), es de 15 ± 2 nm, que contrasta con la encontrada para los copolímeros **13b** y **13c** (29 ± 2 y 32 ± 2 nm respectivamente) con mayor fracción en volumen de PEtOx ($f_{PEtOx}^{13b} = 0,53$; $f_{PEtOx}^{13c} = 0,69$). Además, el patrón del tintado en las imágenes de TEM se invierte al pasar de **13a** a **13b-c** (nótese el tintado inverso en **13a**, mientras que en **13b-c** la tinción se observa en los cilindros). Estas

observaciones, junto con los valores de las fracciones en volumen de PEtOx en cada copolímero y la tinción selectiva de los bloques de polifosfaceno por parte del acetato de uranilo en trabajos previamente publicados,¹¹ sugieren que mientras los cilindros observados en **13a** están formados por bloques de PEtOx, los de **13b-c** lo forman cadenas de PTFEP.

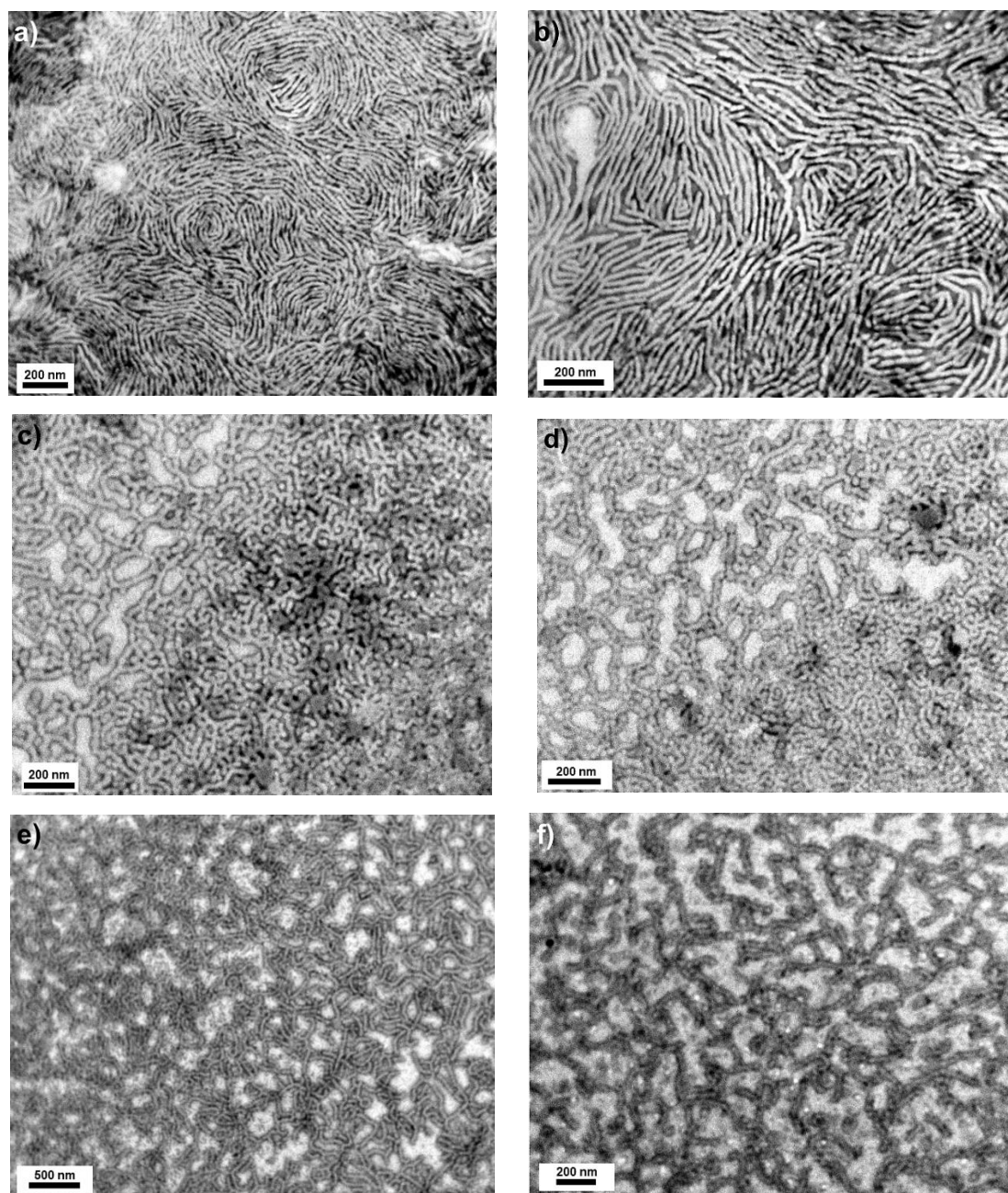


Figura 2. Imágenes de TEM obtenidas para los copolímeros **13a-c** cuando se estudian a 10 mg/mL en THF (a,b): imágenes del copolímero **13a** que muestran la formación de cilindros de PEtOx en una matriz de PTFEP mientras que; (c,d): **13b** y (e,f): **13c** muestran la formación de cilindros de PTFEP en una matriz de PEtOx.

¹¹ Tian, Z.; Liu, X.; Chen, C.; Allcock, H. R. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 2502-2508.

Las películas de cilindros obtenidas por auto-organización del copolímero **13a** se calentaron a vacío a la temperatura de 110 °C durante 6 días. El calentamiento por encima de la temperatura de transición vítrea de ambos bloques (T_g (PTFEP) = -70 °C; T_g (PEtOx) = 60 °C), provocó un ordenamiento longitudinal de los cilindros, que se disponen en paralelo a la superficie de la rejilla de cobre del TEM (Figura 3). En los bordes del film se observan ahora, claramente, los extremos finales de los cilindros empaquetados, lo que evidencia la formación la morfología cilíndrica y no una estructura laminar, poco coherente por otra parte con los valores de las fracciones en volumen de cada bloque en el copolímero **13a**.

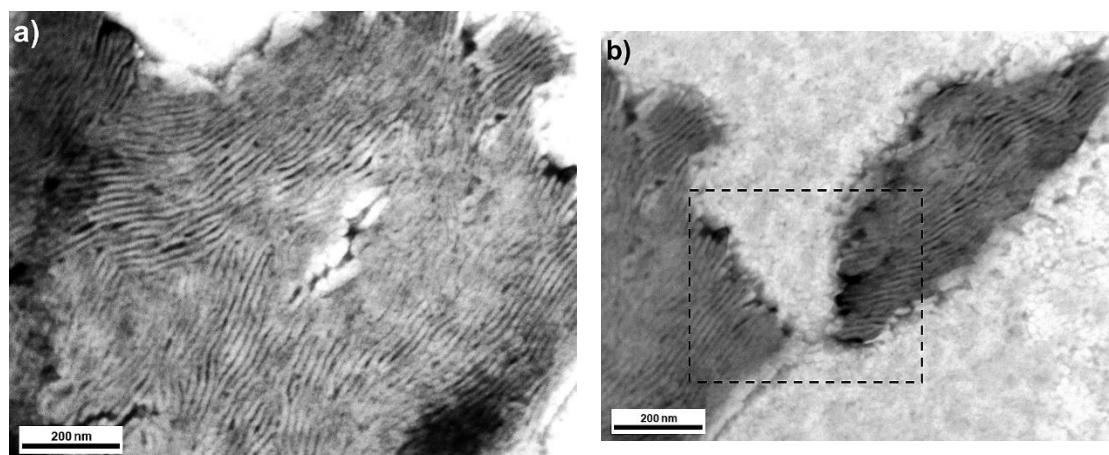


Figura 3. Imágenes de TEM obtenidas para el copolímero **13a** que muestran, tras un periodo de calentamiento por encima de la temperatura de transición vítrea de ambos bloques, una ordenación de las nanoestructuras cilíndricas. a) Ordenamiento de los cilindros de **13a**, b) Ampliación de las nanoestructuras, en donde se pueden observar los límites de los cilindros.

Cuando las películas se prepararon a partir de las disoluciones de acetona, los resultados fueron muy similares a los descritos anteriormente para THF (Figura 4).

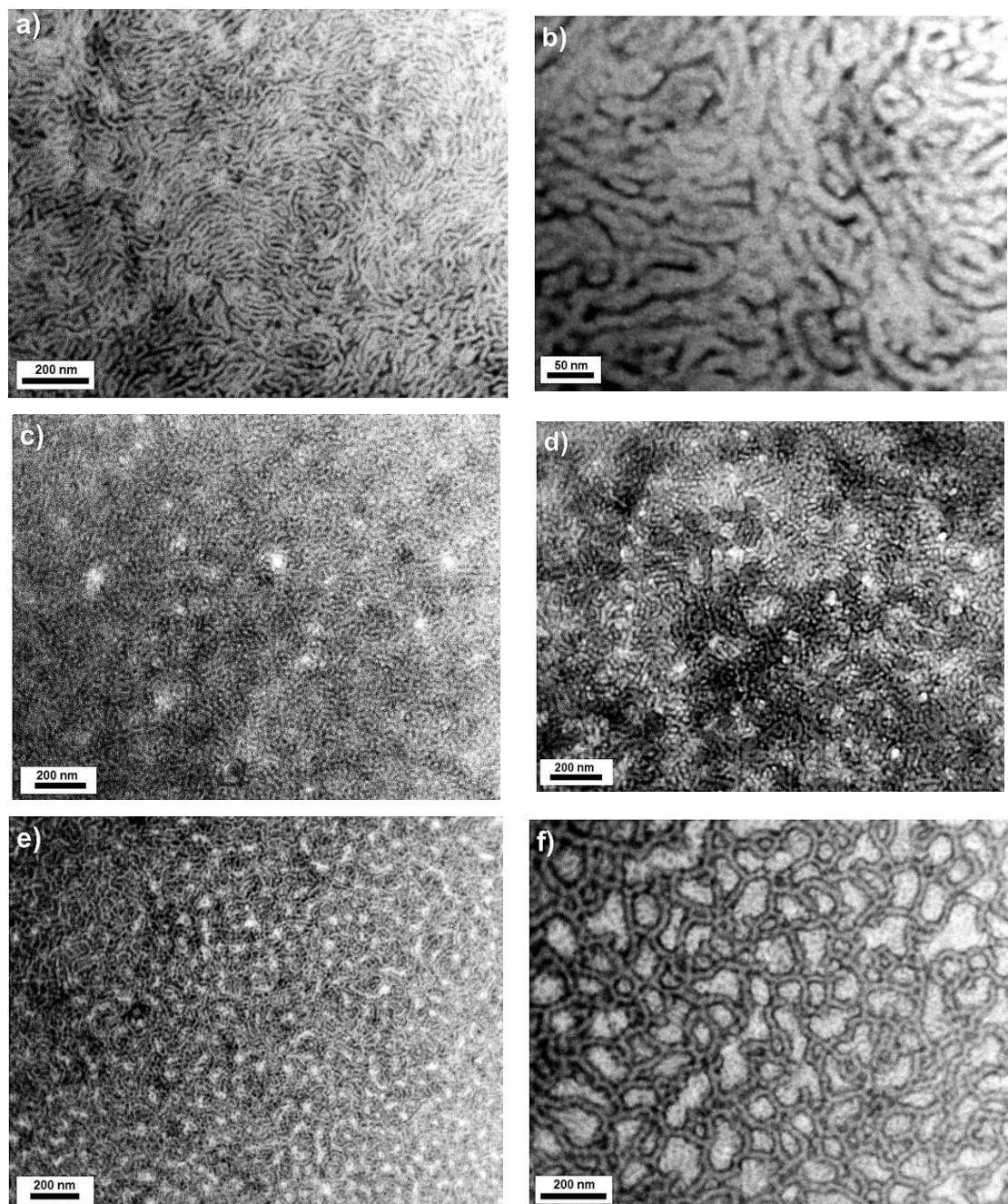
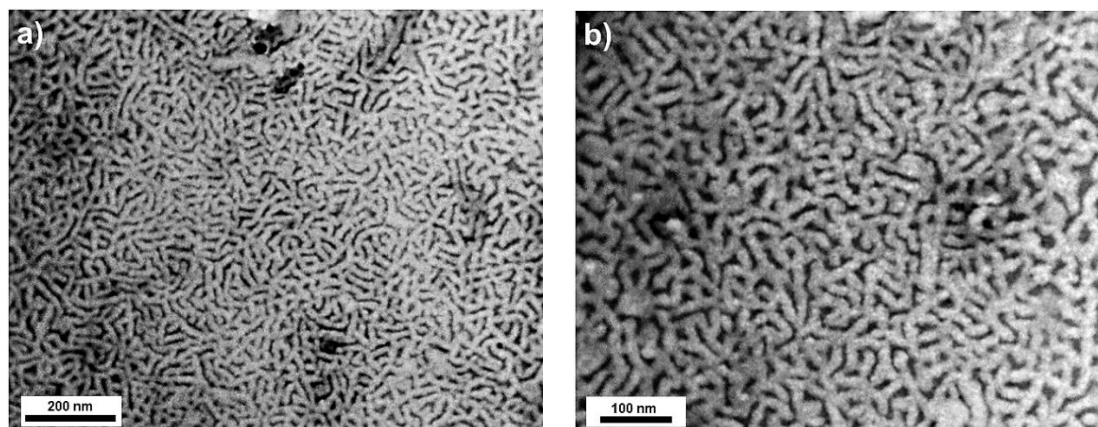


Figura 4. Imágenes de TEM obtenidas para los copolímeros **13a-c** cuando se estudian a 10 mg/mL en acetona (a, b): imágenes del copolímero **13a** que muestran la formación de cilindros de PEOx en una matriz de PTFEP mientras que; (c, d): **13b** y (e, f): **13c** muestran la formación de cilindros de PTFEP en una matriz de PEOx.

Los valores calculados para la anchura promedio de los cilindros generados a partir de disoluciones en acetona de los copolímeros **13a-c** son coherentes con los obtenidos previamente a partir de las disoluciones en THF (**13a**: 17 ± 2 nm; **13b**: 31 ± 2 nm; **13c**: 33 ± 2 nm).

1.2. Auto-organización de PTFEP_n-*b*-PEtOx_m (**13a**: *n* = 35, *m* = 30; **13b**: *n* = 35, *m* = 100; **13c**: *n* = 35, *m* = 200) en Agua

La auto-organización de los copolímeros anfifílicos **13a-c** se estudió también en agua, disolvente selectivo para el bloque PEtOx y en el que las cadenas fluoradas de PP son totalmente insolubles. Debido a que los copolímeros **13a-c** no se solubilizaron directamente en agua, las disoluciones se prepararon disolviendo primero los copolímeros en THF (10 mg/mL) y dializando, posteriormente, la disolución resultante frente a agua durante 2 días para asegurar la total eliminación del THF del medio. Una muestra (20 μ L) de la disolución resultante fue depositada directamente sobre una rejilla de cobre recubierta de carbono y tratada con O₂-plasma para aumentar la hidrofilia de su superficie. El análisis de las disoluciones mediante DLS mostró, en todos los casos, la presencia de una única señal ancha a $R_{h,Ap} \sim$ ca. 300 nm indicativa de la presencia de agregados micelares en disolución. Además, la anchura de las señales puede ser indicativa de la existencia de algún equilibrio morfológico en disolución o de una mezcla de nanoestructuras con idéntica morfología y distintos tamaños. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque PEtOx, dichos agregados micelares presentarán un núcleo formado por el PTFEP y una corona formada por PEtOx. La naturaleza de dichos agregados fue estudiada mediante TEM, encontrando nanoestructuras con morfologías que van desde la esférica hasta la cilíndrica dependiendo de la fracción en volumen del bloque de PEtOx (f_{PEtOx}) en los copolímeros **13a-c** (Figura 5).



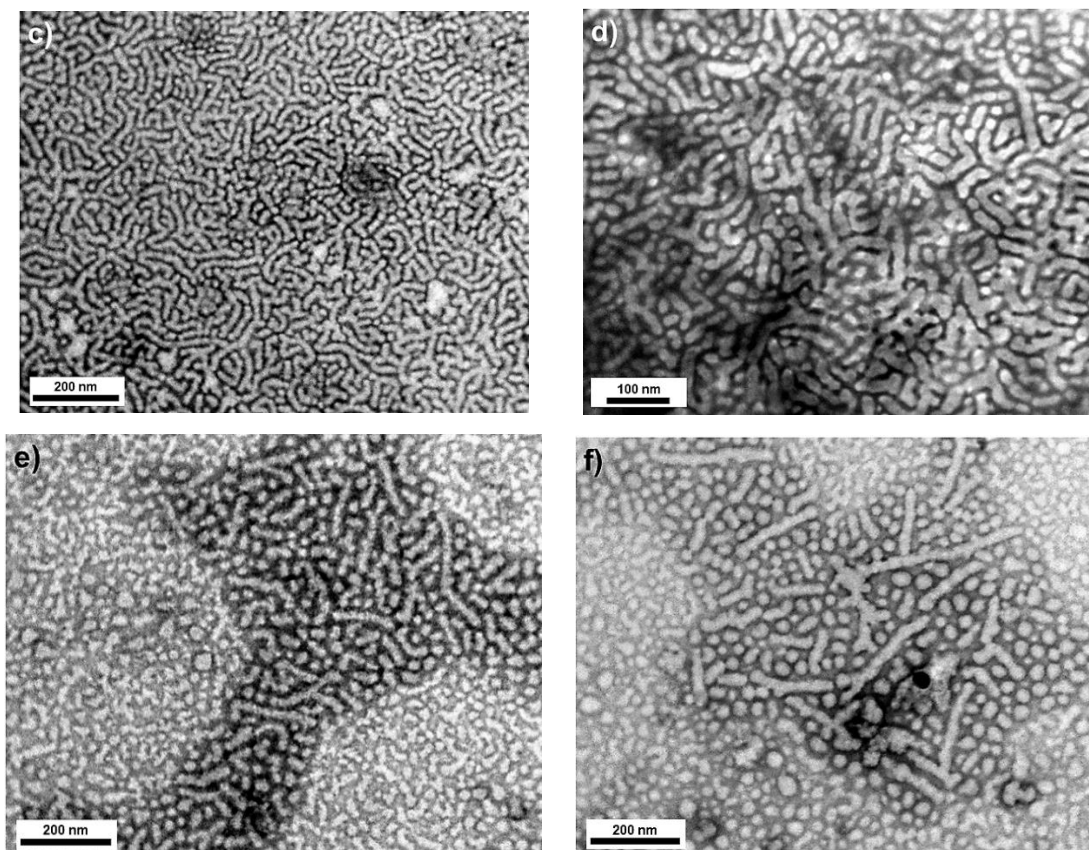


Figura 5. Imágenes de TEM obtenidas para los copolímeros **13a-c** cuando se lleva a cabo su estudio de auto-organización en agua observando un cambio de morfología medida que disminuye la fracción en volumen de PEtOx en **13**; (a,b): para **13a** morfologías cilíndricas; (c,d): para **13b** coexistencia de cilindros y esferas y (e,f): para **13c** mayoritariamente esferas. Todas las muestras fueron tintadas con acetato de uranilo durante un tiempo de dos minutos.

Las imágenes de TEM de la disolución del copolímero **13a** en agua (Figuras 5a-b), con la menor fracción en volumen de PEtOx ($f_{PEtOx} = 0,25$), mostraron la presencia exclusiva de nanoestructuras cilíndricas interconectadas (anchura media de los cilindros = 26 ± 2 nm). Al aumentar la fracción en volumen de PEtOx en el copolímero **13b** ($f_{PEtOx} = 0,52$), se observaron las mismas redes de cilindros interconectados observadas en la disolución de **13a** (Figura 5c). Sin embargo, eventualmente se observa la presencia de nanoestructuras esféricas (diámetro medio = 23 ± 2 nm) y cilindros de menor longitud (Figura 5d). La similitud encontrada entre la anchura media de los cilindros y el diámetro medio de las esferas parece sugerir que los primeros se han formado por coalescencia (fusión) de las segundas. Esta observación es coherente con la señal ancha observada en los análisis de las muestras mediante DLS, que indica la presencia de algún tipo de equilibrio morfológico en disolución. Las imágenes de TEM del copolímero **13c**, con la mayor fracción en volumen de PEtOx ($f_{PEtOx} = 0,69$), mostraron la presencia mayoritaria

de nanoestructuras esféricas cuyo diámetro medio es de 37 ± 2 nm (Figura 5e-f). También se observaron, eventualmente, morfologías cilíndricas coherentes con procesos de coalescencia de las nanoestructuras esféricas (Figura 5f).

Los resultados obtenidos muestran la capacidad de los copolímeros de tipo PTFEP-*b*-PEtOx de formar nanomorfologías diferentes de la esférica en agua. Hasta la fecha únicamente existía un trabajo donde se demostraba la formación de morfologías no esféricas por auto-organización de PEtOx-*b*-poli(*iso*-butileno) (PEtOx-*b*-PIB).¹ Este trabajo presenta ciertas similitudes con respecto a los resultados mostrados en esta Memoria de Tesis Doctoral trabajando con PTFEP-*b*-PEtOx: *i*) la formación de estructuras cilíndricas se favorecen a bajas fracciones en volumen del bloque soluble en agua de PEtOx; *ii*) cuando el bloque PEtOx es muy mayoritario se observó la formación de estructuras con morfología esférica y *iii*) cuando las fracciones en volumen de ambos bloques son similares, se obtienen mezclas de esferas y cilindros.

La cristalinidad de los bloques de PTFEP localizados en el núcleo de las nanoestructuras formadas por los copolímeros **13a-c** en agua, fue estudiada utilizando difracción de electrones (“*Selected Area Electron Diffraction*”, SAED) en un equipo de microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM). Los patrones de difracción encontrados mostraron que los núcleos de dichas morfologías son amorfos, lo que por otra parte es coherente con la elevada hidrofobia del bloque PTFEP (Figura 6). Por lo tanto, los cambios morfológicos observados no derivan del diferente empaquetamiento del bloque PTFEP en los núcleos de las micelas, sino que deben ser explicados aludiendo únicamente a la variación del balance entre las interacciones hidrofílicas / hidrofóbicas al cambiar f_{PEtOx} en los copolímeros **13a-c**. Así, la disminución de la longitud del segmento hidrofílico de PEtOx, que forma la corona de las micelas, manteniéndose constante la longitud de los segmentos del núcleo, hace disminuir la tensión superficial en la interfase núcleo-corona, lo que permite la generación de morfologías con menor curvatura que la esférica como son los cilindros. Las situaciones intermedias, donde ambos bloques presentan longitudes similares (copolímero **13b**), originan mezclas morfológicas. En estas últimas, la presencia de agregados esféricos con una relación de volúmenes similar entre los bloques formadores del “core” y la corona de

la micela, dan lugar a micelas de tipo “*crew-cut*” capaces de promover transiciones morfológicas mediante mecanismos de coalescencia vesicular.¹²

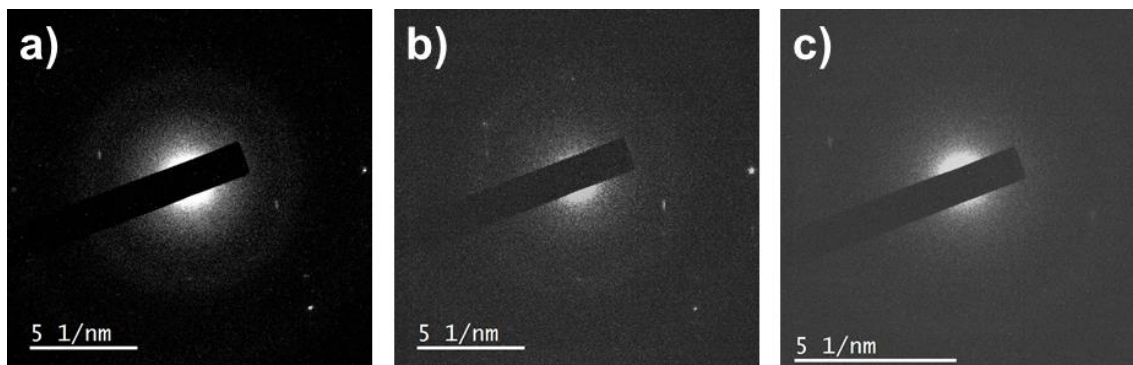
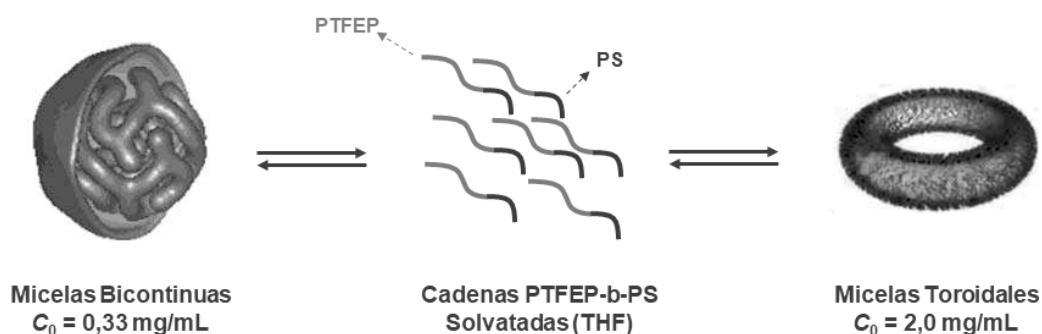


Figura 6. Patrones de difracción encontrados para los copolímeros **13a-c** en los que se observa que los núcleos (boque PTFEP) de las morfologías obtenidas son amorfos a) **13a**; b) **13b** y c) **13c**.

Para intentar promover transiciones morfológicas en disolución, se estudió la auto-organización de los copolímeros **13a-c** en mezclas THF/agua (v/v) = 2/1; 1/1 y 1/2. La presencia de THF debiera permitir, en cierta extensión, la solvatación de los núcleos de PTFEP promoviendo, por lo tanto, equilibrios dinámicos del tipo [cadena solvatada \leftrightarrow nanoestructura] capaces de originar el cambio de morfología. En este sentido, nuestro grupo ha utilizado estos equilibrios para promover la transición morfológica desde micelas bicontinuas a toroides en copolímeros de bloque PTFEP-*b*-poliestireno (PTFEP-*b*-PS), promovidos por cambios de concentración inicial del copolímero en la disolución (Esquema 1).¹³



Esquema 1. Esquema general que muestra las transiciones morfológicas en disolución del copolímero PTFEP-*b*-PS en función de su concentración en THF.

¹² Mai, Y.; Eisenberg, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5969-5985.

¹³ Presa-Soto, D.; Carriedo, G. A.; de la Campa, R.; Presa Soto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10102–10107.

Así, sobre las disoluciones de THF (10 mg/mL) de los copolímeros **13a-c** se añadió la cantidad necesaria de agua, lentamente y con una suave agitación magnética para facilitar la rápida difusión, para alcanzar la una proporción THF/agua (v/v) deseada. La muestra se monitorizó mediante DLS hasta que los valores de $R_{h,Ap}$ fueron constantes al cabo de 24 horas y se estudió mediante TEM (los análisis de DLS mostraron en todos los casos señales anchas a valores de $R_{h,Ap} \sim 100-300$ nm que indican la presencia de agregados micelares en disolución). Las imágenes de TEM de los copolímeros **13a-b** mostraron, a todas las proporciones THF/agua (v/v) estudiadas (2/1; 1/1; 1/2) la misma morfología que en agua pura (**13a**: redes de cilindros; **13b**: redes de cilindros y nanoesferas), lo que es coherente con la inexistencia de los equilibrios [cadena sovatada ↔ nanoestructura] en disolución (Figura 7).

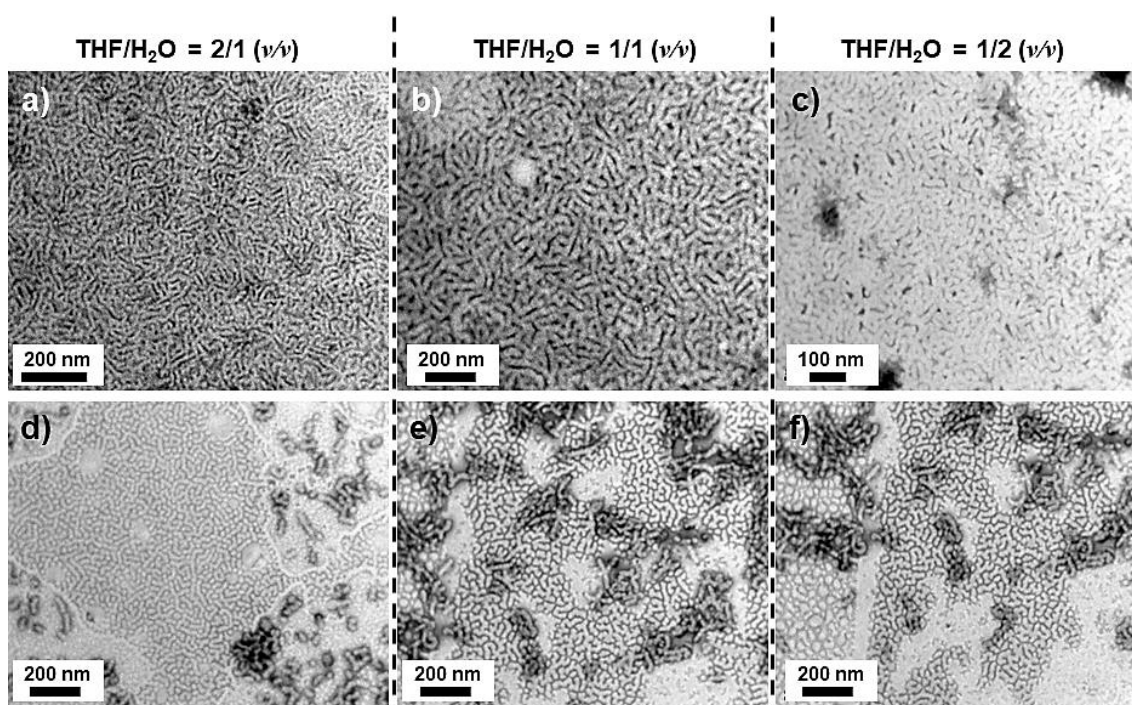


Figura 7. Imágenes de TEM de los copolímeros **13a-b** en distintas proporciones THF/Agua; (a, b, c) redes de cilindros obtenidas para **13a** y (d, e, f) coexistencia de cilindros y esferas para **13b**, en las proporciones 2THF/H₂O (a y d), THF/H₂O (b y e) y THF/2H₂O (c y f).

Sin embargo, la auto-organización del copolímero **13c**, con la mayor fracción en volumen de PEtOx ($f_{PEtOx} = 0,69$), si mostró transiciones morfológicas en disolución en función de la proporción THF/agua. Así, cuando sobre una disolución de **13c** en THF (10 mg/mL) se añadió la cantidad necesaria de agua para obtener una disolución THF/H₂O = 2/1 (v/v), el análisis de la disolución mediante TEM mostró la presencia de

nanoestructuras de morfología cilíndrica muy bien definidas (diámetro medio = 38 ± 2 nm, Figura 8a-b). La adición de más agua sobre esta disolución de cilindros (procesos “*one-pot*”) originó la formación de mezclas de nanoesferas y cilindros (THF/H₂O = 1/1 (v/v), Figura 8c-d) y nanoesferas como única morfología a la proporción THF/H₂O = 1/2 (v/v, Figura 7e-f). El aumento de la proporción de agua disminuye paulatinamente la capacidad de movimiento de las cadenas poliméricas en el medio, desplazando los equilibrios [cadena sovatada ↔ nanoestructura] hacia la formación de una nanoestructura cuya morfología quedará atrapada cinéticamente (morfología esférica). Al contrario, proporciones de THF mayores favorecen el establecimiento de equilibrios [cadena sovatada ↔ nanoestructura] y la obtención de la morfología termodinámicamente más estable, en este caso la cilíndrica a proporciones THF/H₂O = 2/1 (v/v). En ausencia de THF, agua pura, se atrapa la estructura cinética, que puede transformarse reversiblemente en una morfología cilíndrica sin más que añadir THF y favorecer los equilibrios [cadena sovatada ↔ nanoestructura] en disolución (Esquema 2).

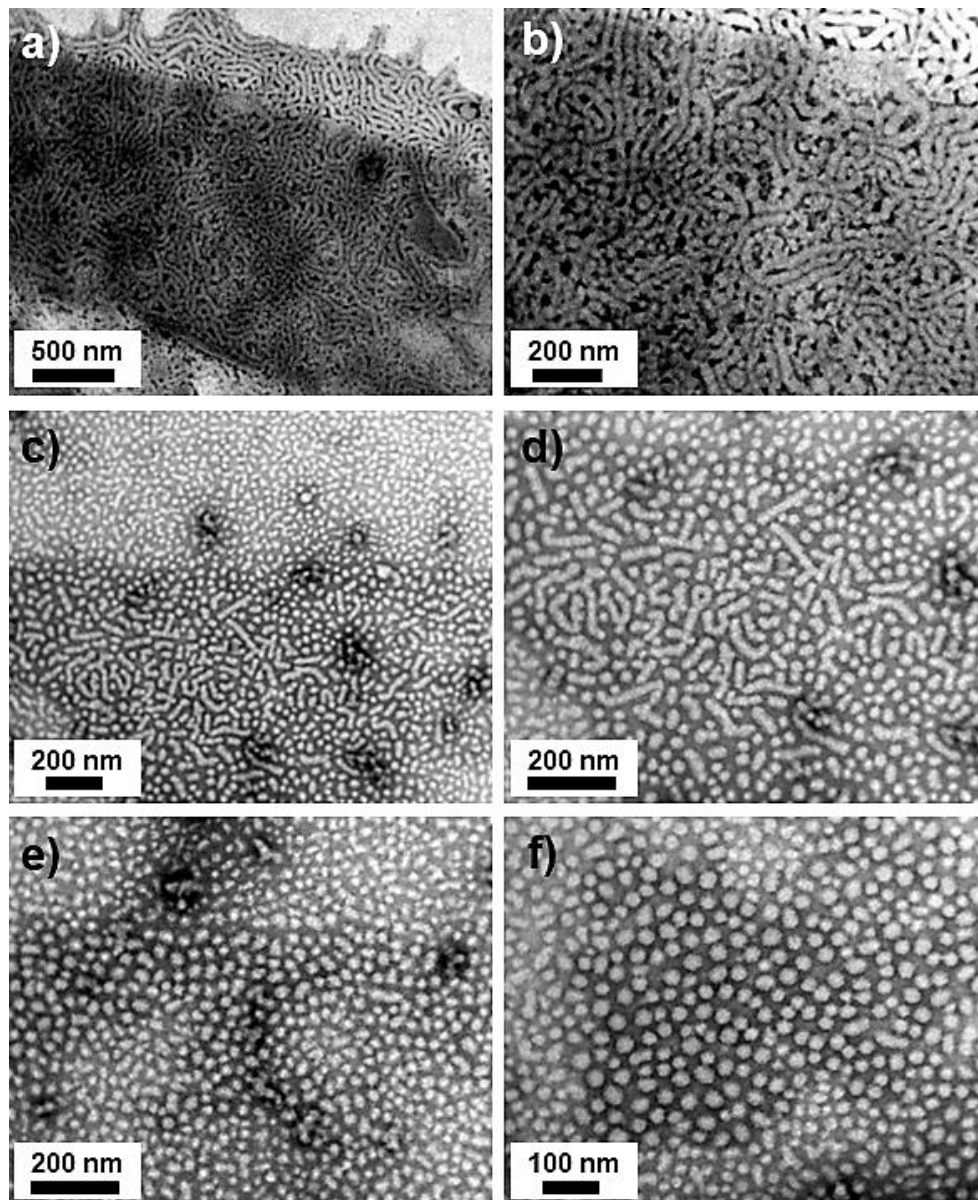
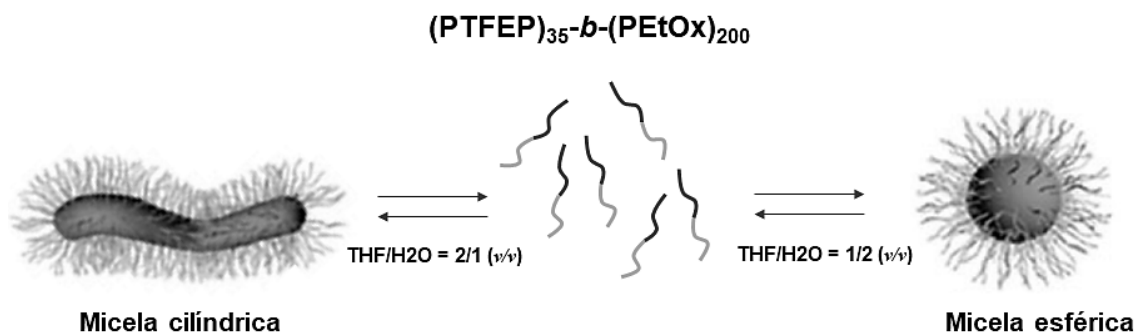


Figura 8. Micrografías de TEM obtenidas para el copolímero 13c en distintas proporciones THF/H₂O, (a,b) = THF/agua = 2/1; (c,d) = THF/agua = 1/1; (e,f) = THF/agua = 1/2, en las que se observa una transición morfológica de cilindros a esferas a medida que se aumenta la proporción de agua de la mezcla.



Esquema 2. Esquema general de los equilibrios de transición morfológica que sufre el copolímero **13c** capaz de generar una morfología termodinámicamente estable (micelas cilíndricas) cuando este se encuentra en una proporción 2THF/H₂O (izquierda) o adquiriendo una estructura cinética (micela esférica) cuando se estudia en una proporción THF/2H₂O.

1.3. Estudio de la auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]₄₀-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₂₀, PTFEP₄₀-*b*-PEtOx₂₀ (**13d**)

En la sección anterior se ha demostrado que la auto-organización de los copolímeros de bloques **13a-c**, tanto en agua como en mezclas THF/agua, se puede dirigir hacia la formación de micelas esféricas tipo “*core-shell*” o micelas cilíndricas variando tanto la relación de bloques (grado de polimerización) como la composición del medio. Sin embargo, no se ha podido observar la formación de otras nanomorfologías esféricas como son las vesículas, estructuras muy útiles en procesos de encapsulación/liberación de fármacos.¹⁴ Siendo las POx uno de los segmentos poliméricos hidrofílicos más empleados como sustituto del PEG (polietilenglicol) en procesos de encapsulación de fármacos,¹⁵ la formación de vesículas por auto-organización de PTFEP-*b*-PEtOx en medios acuosos resultaría especialmente interesante ya que abriría una puerta hacia aplicaciones realistas de estos materiales. Encontrando que el copolímero **13a**, con una menor fracción en volumen de PEtOx ($f_{PEtOx} = 0,25$), es capaz de estabilizar morfologías con menor curvatura que la esférica (cilindros), se decidió estudiar la auto-organización del copolímero PTFEP₄₀-*b*-PEtOx₂₀ (**13d**) cuya fracción en volumen de PEtOx es aún

¹⁴ Mura, S.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 991-1003.

¹⁵ (a) Adams, N.; Schubert, U. S. *adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 1504-1520. (b) Luxenhofer, R.; Han, Y.; Schulz, A.; Tong, J.; He, Z.; Kabanov, A. V.; Jordan, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1613-1631. (c) Sedlacek, O.; Monnery, B. D.; Filippov, S. K.; Hoogenboom, R.; Hruby, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1648-1662. (d) Sedlacek, O.; Hoogenboom, R. *Adv. Therap.* **2020**, *3*, 1900168.

más pequeña ($f_{PEtOx} = 0,16$) y pudiera estabilizar estructuras en bicapa como la de las vesículas.

La auto-organización de PTFEP₄₀-*b*-PEtOx₂₀ (**13d**) se estudió primeramente en agua. Para ello se preparó una disolución del copolímero en THF (10mg/mL) y se dializó frente a agua durante dos días. El análisis de la disolución resultante mediante DLS mostró la presencia de un único pico ancho a $R_{h,Ap}$ ca. 300 nm que indica la presencia de agregados en disolución. El análisis de la disolución mediante TEM mostró la presencia de agregados esféricos cuya proyección bidimensional en el TEM y tamaño (diámetro medio = 205 ± 34 nm, $N = 45$) son coherentes con la presencia de micelas compuestas (PTFEP y PEtOx se agregan en el núcleo de la nanoestructura siendo las regiones exteriores más ricas en el bloque hidrosoluble, PEtOx. Figura 9).

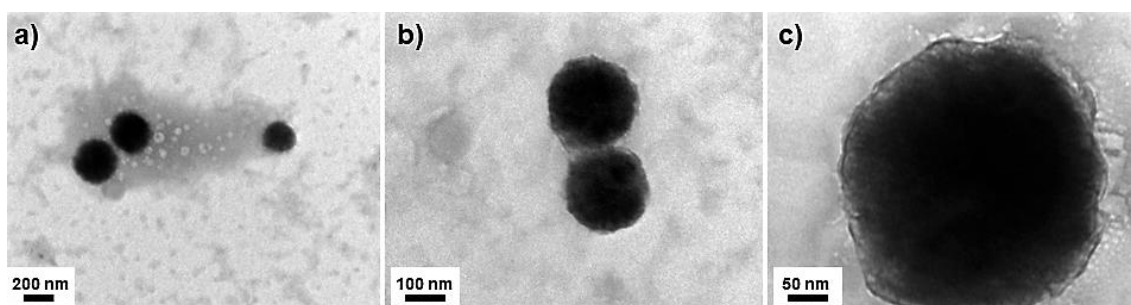
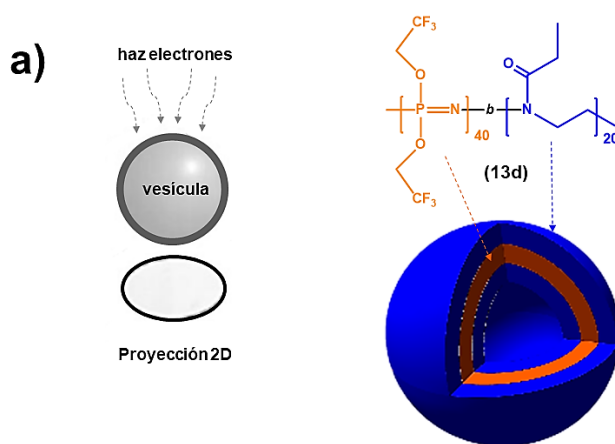


Figura 9. Nanomorfologías esféricas obtenidas para el copolímero PTFEP₄₀-*b*-PEtOx₂₀ (**13d**) en agua.

La formación de este tipo de micelas compuestas puede servir como punto de partida para una transición morfológica. La presencia de un cosolvente que proporcione movilidad a los segmentos de PTFEP confinados en el centro de la micela compuesta, pudiera promover su organización y, eventualmente, promocionar una transición morfológica hacia una bicapa. Para verificar dicha hipótesis se añadió THF hasta alcanzar una proporción THF/agua = 1/1 (v/v). la disolución así preparada se monitorizó mediante DLS hasta que al cabo de 24 horas se alcanzó un valor estable de $R_{h,Ap}$ (~ 300 nm, pico muy ancho). La naturaleza de los agregados se analizó mediante TEM, observando la formación de vesículas esféricas. Estas se observan como un halo exterior más oscuro debido a la bicapa o pared de la vesícula y un interior ligeramente más claro originado por su interior hueco (ver Figura 10). De acuerdo con las afinidades de los bloques PTFEP y PEtOx por el medio (THF y agua), es razonable pensar que el bloque PTFEP ocupará

la bicapa o pared de la vesícula, mientras que el bloque hidrosoluble PEtOx se acomodará en las coronas interior y exterior de la bicapa. Las vesículas son bastante monodispersas en tamaño (diámetro medio = 156 ± 15 nm, $N = 500$) y forma. La pared o capsula de las vesículas tiene un grosor medio de 22 ± 3 nm. Utilizando el valor de $R_{h,Ap}$ del copolímero **13d** en THF ($R_{h,Ap} = 6$ nm) y considerando que el cloque PTFEP ocupa un volumen mucho mayor que el PEtOx de acuerdo a sus fracciones en volumen en el copolímero **13d**, el grosor de la pared se corresponde con la longitud de dos cadenas de PTFEP. Aunque la mayoría de las vesículas se observaron sin deformar, las de mayor tamaño se encuentran deformadas (forma de cuenco o semiesfera). Estas se observan en el TEM muy oscurecidas en el centro como consecuencia de la acumulación de tintado (acetato de uranilo) en el fondo de la semiesfera (Figura 10).



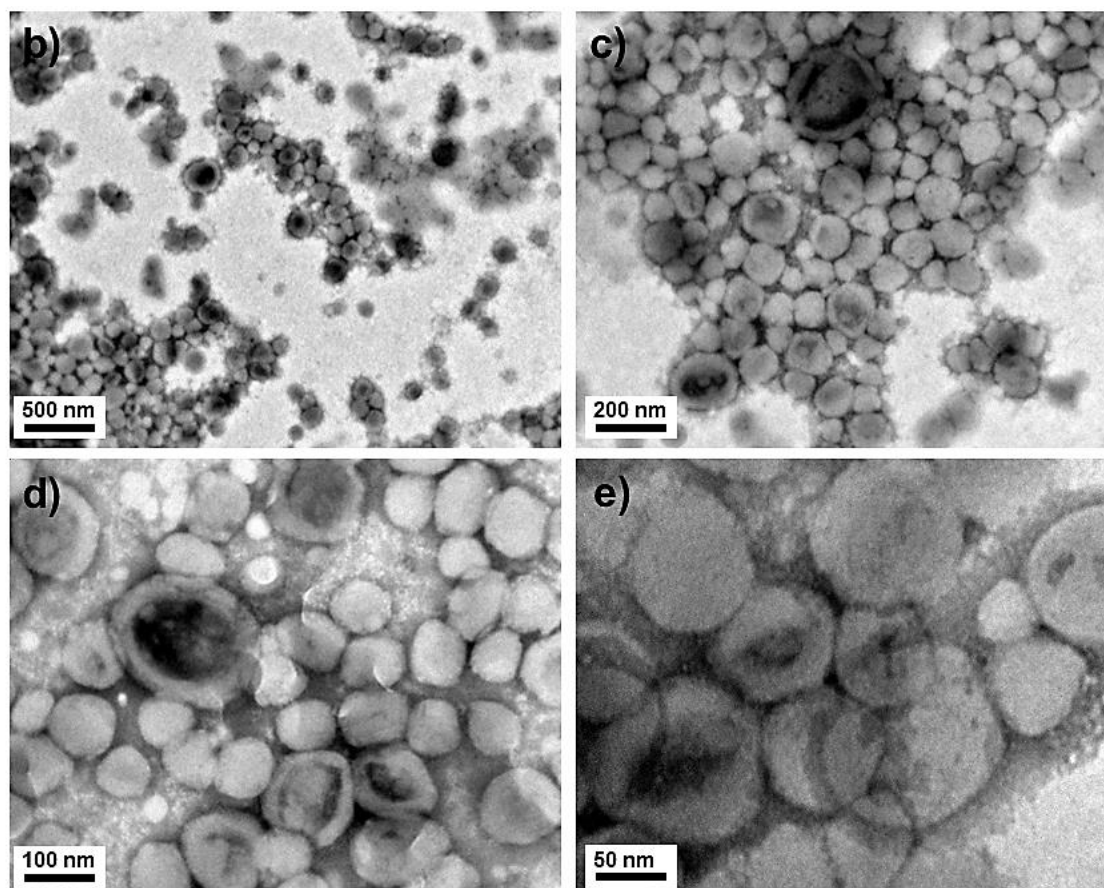


Figura 10. a) Representación gráfica que muestra la disposición de cada bloque del copolímero **13d** que conforman las vesículas cuando este se encuentra en mezclas de solvente THF/Agua. b, c, d y e) Vesículas de tamaño regular del copolímero **13d** y algunas de mayor tamaño deformadas (forma de cuenco o semiesfera) muy oscurecidas en el centro como consecuencia de la acumulación de tintado.

En estudios anteriores del grupo con vesículas unilamelares gigantes (“*giant unilamellar vesicles*”, GUVs) formadas por auto-organización de copolifosfacenos de bloques en THF y cuya cápsula estaba formada por cadenas de $[N=P(O_2CH_2CF_3)_2]_n$ (PTFEP),¹³ la protonación selectiva de estos bloques provocó una transformación morfológica para formar micelas esféricas tipo “*core-shell*”. Esta transformación resultó ser reversible, recuperándose las vesículas originales tras la adición de una base nitrogenada (NEt_3). Así, cuando sobre la disolución de vesículas formadas por el copolímero **13d** en THF/agua = 1/1 (v/v) se añadió HBF_4 (1 eq. por unidad $[N=P(O_2CH_2CF_3)_2]$) y la disolución resultante se monitorizó mediante DLS, se observó la presencia de una única señal a $R_{h,Ap}$ ca. 7 nm que corresponde a la presencia de cadenas solvatadas en disolución. El análisis de la disolución mediante TEM mostró la desaparición de las vesículas, no observándose la formación de ningún nuevo agregado (Figura 11). La explicación más razonable a estas observaciones resulta de la protonación

del átomo de nitrógeno de la cadena fosfacénica del PTFEP por parte del HBF_4 . El bloque de PTFEP protonado es ahora soluble en el medio, disgregándose por tanto la estructura vesicular previa.

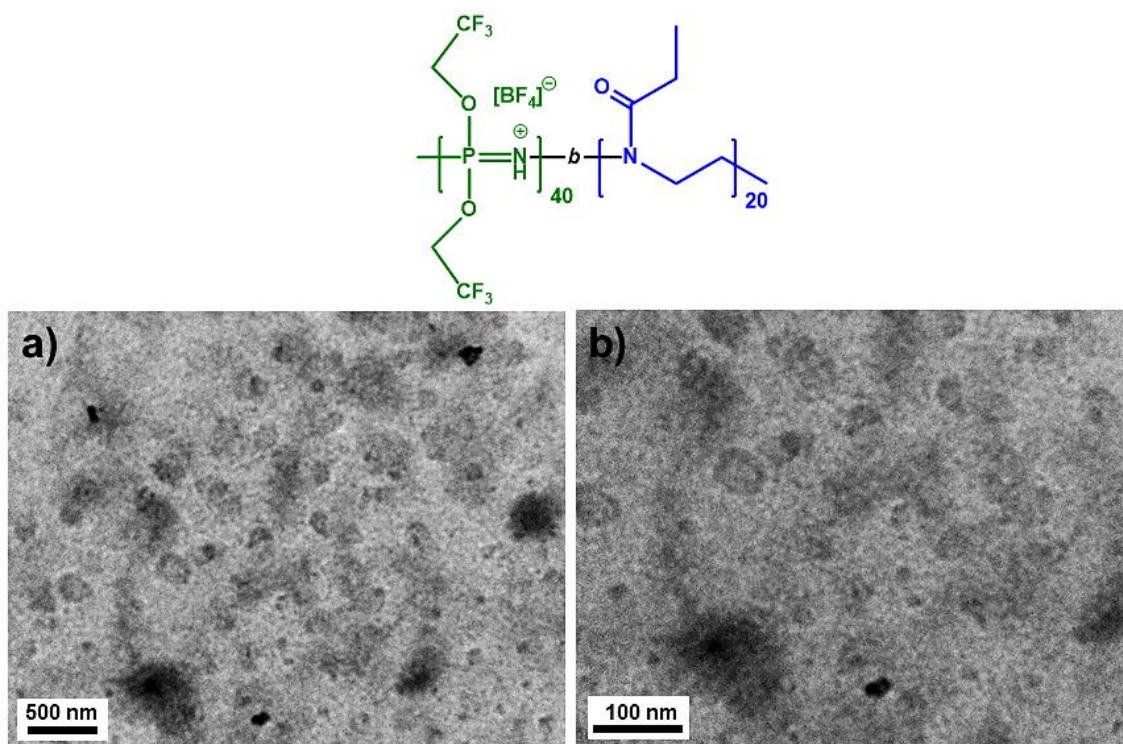


Figura 11. Imágenes de TEM del copolímero **13d-protonado** en las que no se observa la formación de ningún agregado debido a la solubilidad del bloque PTFEP en THF/Agua.

Cuando la disolución se neutralizó con NEt_3 , el DLS mostró la aparición de un pico ancho a $R_{h,Ap}$ ca. 300 nm que denota la presencia de agregados nanométricos en disolución. El análisis de los mismos mediante TEM muestra la formación de las vesículas originales (Figura 12). Si bien el tratamiento $\text{HBF}_4/\text{NEt}_3$ genera reversiblemente las vesículas, estas muestran una mayor dispersidad en tamaño que las originales (diámetro medio = 132 ± 45 nm). La formación-disgregación reversible de las vesículas por tratamiento con $\text{HBF}_4/\text{NEt}_3$ se puede repetir hasta 2 ciclos consecutivos (a partir de este punto la presencia de sales derivadas de la neutralización originan la aparición de numerosos artefactos en las imágenes de TEM).

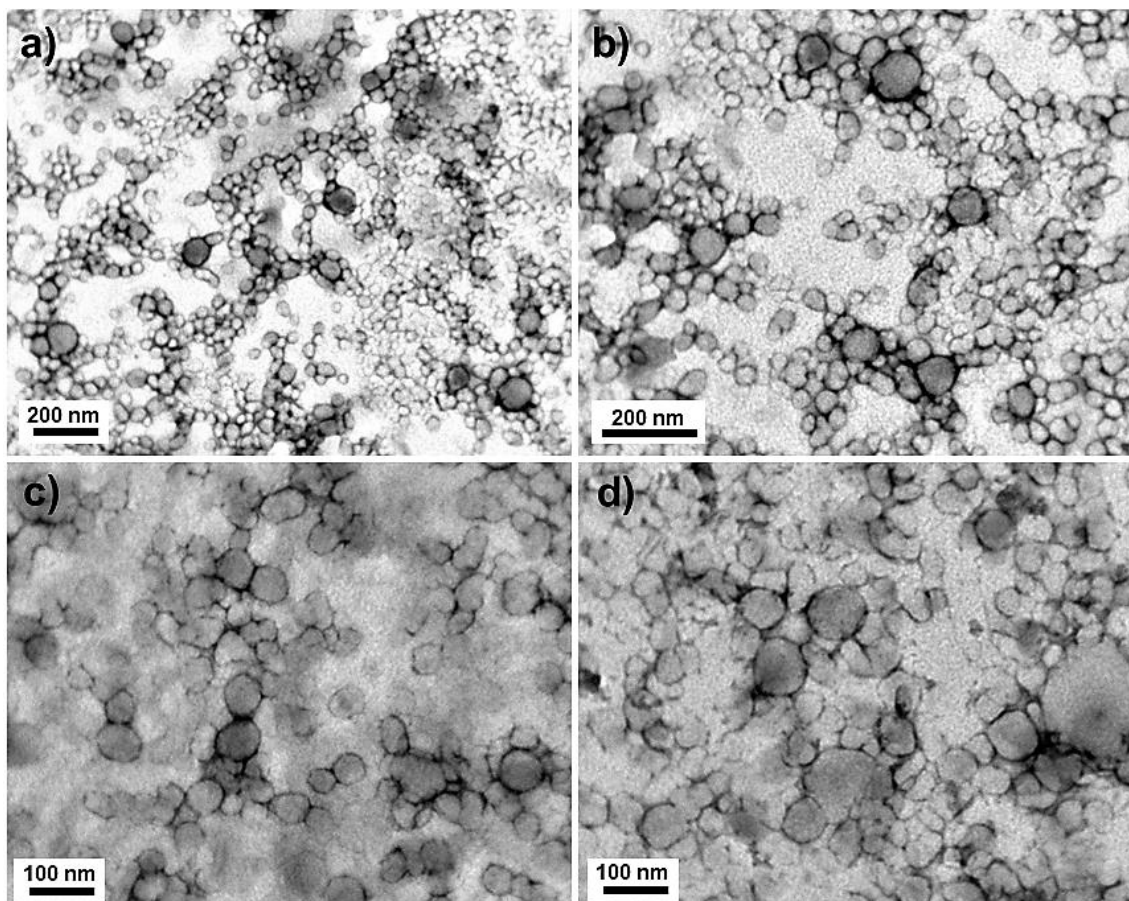


Figura 12. Imágenes de TEM obtenidas tras la recuperación de la formación de vesículas de **13d** por adición de Et_3N al copolímero previamente protonado.

Como prueba de concepto, se estudió la posible encapsulación de nanopartículas de oro (AuNPs). Para ello, sobre una disolución del copolímero **13d** en THF (10mg/mL) se añadió la cantidad necesaria de una disolución acuosa de AuNPs estabilizadas con citrato (tamaño medio = 10 ± 3 nm) hasta alcanzar una relación THF/agua = 1/1 (v/v). La disolución así formada se dejó reposar 24 horas para que se completase el proceso de formación de vesículas y posteriormente se dializó frente a agua durante dos días para eliminar las AuNPs que no se hubieran encapsulado. Las imágenes de TEM de la disolución mostraron claramente la encapsulación de las AuNPs por parte de las vesículas de **13d** (Figura 13).

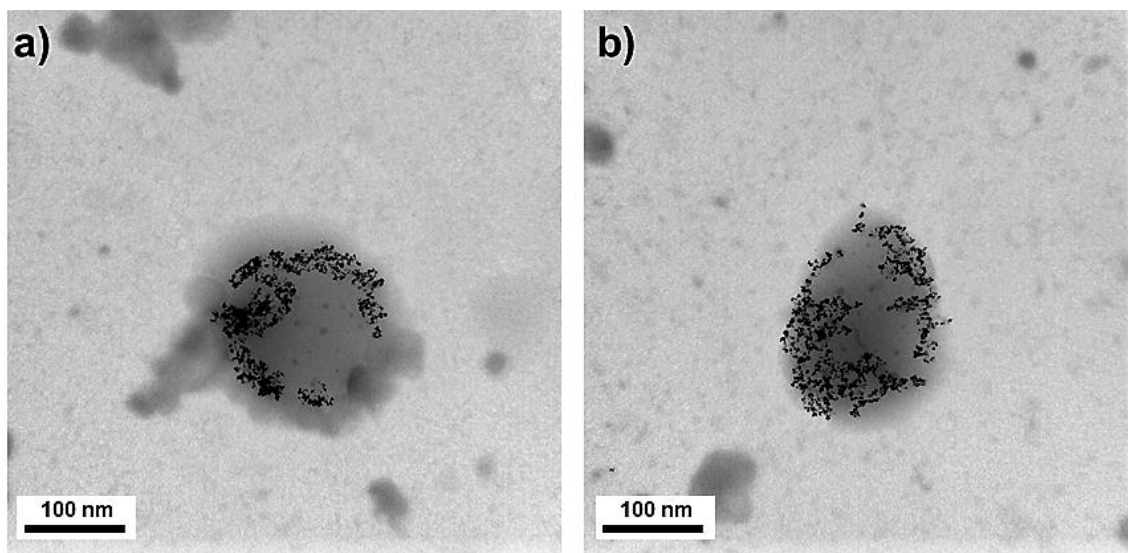


Figura 13. Encapsulación de AuNPs en las vesículas del copolímero 13d en agua.

La utilización de AuNPs hidrófilas provoca el encapsulamiento de las mismas principalmente sobre las coronas (interior y exterior) de PEtOx. Sin embargo, la utilización de AuNPs hidrofóbicas debieran ser encapsuladas selectivamente en la pared de la vesícula donde se encuentra el bloque polifosfacénico PTFEP. Así, para verificar esta hipótesis se procedió a sintetizar AuNPs hidrofóbicas por tratamiento de las AuNPs recubiertas de citrato previamente preparadas con una disolución de dodecilamina (DDA) en cloroformo.¹⁶ Por simple agitación, la amina es capaz de sustituir al citrato generando de esta forma, sencilla y rápida, AuNPs hidrofóbicas del mismo tamaño que las originales (tamaño medio de las AuNPs hidrofóbicas = 12 ± 2 nm. Figura 14).

¹⁶ Sastry, M.; Kumar, A.; Mukherjee, P. *Colloid Surf.* **2001**, *181*, 1-3.

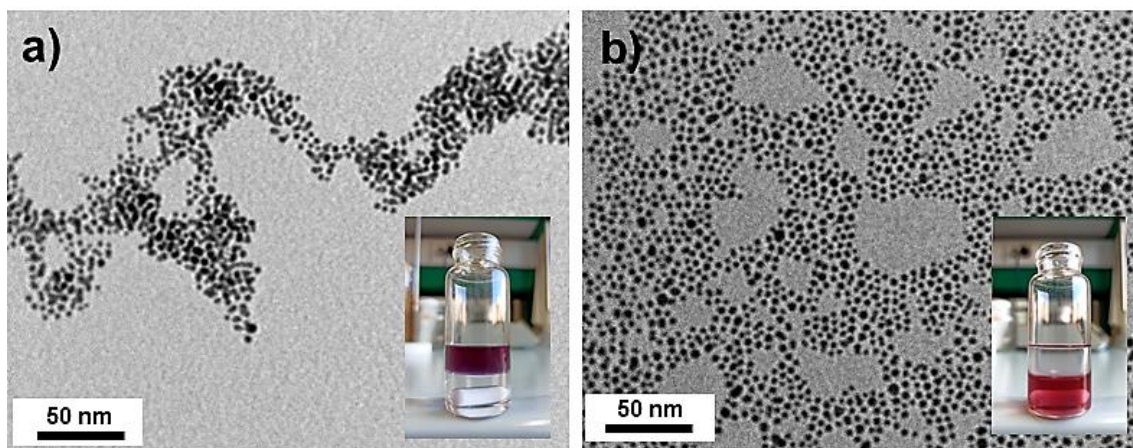


Figura 14. a) Imagen de TEM obtenida para las nanopartículas de oro estabilizadas con citrato cuando se encuentran en agua; en el vial se puede observar las fases *i*) superior acuosa con AuNPs-citrato en agua en color rojizo e *ii*) inferior orgánica de cloroformo con dodecilamina (DDA) disuelta. b) Imagen de TEM obtenida para las nanopartículas de oro recubiertas con DDA cuando se encuentran en cloroformo; en el vial se puede observar las fases *i*) superior acuosa incolora e *ii*) inferior orgánica rojiza de cloroformo con las nanopartículas de oro recubiertas con dodecilamina.

Así, una vez preparados 2 mL de AuNPs hidrofóbicas en cloroformo, se llevaron a sequedad. A continuación, se añadieron 2 mL de THF y se disolvieron 10 mg del copolímero **13d**. Por último, sobre la disolución preparada del copolímero **13d** y AuNPs-DDA en THF (10mg/mL) se añadió la cantidad necesaria de agua para alcanzar una relación THF/agua = 1/1 (v/v). La disolución así formada se dejó reposar 24 horas para que se completase el proceso de formación de vesículas y se dializó frente a agua durante dos días para eliminar las AuNPs que no se hubieran encapsulado. El análisis de la disolución mediante TEM mostró la presencia de vesículas donde las AuNPs se encontraban encapsuladas exclusivamente en la bicapa formada por las cadenas de PTFEP (Figura 15).

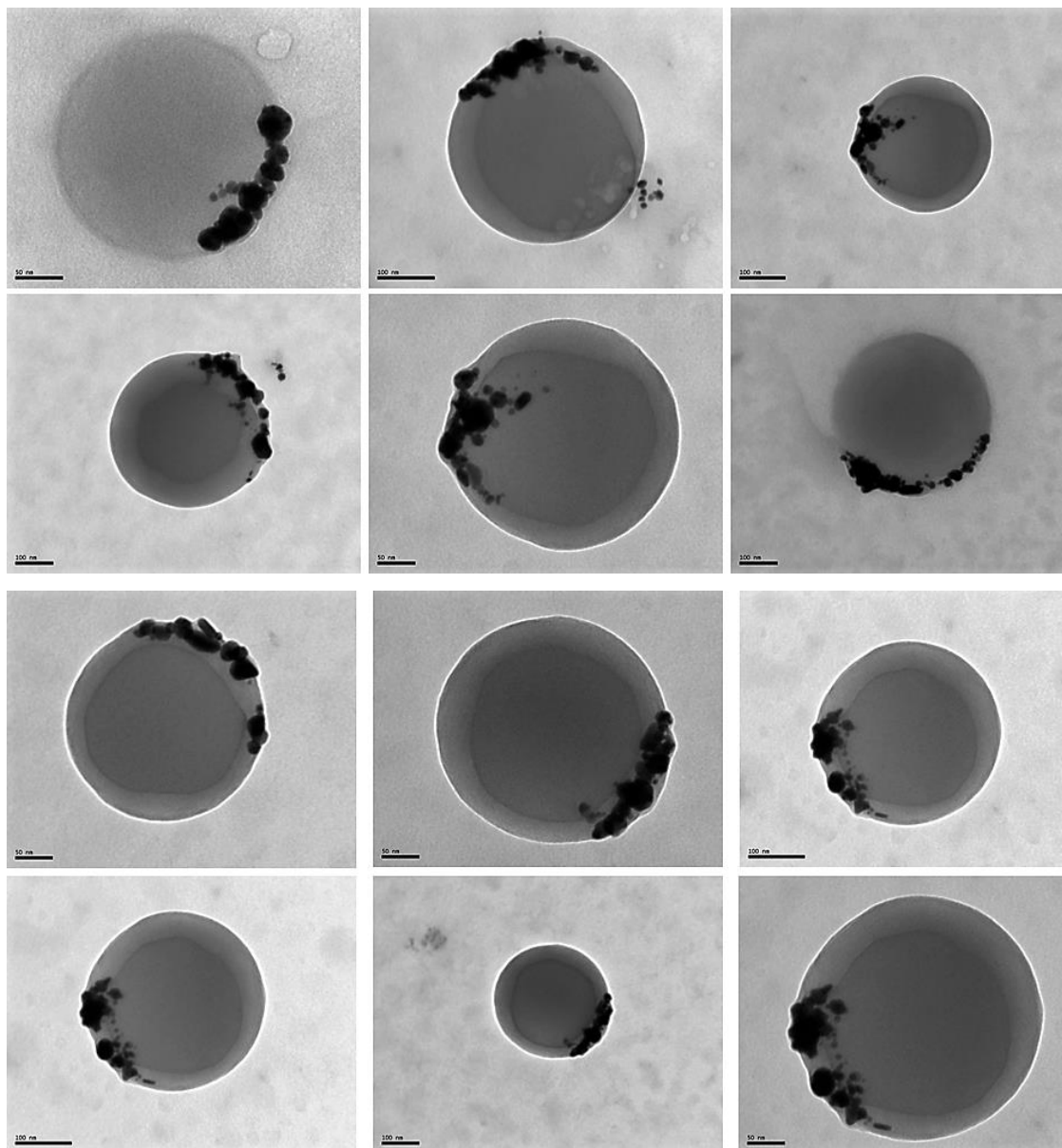


Figura 15. Imágenes de TEM del copolímero **13d** en las que se observa la encapsulación de las AuNP-DDA hidrofóbicas localizadas exclusivamente en las bicapas formadas por el bloque PTFEP, también hidrofóbico, de las vesículas.

Los análisis de HRTEM y EDX no hacen más que confirmar la presencia de AuNPs confinadas en la pared de las vesículas (Figura 16).

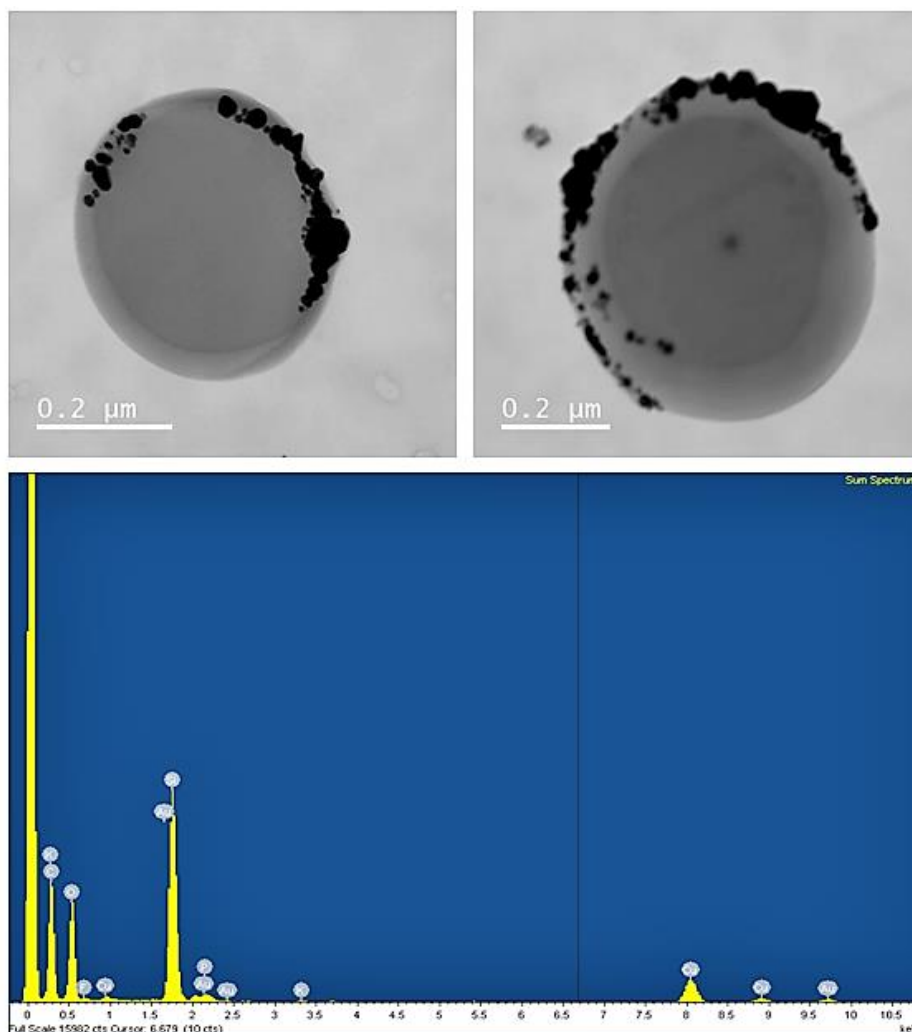


Figura 16. Imagen obtenida en HR-TEM del copolímero **13d** con AuNPs-DDA encapsuladas únicamente por la bicapa del bloque PTFEP de las vesículas (arriba) y análisis EDX de las vesículas que contienen AuNPs-DDA en la bicapa de las vesículas de **13d** (abajo).

Estos resultados ponen en evidencia la capacidad de las vesículas formadas por auto-organización del copolímero **13d** de disgregarse y formarse reversiblemente por acción de un ácido (HBF_4) y una base (NEt_3) y de encapsular AuNPs-DDA tanto en las coronas de PEtOx como en la bicapa (cápsula) de PTFEP.

2. Estudio de auto-organización de los copolímeros de bloques quirales de fórmula general R -poli[(2,2'-dioxi-1,1'-binaftil)fosfaceno] $_n$ - b -poli(2-etil-2-oxazolina) $_n$, R -PBTEP $_n$ - b -PEtOx $_m$ (14a-c).

Antes de comenzar la Discusión de Resultados de esta sección, se hace necesario introducir brevemente algunos aspectos relativos a la quiralidad en polímeros y el concepto de “*efecto quiral*” que se relaciona con la trasmisión de información quiral desde el nivel (macro)molecular al supramolecular.

Durante el curso de la evolución, la Naturaleza ha desarrollado una gran variedad de biomacromoléculas adaptadas específicamente para ser usadas en tareas muy complejas y diversas tales como el almacenamiento de información, el soporte vital de tejidos o el transporte. A este respecto, una de las características más destacadas de algunas de estas biomacromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos, etc.), es que son quirales. En general, y como ocurre con las moléculas discretas, un polímero quiral es aquel que presenta actividad óptica y por lo tanto es capaz de desviar el ángulo de la luz polarizada. La quiralidad de una macromolécula puede ser *configuracional* o *conformacional*. La primera surge como consecuencia de la presencia de un centro quiral o estereogénico puntual que puede localizarse tanto en la cadena principal como en los sustituyentes laterales (Figura 17). La quiralidad *conformacional* se origina cuando la cadena polimérica adquiere una estructura secundaria que geométricamente no posee un centro de inversión (i) o un plano de simetría (σ). Así, pueden presentar quiralidad conformacional las cadenas poliméricas que adquieren una conformación secundaria helicoidal con un sentido preferencial de giro (dextrógiro o levógiro. Figura 17). Con frecuencia la quiralidad *conformacional* es *inducida* por la presencia de un centro quiral puntual en la estructura del polímero (quiralidad *configuracional*), siendo la actividad óptica de la macromolécula la resultante de ambas contribuciones (Figura 17e). Esta quiralidad inducida se expresa, por ejemplo, en las proteínas a través de las estructuras de α -hélice¹⁷ y hoja plegada- β ,¹⁸ que se fijan gracias a los enlaces de hidrógeno establecidos entre los aminoácidos que las componen, pero se articula a través de los giros producidos en torno al carbono alfa de cada aminoácido.

¹⁷ (a) Lanning, M. E.; Fletcher, S. *Biology* **2015**, *4*, 540-555. (b) Saier, M. H. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2016**, *38*, 9-17. (c) North, S. H.; Taitt, C. R. *Meth. Mol. Biol.* **2016**, *1352*, 35-50.

¹⁸ (a) De Leon Rodriguez, L. M.; Hemar, Y.; Cornish, J.; Brimble, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4797-4824. (b) Yu, Z.; Cai, Z.; Chen, Q.; Liu, M.; Ye, L.; Ren, J.; Liao, W.; Liu, S. *Biomater. Sci.* **2016**, *4*, 365-374.

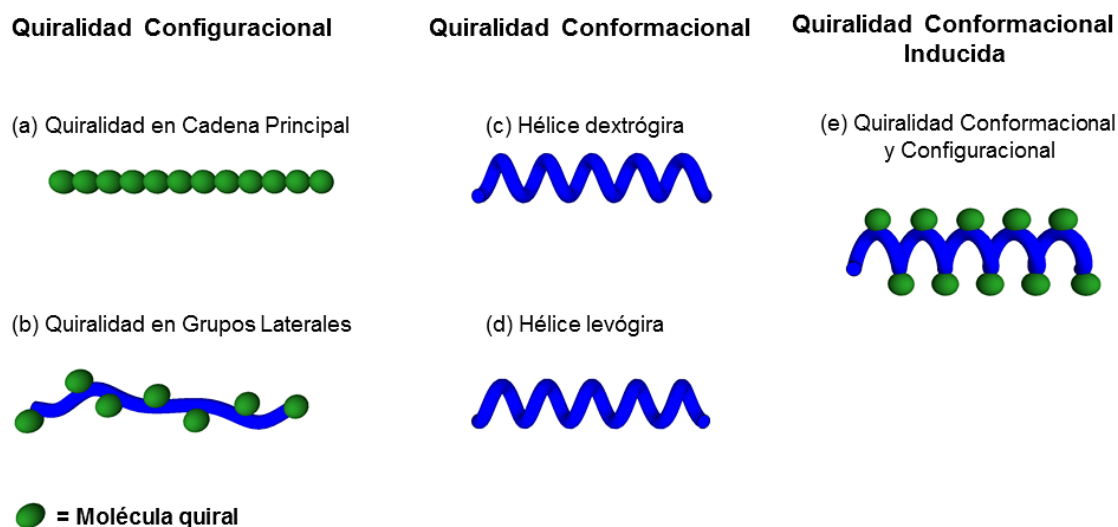


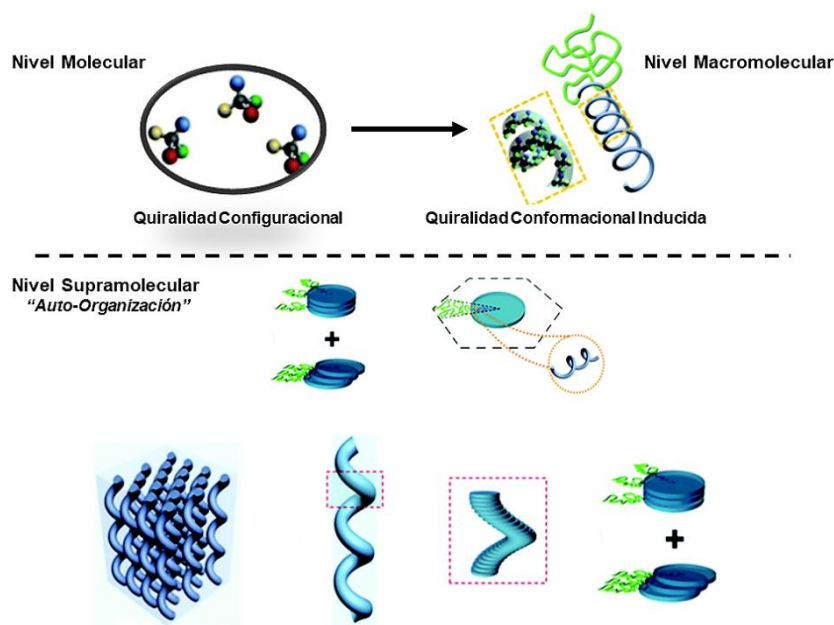
Figura 17. Diferentes tipos de polímeros quirales dependiendo del origen (configuracional, conformacional o conformacional inducido) de su actividad óptica.

La importancia de la quiralidad en las biomacromoléculas se entiende a través de sus procesos de auto-organización. La Naturaleza ha perfeccionado estos procesos de tal forma que la información quiral contenida en el nivel macromolecular se transmite supramolecularmente durante el proceso de auto-organización originando las distintas proteínas de una forma completamente selectiva y (estéreo)específica. Para conseguir un alto grado de organización la información a transmitir (la quiralidad) debe incorporarse en el elemento estructural más pequeño posible que, en el caso de las proteínas, son los aminoácidos. Desde sus inicios, la química supramolecular se ha inspirado en estos procesos de auto-ensamblaje biológicos y es precisamente en este contexto donde los polímeros quirales, y concretamente los copolímeros de bloques quirales, han adquirido una gran relevancia.¹⁹ En 1998 Nolte y colaboradores describieron por primera vez la formación de nanoestructuras helicoidales mediante auto-organización de copolímeros de bloques dotados de un segmento de poliisocianuro quiral.²⁰ La presencia de centros quirales en los grupos laterales de las cadenas de poliisocianuro, induce una conformación secundaria helicoidal con preferencia de uno de los sentidos de la hélice, la cual se

¹⁹ (a) Chiang, Y.; Ho, R.-M.; Burger, C.; Hasegawa, H. *Soft Matter* **2011**, *7*, 9797-9803. (b) Maeda, K.; Miyagawa, T.; Furuko, A.; Onouchi, H.; Yashima, E. *Macromolecules* **2015**, *48*, 4281-4293. (c) de Bruin, A. G.; Barbour, M. E.; Briscoe, W. H. *Polym. Int.* **2014**, *63*, 165-171. (d) Ho, R.; Chiang, Y.; Lina, S.; Chen, C. *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 376-453. (e) Yang, Y.; Zhang, Y.; Wei, Z. *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 6039-6049. (f) Gatto, E.; Venanzi, M. *Polym. J.* **2013**, *45*, 468-480. (g) Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.

²⁰ Cornelissen, J. J. L. M.; Fischer, M.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Nolte, R. J. M. *Science* **1998**, *280*, 1427-1430.

transfiere durante su auto-organización dando lugar una nanoestructura helicoidal. Los autores denominaron a todo este proceso “*efecto quiral*”. Dicho efecto supone la transmisión de información quiral desde el nivel molecular al supramolecular (Esquema 3). Así, una molécula puede transmitir información quiral a un polímero si está incorporada covalentemente a la cadena principal (quiralidad en la cadena principal), pero también induciendo quiralidad por medio de interacciones débiles (no covalentes) con otros grupos localizados en la cadena (quiralidad *inducida*). En ambos casos, la molécula quiral impone una conformación helicoidal preferente de las cadenas poliméricas (dextrógira o levógira) cuya información estereogénica puede transmitirse durante su auto-organización, dando lugar, por lo tanto, a una helicidad supramolecular (Esquema 3).



Esquema 3. Representación gráfica del “*Efecto quiral*” y la trasmisión de la información quiral desde una molécula hasta una nanoestructura. La imagen ha sido adaptada con permiso de R.-M. Ho et al. *Polym. Chem.*, 2020,11, 1542-1554. Copyright © 2020 Royal Society of Chemistry

Tras la aparición de este primer trabajo, la auto-organización de copolímeros de bloques quirales ha despertado un enorme interés y ha sido revisada en distintas monografías.²¹ Es necesario destacar los trabajos de Ho y colaboradores²² en los que,

²¹ (a) Grason, G. M. *ACS Macro Lett.* **2015**, *4*, 526-532. (b) Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y.; Nagai, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102–6211. (c) Yashima, E.; Ousaka, N.; Taura, D.; Shimomura, K.; Ikai, T.; Maeda, K. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13752–13990.

²² (a) 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. (b) Ho, R.-M.; Li, M. C.; Lin, S.-C.;

utilizando copolímeros orgánicos lineales portadores del bloque quiral poli(ácido *L*-láctico) (PLA), se describió la formación de fases helicoidales y cristalinas de PLA en películas finas. Estos trabajos resultaron especialmente relevantes ya que se pudo caracterizar por primera vez cristalográficamente (SAXS y WAXS) estas fases helicoidales.

En la presente sección de este Capítulo, se describirán los resultados de la auto-organización de los copolímeros de bloques quirales *R*-PBTEP-*b*-PEtOx en medios acuosos. Los trabajos previos del grupo con copolímeros de bloques que incorporan cadenas quirales de *R*-PBTEP demostraron que: *i*) las cadenas de polifosfaceno quiral mantienen su estructura secundaria helicoidal, tanto en disolución como en estado sólido, cuando son incorporadas en la estructura de un copolímero de bloques y *ii*) la presencia de un segmento quiral de *R*-PBTEP condiciona los mecanismos que rigen los procesos de auto-organización de los copolímeros que los incorporan.²³ Con estos antecedentes, y antes de abordar los estudios de auto-organización, se estudió mediante Dicroísmo Circular (DC) la estructura secundaria helicoidal de los copolímeros **14a-c** en disolución.

El DC de los copolímeros **14a-c** se estudió en primer lugar en THF (1 mg/mL), buen disolvente para ambos bloques, y se comparó con el del *R*-1,1'-binaftaleno-2,2'-diol (*R*-2-Binol) que se utiliza en su síntesis (nótese que es la molécula que proporciona la quiralidad configuracional a las cadenas de *R*-PBNF de los copolímeros **14a-c**). El espectro de DC (por unidad de residuo quiral, $\Delta\epsilon_{\text{res}}$) de **14a-c** a temperatura ambiente (20 °C), mostró un efecto Cotton intenso centrado a $\lambda \approx 250$ nm, además de una banda positiva muy ancha y de menor intensidad que presenta tres máximos (300, 312 y 324 nm. Figura 18). El espectro de DC del *R*-1,1'-binaftaleno-2,2'-diol, a la misma concentración, muestra un efecto Cotton con la misma simetría (positivo/negativo) que la de los copolímeros **14a-c**, lo que según el método del excitón quiral,²⁴ es coherente con una

Wang, H-F.; Lee, Y.-D.; Hasegawa, H.; Thomas, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10974-10986. (c) Tseng, W-H.; Chen, C-K.; Chiang, Y-W.; Ho, R-M.; Akasaka, S.; Hasegawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1356-1357. (d) Ho, R-M.; Chiang, Y-W.; Tsai, C-C.; Lin, C-C.; Ko, B-T.; Huang, B-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2704-2705. (e) Wang, H-F.; Wang, H-W.; Ho, R-M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3665-3667. ²³ (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.

²⁴ (a) Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular Dichroic Spectroscopy Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, CA, Mill Valley, **1983**. (b) Berova, N.; Nakanishi, K. en *Circular Dichroism, Principles and Applications* (Eds.: Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. Wiley-VCH, Weinheim, **1994**, Capítulo 12.

configuración absoluta del binaftilo en las unidades R -[N=P(O₂C₂₀H₁₂)] idéntica a la del R -(+)-C₂₀H₁₂-(OH)₂ (Figura 18. Nótese que se produce un desplazamiento batocrómico del efecto Cotton al pasar del R -(+)-C₂₀H₁₂-(OH)₂ a los copolímeros **14a-c**, lo que se puede explicar por los cambios en el ángulo diedro entre las unidades de naftaleno en el R -2-Binol y en las unidades R -[N=P(O₂C₂₀H₁₂)]. Este efecto ya se observó anteriormente en nuestro grupo para homo- y co-polifosfacenos quirales con las mismas unidades R -[N=P(O₂C₂₀H₁₂)] en su estructura).^{23c, 25} La intensidad de las señales de DC para **14a** (calculada por unidad de residuo quiral, $\Delta\epsilon_{\text{res.}}$), es mucho más intensa que la observada para R -(+)-C₂₀H₁₂-(OH)₂, lo que es indicativo de la presencia de una contribución quiral adicional al DC en **14a** (Figura 18). Sin embargo, los copolímeros **14b-c**, con un bloque PEtOx más grande, presenta una intensidad similar a la mostrada por R -(+)-C₂₀H₁₂-(OH)₂. Estas observaciones se pueden racionalizar asumiendo que el copolímero **14a** presenta una estructura secundaria helicoidal, con preferencia de uno de los sentidos de la hélice, en disolución, mientras que en los copolímeros **14b-c**, que no presentan una contribución extra a la señal de DC, la estructura secundaria helicoidal no está favorecida. Esta observación ya tenía precedentes en nuestro grupo, donde previamente se había descrito la pérdida de la estructura secundaria helicoidal en copolímeros de bloque R -[N=P(O₂C₂₀H₁₂)]- b -[N=PMePh] a medida que aumenta la fracción en volumen de las cadenas de [N=PMePh].^{23c}

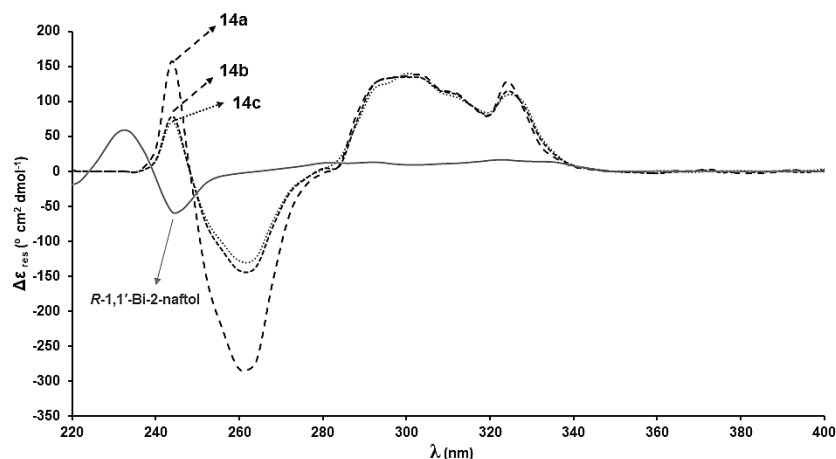


Figura 18. Estudio de DC para los copolímeros **14a-c** (líneas discontinuas) a temperatura variable (THF) y el correspondiente R -1,1'-Bi-2-naftol (línea continua).

²⁵ Carriedo, A. G.; García Alonso, F. J.; Gómez Elipe, P.; García-Álvarez, J. L.; Tarazona, M. P.; Rodríguez, T.; Saiz, E.; Vázquez, J. T.; Padrón, J. I. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3671-3679.

Siendo, por lo tanto, el copolímero **14a** el único que presenta, además de quiralidad configuracional, una quiralidad conformacional inducida que se manifiesta en forma de estructura secundaria helicoidal con giro preferente, se estudió la formación de agregados quirales supramoleculares de **14a** en mezclas THF/H₂O (1mg/mL) = 1/1; 1/5 y 1/10 (v/v) mediante DC. La adición de agua sobre una disolución de **14a** en THF debiera inducir la formación de agregados donde el bloque quiral $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ formaría el núcleo, mientras que las cadenas de PEtOx formarían las coronas. El empaquetamiento de las cadenas quirales de $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ en el espacio nanométrico delimitado por el núcleo de un agregado micelar, permitiría, a su vez, facilitar la transmisión de información quiral de la macromolécula a la nanoestructura y, eventualmente, originar micelas quirales helicoidales. La presencia de THF, capaz de solvatar parcialmente los núcleos quirales de $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$, posibilitaría la observación de este proceso, el efecto quiral, mediante DC. Así, en la Figura 19 se muestra el espectro de DC del copolímero **14a** (1 mg/mL) en distintas proporciones de THF/Agua.

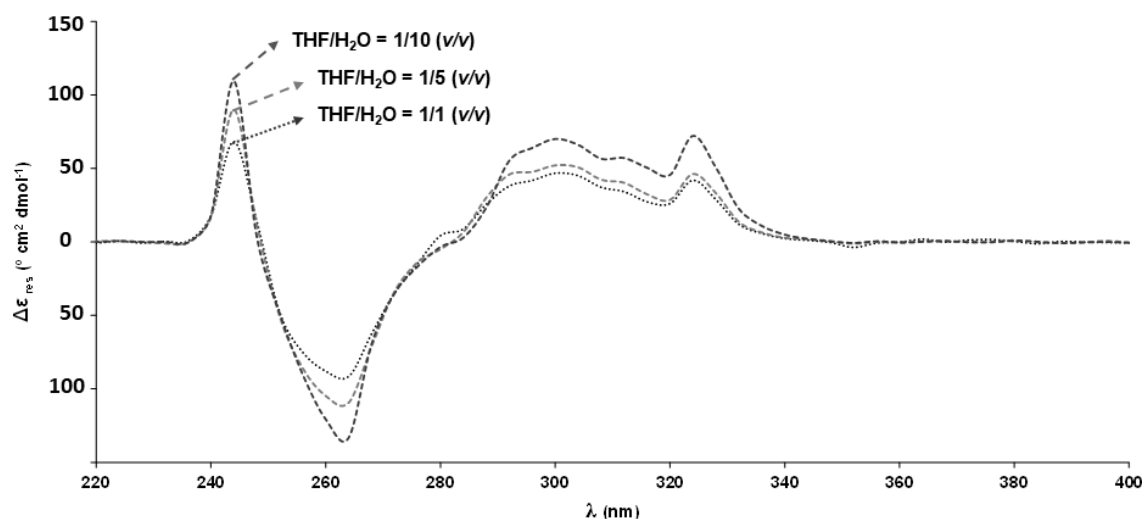


Figura 19. Espectro de DC del copolímero **14a** en distintas mezclas THF/H₂O (1mg/mL) = 1/1; 1/5 y 1/10 (v/v).

Las señales de DC correspondientes al copolímero **14a** en mezclas THF/H₂O son menos intensas y más anchas que las encontradas para el mismo copolímero en THF, lo que es coherente con la presencia de agregados micelares donde el bloque quiral $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ se encuentre en los núcleos (las cadenas de $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ no se encuentran propiamente en disolución lo que origina el ensanchamiento y la pérdida de intensidad de señal). Sin embargo, la intensidad de las señales de DC aumentan hasta

alcanzar la proporción THF/H₂O = 1/10 (v/v). Este aumento de la intensidad puede ser coherente con la formación de agregados micelares donde el empaquetamiento de las cadenas quirales de $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ en el núcleo origine un ordenamiento supramolecular de las cadenas de $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ y por tanto una contribución mayor a la señal de DC. Proporciones de THF/H₂O por encima de 1/10 (v/v) provocan la desaparición de la señal de DC debido a la nula solvatación de las cadenas de $R\text{-}[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_n$ en los núcleos de los agregados.

En vista de estos resultados, se estudió mediante TEM y AFM la naturaleza de los agregados formados por auto-organización del copolímero **14a** en una mezcla THF/H₂O = 1/1 (v/v) a la concentración de 1 mg/mL. Así cuando una muestra de la disolución se depositó directamente sobre una rejilla de cobre recubierta de carbono y tratada previamente con plasma de O₂, se observó la formación de nanoestructuras cilíndricas largas (~ 1 μm) que se agregan y entrelazan (enrollan) dando lugar agrupaciones de cilindros de varios μm de longitud (Figura 20).

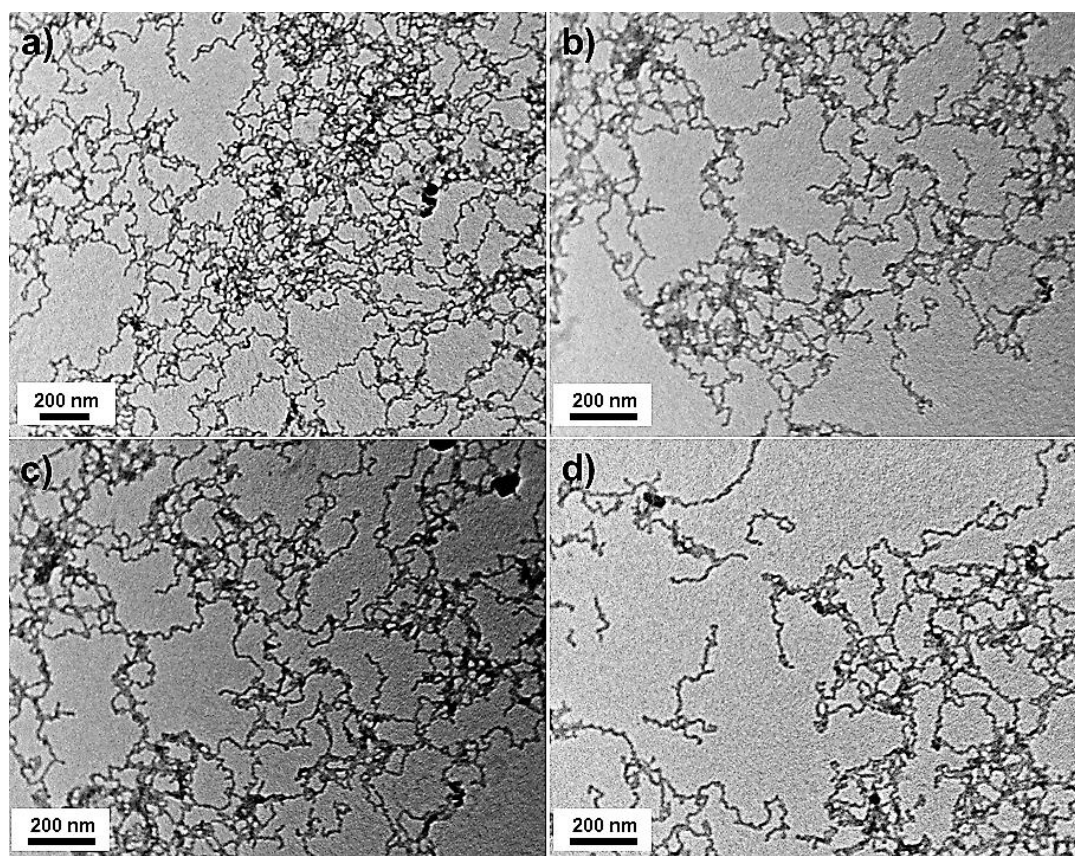


Figura 20. Imágenes del TEM obtenidas para el copolímero 14a, cuando este se encuentra en una mezcla THF/Agua = 1/1 (v/v) a 1 mg/mL, en las que se puede observar la formación de nanoestructuras cilíndricas de varios micrómetros de longitud.

Un análisis más detallado de las micrográficas de TEM mostró que: *i*) el diámetro medio de los cilindros es de 23 ± 3 nm; *ii*) los agregados de cilindros no constituyen redes, encontrándose únicamente agrupados debido al efecto de la preparación de la muestra (no se observa ramificación de las estructuras cilíndricas) y *iii*) los cilindros no presentan estructuras longitudinales rectas, sino que parecen retorcerse sobre si mismos a lo largo del eje longitudinal en una estructura superenrollada helicoidal. El análisis de estructuras cilíndricas individuales y aisladas permitió intuir con mayor nitidez la estructura superenrollada helicoidal de estos cilindros generada por efecto quiral durante el proceso de auto-organización de **14a** (Figura 21).

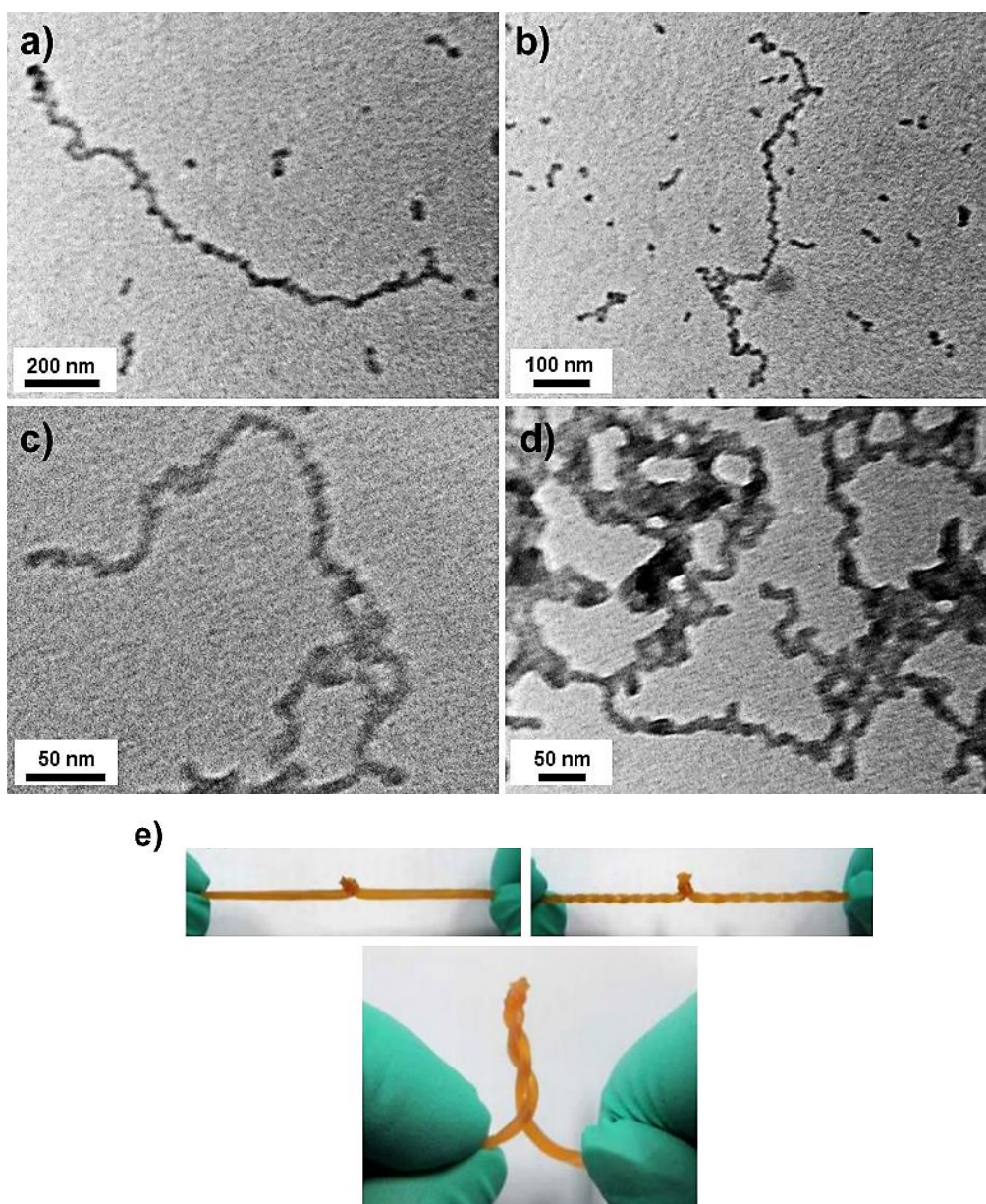


Figura 21. a, b, c y d) Imágenes de TEM del copolímero **14a** que muestran las nanoestructuras cilíndricas y aisladas obtenidas a partir de las cuales se puede intuir una estructura superenrollada helicoidal de los cilindros formados, e) representación gráfica de cómo tiene lugar el superenrollamiento.

La baja resolución alcanzada con el TEM impide una observación nítida de la estructura de los cilindros. Por ello, se decidió estudiar estas nanoestructuras utilizando el HR-TEM y trabajando en campo oscuro (“*dark-field*”). Las imágenes de HR-TEM muestran con mayor claridad la estructura helicoidal de estos cilindros, permitiendo observar, además, puntos de plegamiento de los cilindros a través de los cuales articulan el giro y generan la superestructura enrollada (Figura 22).

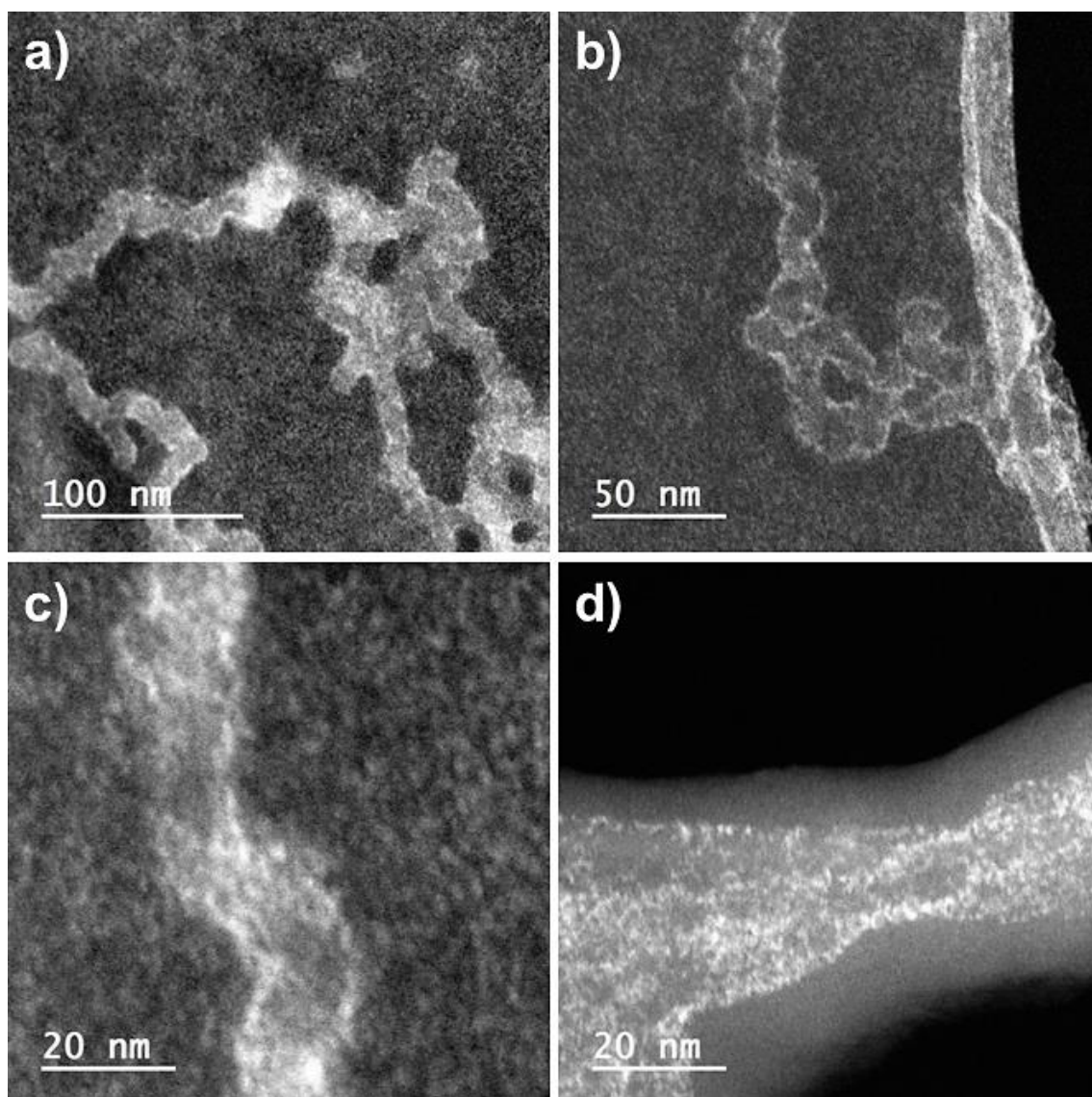


Figura 22. Imágenes de HR-TEM del copolímero **14a** en las que se observan los giros helicoidales que tienen lugar en los cilindros.

El análisis de estas estructuras cilíndricas mediante microscopía de fuerza atómica (AFM), permitió determinar con mayor precisión el diámetro de estos cilindros ($d = 34$

nm). Además, las imágenes en contraste por fase permitieron intuir, de nuevo, la estructura helicoidal de los cilindros obtenidos (Figura 23)

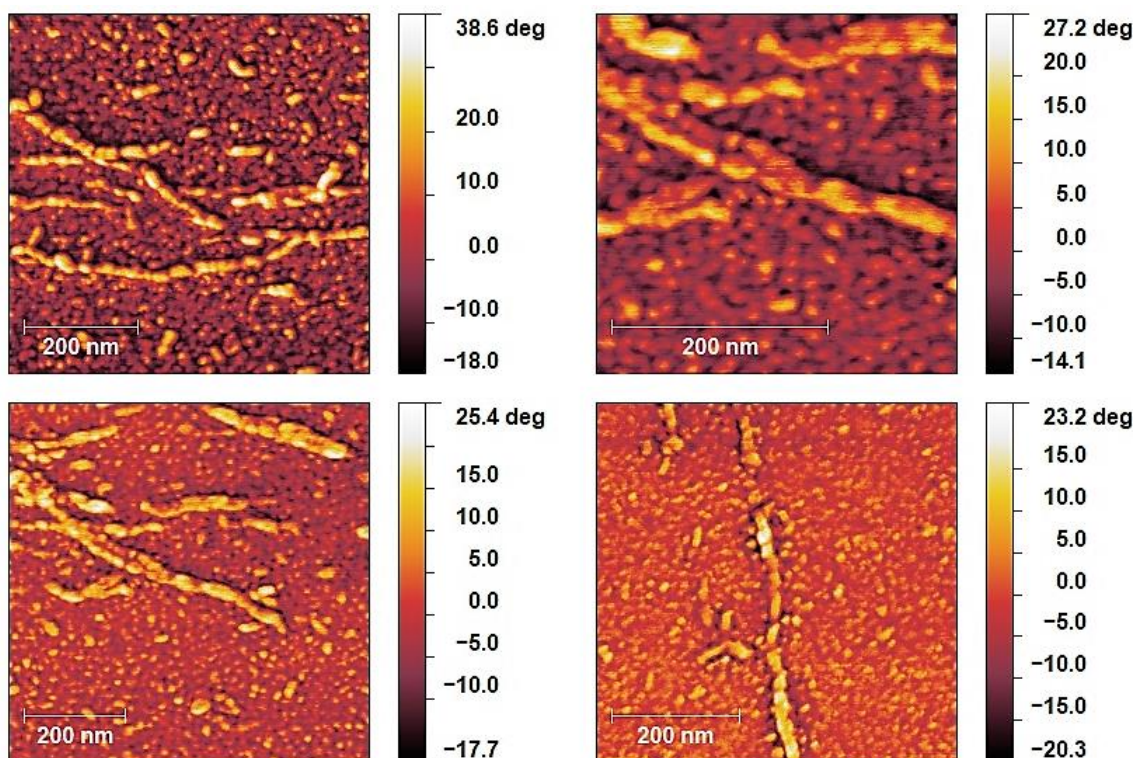


Figura 23. Imágenes de AFM en contraste por fase del copolímero 14a de donde se puede determinar el diámetro de los cilindros ($d = 34$ nm) así como intuir la estructura helicoidal de los cilindros.

La auto-organización de los copolímeros de bloques **14b-c** fue también estudiada tanto en agua como en mezclas THF/H₂O. Sin embargo, ninguno de las condiciones experimentales estudiadas condujo a la formación de morfologías puras y bien definidas, sino que se obtuvieron mezclas complejas donde las nanoestructuras se presentaban formando agregados de gran tamaño (3-5 μ m).

Conclusiones

1. La auto-organización en películas finas de los copolímeros anfifílicos $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n-b-PEtOx_m$ es dependiente de la fracción en volumen de PEtOx (f_{PEtOx}). Así, se observa la formación de: *i*) cilindros de PEtOx en la matriz de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ a $f_{PEtOx} = 0,25$ y *ii*) cilindros de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ en la matriz de PEtOx a $f_{PEtOx} = 0,53$ y $0,69$.

2. La auto-organización en agua, disolvente selectivo para PEtOx, de los copolímeros anfifílicos $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n-b-PEtOx_m$ conduce a la formación de micelas cilíndricas bien definidas cuando la fracción en volumen de PEtOx es baja ($f_{PEtOx} = 0,25$), obteniéndose micelas esféricas cuando el grado de polimerización de PEtOx aumenta ($f_{PEtOx} = 0,53$ y $0,69$). La menor repulsión de las cadenas de PEtOx (más cortas) en la interfase núcleo-corona permite la estabilización de nanomorfologías con curvaturas más bajas que la esférica. Además, la alta hidrofobia de los bloques $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_n$ impiden su cristalización en el espacio confinado del núcleo de las vesículas, lo que descarta la influencia de procesos de auto-organización inducidos por cristalización (CDSA) en la formación de los cilindros.

3. La auto-organización de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{40}-b-PEtOx_{20}$ (**13d**), con una fracción en volumen de PEtOx muy baja ($f_{PEtOx} = 0,16$), en una mezcla THF/H₂O = 1/1 (v/v) conduce a la formación de bicapas esféricas (vesículas) donde el bloque $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{40}$ forma la pared o cápsula. Estas vesículas se pueden abrir en presencia de HBF₄, regenerándose reversiblemente por acción de una base nitrogenada. La utilización de nanopartículas de oro (AuNPs) hidrófilas e hidrófobas permite el encapsulamiento de las mismas selectivamente en las coronas de PEtOx o en la cápsula de $[N=P(OCH_2CF_3)_2]_{40}$.

4. El copolímero quiral $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_{20}-b-PEtOx_{30}$ (**14a**) presenta una estructura secundaria helicoidal con preferencia de uno de los sentidos de giro de la hélice en disolución de THF. La adición de agua sobre una disolución de **14** en THF induce la aparición de agregados micelares, donde la estructura secundaria helicoidal de los bloques $R-[N=P(O_2C_{20}H_{12})]_{20}$ se expresa con mayor intensidad cuando se alcanza la composición de THF/H₂O = 1/10 (v/v). El análisis de los agregados obtenidos mediante TEM y AFM

muestra la formación de estructuras cilíndricas con una estructura helicoidal resultante de enrollamiento de los cilindros sobre su eje longitudinal. La formación de estas estructuras se entiende en base a la transmisión supramolecular de la información quiral contenida en los bloques de $R\text{-[N=P(O}_2\text{C}_{20}\text{H}_{12})]_{20}$ durante el proceso de auto-organización (“efecto quiral”).

PARTE I

Parte Experimental

1. Métodos Generales

1.1. Condiciones de Trabajo

Todas las operaciones que implican la manipulación de reactivos sensibles a la humedad o al oxígeno se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno (99.999%) empleando la línea de vacío o la caja seca. El material de vidrio utilizado se secó a 200 °C durante al menos 12 horas en una estufa y posteriormente fue tratado con una pistola de aire caliente, evacuando y purgando con gas inerte previo a su utilización. Los procesos de aislamiento y purificación final de los polímeros fueron llevados a cabo al aire.

Todos los disolventes utilizados en reacciones sensibles a la humedad u oxígeno se destilaron bajo atmósfera inerte utilizando distintos agentes de deshidratación.¹ Así, el THF (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS) y Et₂O (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS) fueron destilados sobre Na en presencia de benzofenona. Tolueno (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS) y *n*-hexano (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS) fueron destilados sobre Na. CH₂Cl₂ (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS), dimetilformamida (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS), diisopropilamina (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS) y acetonitrilo (Aldrich, *HPLC grade*, ≥ 99.9%) se destilaron sobre CaH₂. Isopropanol (Merck, calidad *TECHNICAL*), acetato de etilo (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS), MeOH (Aldrich, *HPLC grade*, ≥ 99.9%), acetona (Merck, calidad *TECHNICAL*), cloroformo (Merck, calidad *TECHNICAL*) y HCl (Merck, 37 %) se usaron tal cual fueron recibidos.

Los disolventes empleados en las polimerizaciones (THF, CH₂Cl₂, y acetonitrilo) se destilaron una segunda vez empleando Na (THF) y CaH₂ (CH₂Cl₂ y acetonitrilo) y se guardaron en un tubo *Young* con moléculas *sieves* (3-5 Å) que fueron previamente secadas durante una noche a presión reducida (10⁻² mbar) y 180 °C.

Los disolventes deuterados empleados para los estudios de resonancia magnética nuclear (CDCl₃, acetona-d₆ y DMF-d₇) se emplearon tal cual fueron recibidos. Para los compuestos sensibles a la humedad y al oxígeno, se destilaron sobre CaH₂, se desoxigenaron (congelación con nitrógeno líquido y tres ciclos de evacuación-purga con gas inerte) y se guardaron en atmósfera inerte (tubo *Young*).

¹ Perrin, D. D.; W. L. F. Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1988.

1.2. Materiales de partida.

El C_2Cl_6 (Aldrich, 99 %) y el 1,4-dibromobenceno (Aldrich, 98 %) se purificaron por sublimación a presión reducida y se guardaron posteriormente bajo atmósfera inerte de N_2 . El PCl_3 (Aldrich, *ReagentPlus*®, 99%), Ph_2PCl (Aldrich, 96 %) y el SO_2Cl_2 (Aldrich, 97 %) fueron destilados y recogidos bajo atmósfera inerte de N_2 antes de usarse. La disolución comercial del organolítico $nBuLi$ (Aldrich, 2.5 M en hexano) fue almacenada a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y usada tal cual se recibió. El NaH (Sigma-Aldrich, 95 %), el triflato de metilo (Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$), el CuBr, CuI (Sigma-Aldrich) fueron conservados bajo atmósfera protectora de N_2 (g), el triflato de metilo se almacenó a -5°C . El (*R*)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) (Merck, 99%), $HOCH_2CF_3$ (Aldrich, calidad “*for synthesis*”) y el $LiN(SiMe_3)_2$ (Aldrich, sólido 97 %) fueron almacenados al aire a temperatura ambiente y usados tal cual fueron recibidos. La 2-etil-2-oxazolona (Sigma-Aldrich, 97 %) y la *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentriamina (PMDETA, Aldrich, $\geq 99\%$) se destilaron a vacío sobre CaH_2 y se guardaron bajo atmósfera inerte de N_2 (g) en tubos *Young*. El etiniltrimetilsilano (Sigma-Aldrich), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (Sigma-Aldrich), KOH (Sigma-Aldrich), azida de sodio (Sigma-Aldrich) y bromuro de tetrabutilamonio (Sigma-Aldrich) se utilizaron según fueron recibidos.

El $H AuCl_4 \cdot 3H_2O$ (Sigma-Aldrich, $\geq 99.9\%$) $NaBH_4$ (Aldrich, $\geq 98.0\%$), citrato trisódico dihidratado (Sigma-Aldrich, $\geq 99.0\%$), NaOH (Sigma-Aldrich), dodecilamina (Sigma-Aldrich), $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (Merk, 99.98 %), NaOCl (Aldrich, 10% en agua), $NaHSO_3$ (Aldrich, 40% en agua) y acetato de uranilo al 1-2% (w/v) en agua empleados durante los estudios de auto-organización, fueron utilizados tal cual fueron recibidos.

La tierra de diatomeas (Panreac), el Cs_2CO_3 (Aldrich, *ReagentPlus*®, 99%), el Cs_2CO_3 (Aldrich), Na_2SO_4 (Sigma-Aldrich), K_2CO_3 (Sigma-Aldrich) y el KBr (Aldrich, *ReagentPlus*®, 99%) fueron secados en un horno a $140\text{ }^\circ\text{C}$ antes de ser usados. La sílica (VWR, sílica gel 60, 230-400 *mesh*) para las purificaciones por cromatografía de columna se empleó tal cual fue recibida. La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó con placas de gel de sílice 60 (Merck), con indicador F_{254} , sobre soporte de aluminio, revelándose las mismas por exposición a la luz ultravioleta de 256 o 354 nm.

También se emplearon en la síntesis y purificación de los compuestos; resina DOWEX MarathonTM MSC (Aldrich), moléculas *sieves* 3-5 Å (Aldrich) y membranas selectivas con poros de tamaño umbral de 11000 Daltons y 8000 Daltons (Sigma-Aldrich).

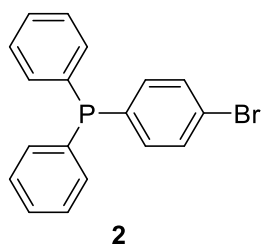
Parte Experimental
Capítulo 1

1. Síntesis de productos del Capítulo 1

1.1. Síntesis de reactivos de partida

Síntesis de 4-(bromofenil)-difenilfosfina (2)

En atmósfera inerte, se disolvió 1,4-dibromobenceno (1) (8 g, 33,9 mmol) en 125 mL de éter dietílico destilado. La disolución se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de isopropanol/ N_2 líquido y se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 13,6 mL, 34 mmol). La disolución amarillenta se dejó agitando 2,5 horas manteniendo la temperatura. Posteriormente, se añadió Ph_2PCl (6,3 mL, 34,10 mmol). La reacción se dejó agitando durante 12 horas mientras alcanzaba temperatura ambiente gradualmente. La disolución resultante se filtró con celita bajo atmósfera inerte. A continuación, el disolvente fue evaporado obteniendo un aceite de color amarillento. El producto fue purificado mediante una columna cromatográfica empleando Hex/AcOEt (3:1) obteniendo el compuesto (2) puro.



Rendimiento: 9,772 g (84 %)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): -5,42 (s, $\text{Ph}_2\text{P-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$).

$^1\text{H}\text{-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 7,50-7,16 (m, 14 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$ (CDCl_3 , δ 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, $^3J_{\text{P-C}} = 7$ Hz, CHAr); 129,1 (s, CHAr); 128,7 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 6$ Hz, CHAr); 123,5 (Br-CAr).

Síntesis del 2-metilbut-3-in-2-ol (5)

El 2-metilbut-3-in-2-ol fue sintetizado mediante un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía.²

² Zhu, C.; Yang, B.; Jiang, T.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9066–9069.

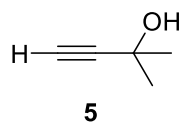
Bajo atmósfera inerte, se disuelve el etiniltrimetilsilano (**3**) (17,67 mL, 125 mmol) en 120 mL de THF destilado y, a -78°C , se añade gota a gota 50 mL (125 mmol) de $n\text{BuLi}$ (2,5 M) y se deja agitando a 0°C durante 1,5 horas. La disolución pasa de tener un color amarillo claro cuando se añade el $n\text{BuLi}$ a un color verde claro cuando acaban las 1,5 horas.

A continuación, se vuelve a poner el baño a -78°C y se adicionan 10,28 mL (140 mmol) de acetona previamente destilada y se agita a esa temperatura durante 2 horas. Durante este proceso se forma un sólido en el matraz de reacción de color blanco amarillento. Seguidamente, se retira el baño y se deja llegar a temperatura ambiente no observándose el sólido pasada 1 hora sino una disolución de color amarillo-anaranjado.

Por último, se añaden 45 mL de una disolución de HCl 1 M y después 100 mL de agua destilada. Se extrae el producto con 100 mL de éter (x2), se seca con Na_2SO_4 , se filtra para eliminar el sólido y se evaporan los disolventes obteniendo el producto final como un sólido. 16,021 g obtenidos (82 % de rendimiento) (**4**).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) = 1,52 (s, 6H, CH_3); 0,18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

La siguiente reacción consiste en la desprotección del triple enlace. Para ello se disuelve el producto anterior (**4**) en 200 mL de MeOH y se añaden 3,54 g (25,63 mmol, un 25 mol%) de K_2CO_3 y se agita durante 3 horas. Pasado ese tiempo, se destila a 1 atmósfera para eliminar el MeOH. A continuación, se añaden 100 mL de agua destilada y se extrae con éter (x2), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se lleva elimina el éter a 1 atmósfera obteniendo un líquido incoloro (**5**).



Rendimiento: 7,846 g (91%)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,99 (s, 1 H, C-H); 2,41 (s, 1 H, OH); 1,50 (s, 6 H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 88,76 (s, C-triple enlace); 70,05 (s, H-C-triple enlace); 65,80 (s, H-C- Me_2); 31,24 (s, CH_3).

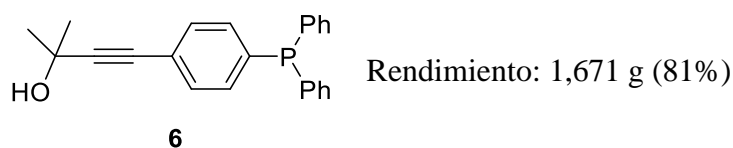
Síntesis de (4-etinilfenil)difenilfosfano (7)

El (4-etinilfenil)difenilfosfano fue sintetizado mediante un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía.³

Se disolvieron 2,04 g (6 mmol) del compuesto **2** en 45 mL (30 mL + 15 mL) de una mezcla 2:1 de DMF/DIPA (dimetilformamida/diisopropilamina) y se añaden 0,168 g (0,24 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 0,092 g (0,48 mmol) de CuI. A continuación, se adicionan 1,74 mL (18 mmol) del compuesto **5** y se calienta a 80°C durante 2 días.

Pasado ese tiempo, se evaporaron los disolventes a vacío. Seguidamente, se disolvió la totalidad del producto en AcOEt y se lavó con agua (x2); se secó con Na₂SO₄ y se llevó a sequedad obteniéndose un aceite amarillo.

La purificación del compuesto se llevó a cabo mediante una columna cromatográfica empleando la mezcla Hex/AcOet (3:1) como eluyente obteniéndose un aceite amarillo (**6**).



³¹P{¹H}-RMN (CDCl₃, δ ppm): -5,37 (*s*).

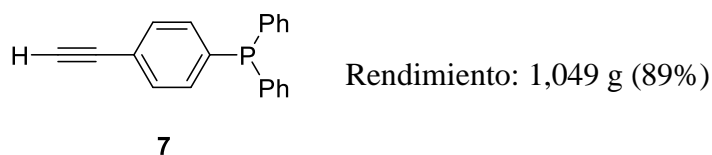
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 7,70-7,22 (*m*, 14 H, Ar-H); 2,07 (*s*, 1 H, OH); 1,64 (*s*, 6 H, CH₃).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ ppm): 137,84 (*d*, ²J_{P-C} = 12,1 Hz, CHAr); 136,71 (*d*, ²J_{P-C} = 10,7 Hz, CHAr); 133,88 (*d*, ¹J_{P-C} = 19,8 Hz, P-CAr); 133,47 (*d*, ¹J_{P-C} = 19,4 Hz, P-CAr); 131,66 (*d*, ³J_{P-C} = 7,0 Hz, CHAr); 129,06; 128,74 (*d*, ³J_{P-C} = 7,1 Hz, CHAr); 123,27; 95,40; 81,88; 65,57; 31,63.

La siguiente reacción consiste en la desprotección del triple enlace. Para ello, se disolvió el compuesto **6** (1,417 g, 4,116 mmol) en 50 mL de tolueno y se añadieron 1,15 g (20,50 mmol) de KOH en polvo y se agitó durante 1 hora a 80°C. Pasado ese tiempo, se filtró

³ Para la Sonogashira y triple enlace: Grelaud, G.; Argouarch, G.; Paul, F. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3786-3788.

para eliminar el sólido y se llevó a sequedad el sólido. El producto obtenido se redisolvió en AcOEt y se pasó por SiO₂ obteniéndose un sólido de color amarillento.



³¹P{¹H}-RMN (δ ppm, CDCl₃): -5,31 (s).

¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,52-7,29 (m, 14 H, Ar-H); 3,17 (s, 1 H, triple enlace)

¹³C{¹H}-RMN (δ ppm, CDCl₃): 138,82 (d, ²J_{P-C} = 12,8 Hz); 136,59 (d, ²J_{P-C} = 10,8 Hz); 133,88 (d, ¹J_{P-C} = 19,8 Hz); 133,42 (d, ¹J_{P-C} = 19,8 Hz); 132,5 (d, ³J_{P-C} = 7,2 Hz); 129,04; 128,69 (d, ³J_{P-C} = 7,2 Hz); 122,34 (C_{cuaternario}); 83,44 (C-triple enlace); 78,30 (H-C-triple enlace).

Síntesis de *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina, Cl₃P=NSiMe₃ (8)

La *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina fue preparada siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.⁴

En un schlenk bajo atmósfera inerte se disuelve la sal LiN(SiMe₃)₂ (23,6 g, 137 mmol) a 0 °C en Et₂O destilado (250 mL). Sobre esta disolución se añade poco a poco PCl₃ (12,0 mL, 137 mmol). La mezcla de reacción se deja agitar a 0 °C durante 15 min, se retira el baño de hielo y se agita 45 min a temperatura ambiente. Se enfría de nuevo el matraz en un baño a 0 °C y se añade poco a poco el SO₂Cl₂ (11,1 mL, 137 mmol) y se mantiene la agitación a 0 °C durante 45min, pasado este tiempo se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción es filtrada bajo atmósfera inerte a través de celita para después eliminar los volátiles bajo presión reducida y controlada, comenzando a 125 mbar hasta alcanzar una presión de 25 mbar, la cual se mantiene durante al menos 30 min para asegurar la ausencia total de disolventes. El crudo de reacción fue purificado mediante destilación a vacío obteniendo la *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina como un líquido transparente.

⁴ Bing Wang, E. R.; Manners, I. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1690-1691.



Rendimiento: 28,298 g (92%)

8

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ ppm): -54,45 (*s*, Cl_3P -)

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,19 (*s*, 9 H, $\text{N-Si}(\text{CH}_3)_3$)

1.2. Síntesis de polímeros

1.2.1. Síntesis de polifosfacenos

1.2.1.1. Síntesis de poli[bis(trifluoroetoxi)]fosfacenos funcionalizados con grupos etilínico, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (PBTEP- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**10a-c**))

Los polímeros de fórmula general poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] (**10**) se prepararon siguiendo la misma metodología. A continuación, se detalla la síntesis para un polímero de 35 unidades repetidas (**10a**).

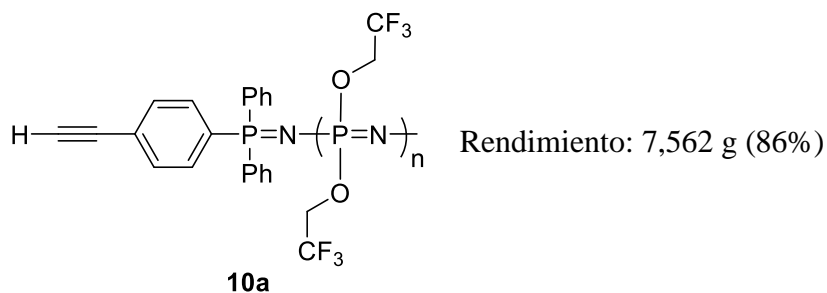
En un Schlenk bajo N_2 , 0,600 g (2,099 mmol, 1 eq.) de (**7**) fueron disueltos en 8 mL CH_2Cl_2 seco. A continuación, se añadieron 0,547 g de C_2Cl_6 (2,309 mmol, 1,1 eq.) al matraz de reacción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche (16 horas). Transcurrido este tiempo, se añade esta disolución a un matraz que contiene 14,148 g (63,014 mmol, 30 eq.) de $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$ (**8**) en 14 mL de CH_2Cl_2 seco bajo N_2 . Se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. El disolvente fue evaporado a vacío.

En otro matraz, se preparó una disolución de $\text{NaOCH}_2\text{CF}_3$ en THF seco. Para ello, se añadieron 3,811 g (151,233 mmol, 72 eq – 2,4 eq respecto a la *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina) de NaH y 88 mL de THF seco. Con un baño de hielo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadieron gota a gota 11,02 mL (60,736 mmol, 84 eq – 2,4 eq respecto a la *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina (**8**)) de HOCH_2CF_3 , la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

Transcurrido este tiempo, se añadió poco a poco la disolución de $\text{NaOCH}_2\text{CF}_3$ en THF al matraz de reacción que contiene el poli(diclorofosfaceno) en sequedad, al cual se le colocó un baño de hielo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para llevar a cabo esta adición. Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche.

El polifosfaceno resultante (**10a**) fue purificado por precipitación de la disolución concentrada desde THF en agua (1000 mL x 2) y hexano (600 mL x 2). El sólido blanco resultante fue secado a vacío.

PBTEP₃₅ (10a) resultante de 35 unidades.



³¹P{¹H}-RMN (Acetona-*d*₆, δ ppm): -7,74 (*s*, CF₃CH₂O)₂P=N-)

¹H-RMN (Acetona-*d*₆, δ ppm): 7,85-7,69 (*m*, aromáticos); 4,56 (*m*, CF₃CH₂O)

¹³C{¹H}-RMN (Acetona-*d*₆, δ ppm): 133,81; 132,67; 132,55; 132,50; 129,37; 123,06 (*q*, ¹J_{C-F} = 277,0 Hz, N=P(OCH₂CF₃)₂); 82,29 (*s*, C-triple enlace); 81,77 (*s*, H-C-triple enlace); 63,22 (*q*, ²J_{C-F} = 37,8 Hz, N=P(OCH₂CF₃)₂).

¹⁹F{¹H}-NMR (Acetona-*d*₆, δ ppm): -76,04

GPC t = 17,933 min; *D* = 1,21; M_n=179646

La síntesis de **10** con n=40 (**10b**) y n=55 (**10c**) se realizó mediante un procedimiento análogo al descrito variando las cantidades de los reactivos. Siendo la relación entre la fosfina tripe enlace (**7**) y la *N*-trimetilsilil-*P,P,P*-triclorofosforanimina (**8**) igual a 1:40 y 1:50 para aquellas longitudes de cadena con n=40 y n=55, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Datos obtenidos mediante GPC y RMN de los polímeros PBTEP sintetizados (**10a-c**)

	Relación Monómero (8) /Iniciador (7)	Grado de polimerización (n) RMN ^[a]	M _n -RMN	M _n -GPC ^[b]	<i>D</i> GPC	% Rend. ^[c]
10a	30	35	8805	179646	1.21	86
10b	40	40	10020	208019	1.23	83
10c	50	55	12450	237731	1.26	83

^[a] Determinado por integración relativa en los espectros de ¹H-RMN de los polímeros aislados (**10a-c**) de la señal de los protones aromáticos frente a la señal del grupo -OCH₂CF₃. ^[b] Empleando como eluyente THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr. ^[c] Rend. = Rendimiento del polímero aislado.

1.2.1.2. Síntesis de *R*-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno funcionalizado con un grupo etilínico, -C≡C-H (PBNP-C≡C-H (11d))

En un matraz de dos bocas de 25 mL bajo N₂ se disuelven 0,250 g (0,873 mmol, 1 eq) de (7) en 2 mL de DCM seco, en otro matraz de dos bocas y bajo N₂ se disuelven 0,207 g (0,873 mmol, 1 eq) de C₂Cl₆ en 1 mL de DCM seco y se le coloca en un baño de hielo.

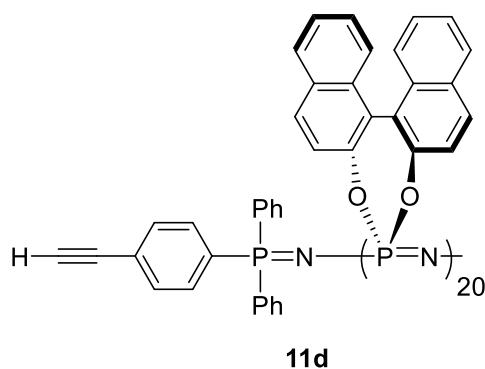
Añadir gota a gota la disolución de 7 sobre la disolución de C₂Cl₆. Dejar el baño de hielo durante 15 minutos y retirar. Agitar 3 horas a temperatura ambiente.

Transcurrido este tiempo, se añaden 3,92 g (17,465 mmol, 20 eq) de Cl₃P=NSiMe₃ al matraz de reacción, se agitan a temperatura ambiente durante 20 horas y se lleva a sequedad.

Una vez finalizada la polimerización, se disuelve el polidiclorofosfaceno en 10 mL de THF seco y se transvasa a un young, al cual se le añaden otros 340 mL de THF seco, 10,00 g (34,920 mmol, 40 eq – 2 eq respecto a (8)) de (*R*)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) y 22,754 g (69,840 mmol, 80 eq – 4 eq respecto a (8)) de carbonato de cesio. Cerrar el young y calentar a reflujo (80 °C) durante 16 horas.

Concentrar, precipitar en agua (1000 mL x 2), 2-propanol (800 mL x 2) y hexano (400 mL x 1). Sequedad.

PBNP₂₀ (11d) resultante 20 unidades



Rendimiento: 5,546 g (89%)

³¹P{¹H}-RMN (CDCl₃, δ ppm): -2,67

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm): 8,56-5,63 (*m*, aromáticos)

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ ppm): 147,70 (C que unen un naftol con otro); 132,28-121,61 (*m*, aromáticos)

GPC t= 24,960 min; *D* = 1,07; Mn= 3464

1.2.2. Síntesis de polioxazolinas

Síntesis de poli(2-etil-2-oxazolina) funcionalizada en uno de sus extremos con un grupo azida (PEtOx-N₃, 12a-e)

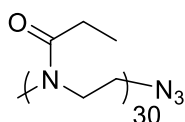
Los polímeros de fórmula general poli(2-etil-2-oxazolina) se prepararon siguiendo la misma metodología. A continuación, se detalla la síntesis para un polímero de 30 unidades repetidas (**12b**).

En un young bajo N₂, a una disolución de 12 mL (118,874 mmol, 30 eq) de 2-etil-2-oxazolina destilada en 18 mL de acetonitrilo seco se le añaden 448 μL (3,962 mmol, 1 eq) de triflato de metilo. La mezcla se calienta en baño de aceite durante 12 horas a 70 °C.

Transcurrido este tiempo, se añaden 1,288 g (19,123 mmol, 5 eq) de azida de sodio y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas.

Filtrar la suspensión (al aire) para eliminar el exceso de NaN₃. Concentrar en el rotavapor y precipitar en éter dietílico (600x2). Sólido secado en el rotavapor y a vacío.

PEtOx₃₀ (**12b**) resultante de 30 unidades



12b

Rendimiento: 2,939 (97%)

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) = 3,44 (*m*, NCH₂CH₂); 3,01 (*s*, CH₃ extremo final); 2,33 (*m*, CH₂CH₃); 1.10 (*m*, CH₂CH₃)

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, δ ppm): 174,30 (*m*, amida); 45,34 (*m*, NCH₂CH₂); 25,94 (*m*, CH₂CH₃); 9,36 (*m*, CH₂CH₃)

GPC t=20,233; *D* = 1,09; Mn= 57480

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 2979,5 y 2941,0 (-N-CH₂-CH₂-N-); 2102,2 (-N₃); 1648,9 (carbonilo amida).

La síntesis de **12** con n=20 (**12a**), 50 (**12c**), 100 (**12d**) y 200 (**12e**) se realizó mediante un procedimiento análogo al descrito variando las cantidades de los reactivos. Siendo la

relación entre la triflato de metilo y la 2-etil-oxazolina 1:20, 1:50, 1:100 y 1:200 para $n=20, 50, 100$ y 200 , respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Datos obtenidos mediante GPC y RMN de los polímeros PEtOx sintetizados (**12a-e**)

	n RMN ^[a]	M_n -RMN	M_n -GPC ^[b]	n GPC	\bar{D} -GPC	% Rend. ^[c]
12a	20	2037	43380	438	1,16	97
12b	30	3027	57480	580	1,09	95
12c	50	5007	77072	778	1,07	96
12d	100	9957	168208	1698	1,07	94
12e	200	19857	261461	2640	1,08	95

^[a] Calculado en los espectros de ^1H -RMN por integración relativa de las señales de los protones del grupo final metilo ($\delta = 3,01$ ppm) y los protones de los grupos $-\text{CH}_3$ de la cadena lateral ($\delta = 1,10$ ppm). ^[b] Las muestras fueron estudiadas utilizando THF con un 1 % de $n\text{Bu}_4\text{NBr}$. ^[c] Rend. = Rendimiento del polímero aislado.

1.3. Síntesis de copolímeros de bloque de fórmula general polifosfaceno-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina) (PP-*b*-PEtOx) mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) catalizada por cobre

1.3.1 Síntesis del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_{*n*}-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_{*m*}, PBTEP-*b*-PEtOx, (**13a-e**)

Los copolímeros de fórmula general poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_{*n*}-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_{*m*} (**13**) se prepararon siguiendo la misma metodología. A continuación, se detalla la síntesis para el copolímero que cuenta con una relación de bloques poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]₃₅-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₃₀ (**13a**).

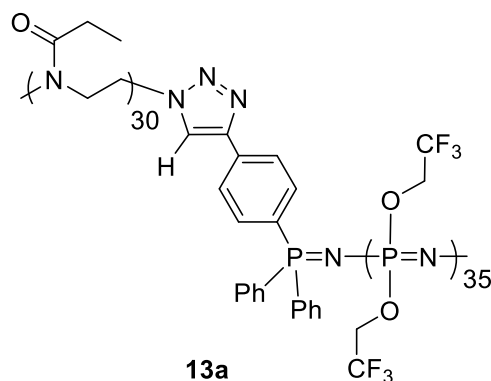
Se añaden a un young de reacción bajo atmósfera inerte 3,0 g (0,371 mmol, 1 eq) de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]₃₅ (**10a**), 1,304 g (0,371 mmol, 1 eq) de poli(2-etil-2-oxazolina)₃₀ (**12b**), y 0,023 g (0,130 mmol, 0,35 eq) de PMDETA, todo ello se disuelve en 18 mL de THF seco. La mezcla se desoxigena borboteando N_2 durante 20 min.

Por otro lado, se desoxigenan en un vial 0,018 g (0,130 mmol, 0,35 eq) de CuBr en 9 mL de THF seco borboteando N_2 durante 15 min. Añadir la disolución de CuBr al young de reacción. Cerrar y calentar a 60 °C durante 7 días.

Diluir (al aire) hasta 250 mL de THF seco y añadir 2g de resina Dowex agitar 3 horas a r.t. hasta desaparición de color verde (de verde amarillento pasa a amarillo clarito). Filtrar en placa y concentrar en el rotavapor.

Precipitar en agua (600 mL x 2) y en éter (600 mL x 2). Llevar a sequedad. Disolver en 50 mL agua destilada y dializar 3 días. Sequedad.

PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₃₀ (13a)



Rendimiento: 3,572 g (83%)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (Acetona- d_6 , δ ppm) = -7,28 (*m*, $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}=\text{N}$ -)

^1H -NMR (Acetona- d_6 , δ ppm) = 8,65 (*sa*, *CH* triazol, 1H); 8,16 (*d*, *CHAr*-triazol, 2H); 7,89-7,69 (*m*, aromáticos); 4,57 (*m*, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,51 (*m*, NCH_2CH_2); 2,42 (*m*, CH_2CH_3); 1,05 (*m*, CH_2CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (Acetona- d_6 , δ ppm): 173,42 (amida); 145,37 (C-cuaternario formado en el triazol); 133,70; 133,14; 132,50; 129,32 (aromáticos); 125,80 (C-H formado en el triazol); 123,05 (*q*, $^1J_{\text{C-F}} = 276,7$ Hz, $\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$); 63,22 (*q*, $^2J_{\text{C-F}} = 37,7$ Hz, $\text{N}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$); 46,08 (*m*, NCH_2CH_2); 25,39 (*m*, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 9,95 (*m*, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$)

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (Acetona- d_6 , δ ppm): -76,05

GPC $t=17.003$; $D = 1.13$, $M_n = 244703$

La síntesis de los copolímeros de fórmula general poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_n-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_m con las siguientes relaciones de bloques: PBTEP₃₅-PEtOx₁₀₀ (**13b**); PBTEP₃₅-PEtOx₂₀₀ (**13c**); PBTEP₄₀-PEtOx₂₀ (**13d**) y PBTEP₁₀₀-PEtOx₂₀₀ (**13e**) se llevó a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito (Tabla 3).

Tabla 3. Relación de bloques que conforman los copolímeros PBTEP-*b*-PEtOx sintetizados (**13a-e**) así como los datos obtenidos mediante GPC para cada uno de ellos.

	Relación Bloques n/m (PTFEP) <i>n</i> - <i>b</i> -(PEtOX) <i>m</i> RMN (valor teórico) ^[a]	<i>M_n</i> -GPC ^[b]	<i>M_n</i> -RMN ^[c]	<i>D</i> -GPC	% Rend.
13a	PBTEP ₃₆ -PEtOx ₃₁	244703	11824	1,13	83
13b	PBTEP ₄₂ -PEtOx ₉₂	299295	18763	1,10	81
13c	PBTEP ₃₇ -PEtOx ₂₁₂	343805	28674	1,18	75
13d	PBTEP ₄₅ -PEtOx ₂₄	245951	12048	1,31	83
13e	PBTEP ₄₅ -PEtOx ₁₈₂	394704	32322	1,13	79

^[a] Relación de bloques obtenido por integración relativa de las señales de -CH₂CH₂- ($\delta = 3,52$ ppm, 4H) del esqueleto de la poli(2-etil-2-oxazolina) (**12**) y -OCH₂CF₃ ($\delta = 4,56$ ppm, 4H) del polifosfaceno (**10**) en los espectros de ¹H-RMN realizados en acetona-*d*₆. ^[b] Las muestras fueron estudiadas utilizando THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr.

1.3.2. Síntesis del copolímero de bloque *R*-poli(2,2'-dioxi-1,1'-binaftilo)fosfaceno]*n*-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)*m*, *R*-PBNP-*b*-PEtOx, (**14a-c**)

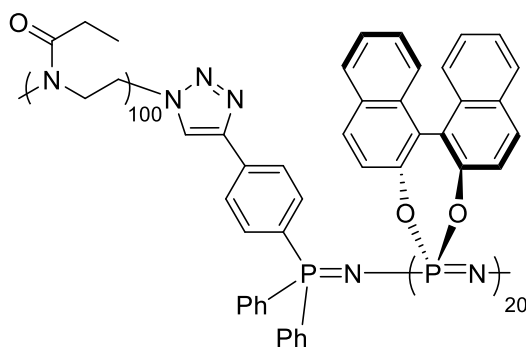
Los copolímeros de fórmula general poli[(*R*-binol)fosfaceno]*n*-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)*m* (**14**) se prepararon siguiendo la misma metodología. A continuación, se detalla la síntesis para el copolímero que cuenta con una relación de bloques poli[(*R*-binol)fosfaceno]₂₀-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₁₀₀ (**14b**).

Se añaden a un young de reacción bajo atmósfera inerte 0.400 g (0.0582 mmol, 1 eq) del polímero PBNP (**11d**) 0,638 g (0,0640 mmol, 1,1 eq) del polímero PEtOx (**12d**), y 0,004 g (0,020 mmol, 0,35 eq) de PMDETA, todo ello se disuelve en 7 mL de THF seco. La mezcla se desoxigena borboteando N₂ durante 20 min.

Por otro lado, se desoxigenan en un vial 0,003 g (0,020 mmol, 0,35 eq) de CuBr en 2 mL de THF seco borboteando N₂ durante 15 min. Añadir la disolución de CuBr al young de reacción. Cerrar y calentar a 60 °C durante 5 días.

Diluir (al aire) hasta 350 mL de THF seco y añadir 2g de resina Dowex agitar 3 horas a r.t. hasta desaparición de color verde (de verde amarillento pasa a amarillo clarito). Filtrar en placa y concentrar en el rotavapor.

Precipitar éter (600 mL x 2). Llevar a sequedad. Disolver en 25 mL agua destilada y dializar 3 días. Sequedad.

PBNP₂₀-*b*-PEtOx₁₀₀ (14b)

Rendimiento: 0,843 g (86%)

14b³¹P{¹H}-NMR (CDCl₃, δ ppm) = 0,04¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) = 7,33 (*m*, aromáticos); 3,47 (*m*, NCH₂CH₂); 3,04 (*s*, CH₃ extremo final); 2,36 (*m*, CH₂CH₃); 1,14 (*m*, CH₂CH₃)¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, δ ppm): 174,31 (*m*, amida); 147,61 (C que unen un binaftol con otro); 131,95-121,59 (*m*, aromáticos); 47,04 (*m*, NCH₂CH₂); 26,00 (*m*, CH₂CH₃); 9,41 (*m*, CH₂CH₃).GPC: t=17,217, *D* = 1,07, Mn= 205414.

La síntesis de los copolímeros de fórmula general poli[(*R*-binol)fosfaceno]_{*n*}-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_{*m*} con relaciones de bloques PBNP₂₀-PEtOx₅₀ (**14a**) y PBNP₂₀-PEtOx₁₀₀ (**14c**) se llevaron a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito (Tabla 4).

Tabla 4. Relación de bloques que conforman los copolímeros PBTEP-*b*-PEtOx sintetizados (**14a-c**) así como los datos obtenidos mediante GPC para cada uno de ellos.

	Relación Bloques n/m (PBNP) _{<i>n</i>} - <i>b</i> -(PEtOx) _{<i>m</i>} RMN (valor teórico) ^[a]	<i>M_n</i> -GPC ^[b]	<i>D</i> -GPC	% Rend. ^[c]	[α] _D ²⁰ (c = 1) CHCl ₃
14a	PBNP ₂₀ -PEtOx ₅₀	123293	1,11	89	-84
14b	PBNP ₂₀ -PEtOx ₁₀₀	205414	1,07	86	-45
14c	PBNP ₂₀ -PEtOx ₂₀₀	305008	1,07	84	-42

^[a] Relación de bloques obtenido por integración relativa de las señales de -CH₂CH₂- (δ = 3,52 ppm, 4H) del esqueleto de la poli(2-etil-2-oxazolina) (**12d**) y la señal de protones aromáticos del grupo -O₂C₂₀H₁₂ (δ = 7,26 ppm, 12H) del polifosfaceno (**11d**) en los espectros de ¹H-RMN realizados en CDCl₃. ^[b] Las muestras fueron estudiadas utilizando THF con un 1 % de ⁿBu₄NBr. ^[c] Rend.= Rendimiento del copolímero aislado.

Parte Experimental
Capítulo 2

2. Estudios de auto-organización de los copolímeros 13a-e y 14a-c

Condiciones de los reactivos y disolventes empleados

Preparación de las muestras:

Todas las disoluciones fueron preparadas en viales, bajo condiciones atmosféricas y empleando agitación magnética. Las disoluciones fueron conservadas en viales sellados para evitar variaciones en las concentraciones de las muestras por evaporación de los disolventes, manteniendo una temperatura de 25 °C y ausencia de luz.

En aquellas muestras en las que se encuentran implicados dos disolventes (THF/Agua o Acetona/Agua) la preparación de las disoluciones tiene lugar de la siguiente manera: i) se disuelve la cantidad especificada del copolímero que corresponda para cada caso en el disolvente no selectivo de la mezcla, es decir THF o acetona dependiendo la muestra, ii) se procede a la disolución completa del copolímero en el disolvente (THF o acetona) con agitación magnética y, iii) se añade también con agitación magnética lenta, y muy lentamente, la cantidad requerida del disolvente selectivo a uno de los bloques, es decir, el agua.

Disolventes:

- i) El THF empleado fue previamente destilado en presencia de Na/Benzofenona y guardado bajo N₂ (g). Previo a su utilización la dosis necesaria de THF fue microfiltrada empleando filtros Millipore de 45 µm de poro.
- ii) El agua utilizada para el estudio de las nanoforlogías es de calidad ultrapura Milli-Q y fue microfiltrada previo a su uso empleando filtros Millipore de 45 µm de poro.
- iii) Acetona (Merck, calidad *TECHNICAL*) fue microfiltrada previo a su uso empleando filtros Millipore de 45 µm de poro.

Tintados:

- i) Acetato de uranilo (AcUr)

Es un tintado en negativo que provoca un aumento de contraste entre el fondo y las partículas de interés, debido a la menor densidad electrónica que presenta la muestra. Las

nanoestructuras creadas por los copolímeros de estudio se muestran como áreas claras en las fotografías debido a su bajo poder de dispersión de electrones en contraste con la superficie de la *grid* donde se encuentran depositadas que si presentan un mayor poder dispersión de los e- generando áreas más oscuras en las micrografías.

El acetato de uranilo, tintado más aplicado, consta de una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo en agua. Ha de ser conservado a 5 °C, en ausencia completa de luz. Previo a su utilización, el acetato de uranilo es microfiltrado con filtros Millipore de 45 µm de poro. La deposición del tintado sobre la *grid* ha de llevarse a cabo también en ausencia completa de luz, así como la conservación posterior de la misma. La gota de disolución de acetato de uranilo es depositada sobre la *grid*, la cual se encuentra sujeta en una pinza en posición paralela a la superficie de trabajo, durante el tiempo especificado para cada caso. Transcurrido este tiempo, el exceso de tintado es retirado cuidadosamente ayudándose de papel de filtro.

ii) Tetraóxido de rutenio (RuO₄)

El RuO₄ es un tintado selectivo para dobles enlaces aromáticos, que se observarán como zonas oscuras en las fotografías.

La preparación de los vapores de RuO₄ se llevó a cabo de la siguiente manera; i) se colocan 20 mg de RuCl₃ en un vial sobre los que se añaden 1 mL de una disolución de NaClO en agua al 10%, ii) se mantiene la *grid* en dicha atmósfera el tiempo especificado para cada caso, iii) transcurrido el tiempo necesario se retira la *grid* y se deja al aire al menos 24 horas antes de su estudio. El RuO₄ en exceso se destruye mediante la adición de una disolución acuosa de NaHSO₃ al 40%

Deposición de muestra sobre las *grids*:

Dentro de las columnas de “Deposición” referidas al modo de deposición de las muestras sobre las *grids* se encuentran las siguientes abreviaturas:

i) *Depositada*

La gota de muestra es depositada sobre la *grid*, la cual se encuentra sujeta en una pinza en posición paralela a la superficie de trabajo, durante 2 minutos. Transcurrido este tiempo, el exceso de gota es retirado cuidadosamente ayudándose de papel de filtro. La

grid se conserva al menos 12 horas sobre un papel de filtro, a temperatura ambiente y protegida de la luz y la contaminación atmosférica antes de su estudio.

ii) *Sumergida (Deep-coating)*

La *grid*, sujeta por su borde en una pinza, es sumergida en posición perpendicular a la disolución. Se mantiene la *grid* en el interior de la disolución durante 30 segundos y se retirada cuidadosamente manteniendo la posición perpendicular. La *grid* se conserva al menos 12 horas sobre un papel de filtro, a temperatura ambiente y protegida de la luz y la contaminación atmosférica antes de su estudio.

iii) *Tirada (Dropcasting)*

La gota es “tirada” sobre la *grid* que se encuentra sobre papel de filtro, el cual absorberá el exceso de disolución. La *grid* se conserva al menos 12 horas sobre un papel de filtro, a temperatura ambiente y protegida de la luz y la contaminación atmosférica antes de su estudio.

iv) *Raspada*

Se coloca una gota de la muestra de estudio sobre Parafilm manteniendo la curvatura de la misma y evitando que esta se desparrame. Con la *grid*, sujeta en una pinza por su borde, se raspa la superficie de la gota cuidadosamente. El exceso de disolución sobre la *grid* se retira con ayuda de papel de filtro.

2.1. Estudio de auto-organización de los CBPs de fórmula general poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_n-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_n, PBTEP_n-*b*-PEtOx_m (13)

2.1.1. Estudio de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]₃₅-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₃₀, PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₃₀ (13a)

2.1.1.1. Estudio de auto-organización del copolímero 13a en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₃₀ (13a) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 5.

Tabla 5. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₃₀ (13a) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	-
2	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	RuO ₄ - 30min
3	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	-
4	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	RuO ₄ - 30min
5	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	AcUr – 2 min
6 ^{[b]*}	10	10	1	12h (+4d)	<i>Depositada</i>	AcUr – 2 min
7 ^{[c]*}	10	10	1	12h (+6d)	<i>Depositada</i>	AcUr – 2 min
8 ^{[d]*}	10	10	1	12h (+8d)	<i>Depositada</i>	AcUr – 2 min

*Transcurridas las 12 h de reposo de la disolución del copolímero 13a; ^[a] entrada 6 se introduce la grid en la estufa de vacío a 80 °C durante 4 días, ^[b] entrada 7 se introduce la grid en la estufa de vacío a 110 °C durante 6 días, ^[c] entrada 8 se introduce la grid en la estufa de vacío a 125 °C durante 8 días.

2.1.1.2. Estudio de auto-organización del copolímero 13a en Acetona

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₃₀ (13a) en acetona se encuentran recogidas en la Tabla 6.

Tabla 6. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en acetona

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	-
2	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	RuO ₄ - 30min
3	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	RuO ₄ - 1h
4	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	AcUr - 2 min
5	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	AcUr - 2 min
6	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	AcUr - 3 min
7	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	AcUr - 4 min
8	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	Mo - 1 min
9	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	Mo - 2min
10	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	Mo - 3 min

2.1.1.3. Estudio de auto-organización del copolímero 13a en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 7. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 7. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	24h	<i>Depositada</i>	2 min
2	[1/1]	6,5	13	1	1	24h	<i>Depositada</i>	2 min
3	[1/2]	6,7	10	0,5	1	24h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.1.4. Estudio de auto-organización del copolímero 13a en mezclas de disolventes Acetona/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en la mezcla Acetona/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 8. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques.

Tabla 8. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en Acetona/Agua.

	Acetona/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	24h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.1.5. Estudio de auto-organización del copolímero 13a en Agua

Las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en Agua se encuentran recogidas en la Tabla 9.

Debido a la naturaleza anfifílica que presenta el copolímero de bloques PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) así como la relación de los bloques dentro del mismo, la preparación de las disoluciones de **13a** en Agua se llevó a cabo de la siguiente manera: i) disolución del copolímero **13a** (5 mg, para todos los casos) en la mínima cantidad requerida de THF, ii) añadir el volumen necesario de agua (1mL, para todos los casos) y iii) Rota-evaporación de la disolución para eliminar muy lentamente la cantidad de THF añadida.

Tabla 9. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₃₀ (**13a**) en Agua

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	2 min
2	10	10	1	12h	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min
3	5	5	1	12h	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min
4 ^[c]	5	-	-	12h +3 d	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min
5 ^[d]	5	-	-	4 d + 3 d	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min
6 ^[e]	5	-	-	10d +3d	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo. ^[b] La deposición de la gota sobre la *grid* se realiza durante un tiempo de 3 minutos antes de retirar el exceso. ^[c] Se toman 250µL de la disolución de la entrada 3 con un tiempo de 12h y se le añaden 250 µL de agua milliQ, disminuyendo así la concentración de [CBP] hasta 5 mg/mL, se deja reposar 3 días antes de su medición. ^[d] Se toman 250µL de la disolución de la entrada 3 con un tiempo de 4 días y se le añaden 250 µL de agua milliQ, disminuyendo así la concentración de [CBP] hasta 5 mg/mL, se deja reposar 3 días antes de su medición. ^[e] Se toman 250µL de la disolución de la entrada 3 con un tiempo de 10 días y se le añaden 250 µL de agua milliQ, disminuyendo así la concentración de [CBP] hasta 5 mg/mL, se deja reposar 3 días antes de su medición.

2.1.2. Estudio de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]₃₅-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₁₀₀, PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₁₀₀ (13b)

2.1.2.1. Estudio de auto-organización del copolímero 13b en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₁₀₀ (13b) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 10.

Tabla 10. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₁₀₀ (13b) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12 h	<i>Depositada</i>	2 min
2	5	5	1	12 h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.2.2. Estudio de auto-organización del copolímero 13b en Acetona

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₁₀₀ (13b) en Acetona se encuentran recogidas en la Tabla 11.

Tabla 11. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₁₀₀ (13b) en Acetona

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12 h	<i>Depositada</i>	3 min
2	10	10	1	12 h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.2.3. Estudio de auto-organización del copolímero 13b en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP₃₅-*b*-PEtOx₁₀₀ (13b) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 12. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 12. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₁₀₀ (**13b**) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	24h	<i>Depositada</i>	2 min
2	[2/1]	6,7	10	1	0,5	16 días	<i>Depositada</i>	2 min
3	[2/1]	6,7	10	1	0,5	1 mes	<i>Depositada</i>	2 min
4	[1/1]	6,5	13	1	1	24h	<i>Depositada</i>	2 min
5	[1/1]	6,7	6	0,45	0,45	24h	<i>Depositada</i>	2 min
6	[1/1]	5	10	1	1	24h	<i>Depositada</i>	2 min
7	[1/1]	5	10	1	1	16 días	<i>Depositada</i>	2 min
8	[1/1]	5	10	1	1	1 mes	<i>Depositada</i>	2 min
9	[1/2]	6,7	10	0,5	1	24h	<i>Depositada</i>	2 min
10	[1/2]	6,7	10	0,5	1	1 mes	<i>Depositada</i>	2 min
11	[1/2]	3,3	10	1	2	24h	<i>Depositada</i>	2 min
12	[1/2]	3,3	10	1	2	1 mes	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.2.4. Estudio de auto-organización del copolímero **13b** en mezclas de disolventes Acetona/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₁₀₀ (**13b**) en la mezcla Acetona/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 13. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques.

Tabla 13. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₁₀₀ (**13b**) en Acetona/Agua.

	Acetona/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	24h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.2.5. Estudio de auto-organización del copolímero **13b** en Agua

Las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₁₀₀ (**13b**) en Agua se encuentran recogidas en la Tabla 14.

Debido a la longitud de bloque de poli(2-etil-2-oxazolina) dentro del copolímero, PBTEP_{35-b}-PEtOx₁₀₀, la disolución de **13b** se pudo llevar a cabo directamente en agua.

Tabla 14. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₁₀₀ (**13b**) en Agua

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	2 min
2	10	10	1	12h	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo. ^[b] La deposición de la gota sobre la *grid* se realiza durante un tiempo de 3 minutos antes de retirar el exceso.

2.1.3. Estudio de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_{35-b}-poli(2-etil-2-oxazolina)₂₀₀, PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**)

2.1.3.1. Estudio de auto-organización del copolímero 13c en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 15.

Tabla 15. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12 h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.3.2. Estudio de auto-organización del copolímero 13c en Acetona

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13d**) en Acetona se encuentran recogidas en la Tabla 16.

Tabla 16. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13d**) en Acetona

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12 h	<i>Depositada</i>	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.4.3. Estudio de auto-organización del copolímero 13c en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 17. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 17. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	24h	Depositada	2 min
2	[2/1]	6,7	10	1	0,5	1 mes	Depositada	2 min
3	[1/1]	6,5	13	1	1	24h	Depositada	2 min
4	[1/1]	6,5	13	1	1	1 mes	Depositada	2 min
5	[1/2]	4,3	13	1	1+1 ^[b]	24h	Depositada	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo. ^[b] Se toma la disolución de la entrada 4 y se le añade 1 mL más de agua, alcanzando así una relación THF/Agua igual a [1/2] y una concentración de **13c** en la disolución de 4,3 mg/mL.

2.1.3.4. Estudio de auto-organización del copolímero 13c en mezclas de disolventes Acetona/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en la mezcla Acetona/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 18. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques.

Tabla 18. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en Acetona/Agua.

	Acetona/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	24h	Depositada	2 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.1.3.5. Estudio de auto-organización del copolímero 13c en Agua

Las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en Agua se encuentran recogidas en la Tabla 19.

Debido a la longitud de bloque de poli(2-etil-2-oxazolina) dentro del copolímero, PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀, la disolución de **13c** se pudo llevar a cabo directamente en agua.

Tabla 19. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{35-b}-PEtOx₂₀₀ (**13c**) en Agua

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	2 min
2	10	10	1	12h	<i>Depositada</i> ^[b]	2 min

^[a]Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo. ^[b] La deposición de la gota sobre la *grid* se realiza durante un tiempo de 3 minutos antes de retirar el exceso.

2.1.4. Estudio de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_{40-b}-poli(2-etil-2-oxazolina)₂₀, PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**)

2.1.4.1. Estudio de auto-organización del copolímero 13a en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 20.

Tabla 20. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización del CBP PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	0	<i>Depositada</i>	1 min
2	10	10	1	3 días	<i>Depositada</i>	1 min
3	10	10	1	7 días	<i>Depositada</i>	3 min
4	10	10	1	11 días	<i>Depositada</i>	3 min
5	10	10	1	12 días	<i>Sumergida</i>	3 min

^[a]Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo

2.1.4.2. Estudio de auto-organización del copolímero 13d en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP₄₀-*b*-PEtOx₂₀ (**13d**) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 21. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 21. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de CBP PBTEP₄₀-*b*-PEtOx₂₀ (**13d**) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^{[a]*}
1	[1/1]	5	10	1	1	24h	Depositada	3 min
2	[1/1]	5	10	1	1	5 días	Depositada	3 min
3	[1/1]	5	10	1	1	6 días	Depositada	3 min
4	[1/1]	5	10	1	1	6 días	Raspada	3 min
5	[1/1]	5	10	1	1	18 días	Depositada	3 min
6	[1/1]	5	10	1	1	18 días	Raspada	3 min
7	[1/1]	5	10	1	1	24h	Depositada	1 min
8	[1/1]	5	10	1	1	24h	Depositada	1 min ^[b]
9	[1/1]	2	8	2	2	12h	Depositada	1 min
10	[1/1]	1	10	5	5	12h	Depositada	1 min
11	[1/1]	0,5	8	8	8	12h	Depositada	1 min
12	[1/1]	5	10	1	1	0	Depositada	1 min
13	[1/1]	5	10	1	1	12h	Depositada	1 min
14	[1/1]	5	10	1	1	3 días	Depositada	1 min
15	[1/1]	5	10	1	1	12 días	Depositada	1 min
16	[1/1]	5	10	1	1	0	Depositada	2 min
17	[1/1]	5	10	1	1	12h	Depositada	2 min
18	[1/1]	5	10	1	1	12h	Depositada	2 min ^[c]
19	[1/1]	5	10	1	1	12h	Depositada	2 min ^[d]
20	[1/4]	2	10	1	4	16 días	Depositada	-
21 ^[e]	[1/4]	0,4	6	3	12	12h	Depositada	10h ^[f]
22 ^[e]	[1/4]	0,4	6	3	12	12h	Depositada	15 s
23	[1/6]	0,28	-	-	+6 ^[g]	12h	Depositada	-
24 ^[h]	[1/6]	0,28	-	-	-	12h	Depositada	-
25 ^[i]	[1/1]	5	10	1	1	12h	Depositada	-
26 ^[j]	[1/1]	5	10	1	1	12h	Depositada	-

^[a]Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo *salvo que se especifique lo contrario. ^[b] el tintado empleado es RuO₄. ^[c] el tintado empleado es acetato de plata. ^[d] el tintado empleado es citrato de plomo. ^[e] la *grid*, previo a uso, fue tratada con plasma de oxígeno. ^[f] El tintado de la muestra con acetato de uranilo no tiene lugar sobre la *grid* sino que se realiza una incubación durante 10 horas de 250 μL de muestra con 50 μL de acetato de uranilo, en ausencia de luz y a temperatura ambiente. ^[g] se parte de la disolución de la entrada 22, a la cual se le añaden 6 mL de agua, aumentando así la relación de disolventes THF/Agua hasta 1/6 y disminuyendo la concentración hasta 0,28 mg/mL. ^[h] la disolución de la entrada 23, es microfiltrada con un filtro Millipore de 45 μm previamente a su deposición sobre la *grid*. ^[i] se incuban 500 μL de disolución con 5 μL de HBF₄. ^[j] A la disolución incubada de la entrada 25 se le añade 5 μL Et₃N.

2.1.4.3. Estudio de auto-organización del copolímero 13d en Agua

Las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**) en Agua se encuentran recogidas en la Tabla 22.

Debido a la naturaleza anfifílica que presenta el copolímero de bloques PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**) así como la relación de los bloques dentro del mismo, la preparación de las disoluciones de **13d** en Agua se llevó a cabo de la siguiente manera: i) disolución del copolímero 13a (5 mg, para todos los casos) en la mínima cantidad requerida de THF, ii) añadir el volumen necesario de agua (1mL, para todos los casos) y iii) Diálisis en agua durante 14 días utilizando un tubo de diálisis de tamaño Mn = 8000, para eliminar muy lentamente la cantidad de THF añadida.

Tabla 22. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**) en Agua

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tintado
1	5	5	1	14 días	<i>Depositada</i>	AcUr
2	5	5	1	14 días	<i>Depositada</i>	AcPlata
3	5	5	1	14 días	<i>Depositada</i>	Cit.Plomo

2.1.1.4. Estudio de auto-organización del copolímero 13d en mezclas de disolventes THF/Agua en presencia de nanopartículas de oro (AuNPs) funcionalizadas con docecilamina (DDA)

Descripción del método de preparación de las muestras del copolímero **13d** en presencia de nanopartículas de oro funcionalizadas con dodecilamina (AuNP-DDA) para su estudio de auto-organización:

- Preparación de nanopartículas de oro estabilizadas con citrato:

Se prepara un matraz una disolución de H₂AuCl₄·3H₂O (0.025 mmol) y citrato trisódico dihidratado (0.028 mmol) en 100 mL de agua Milli-Q. Por otro lado, se prepara una disolución de NaBH₄ (0.30 mmol) en 3 mL de agua Milli-Q, y se añade rápidamente y con agitación magnética la disolución de NaBH₄ en el matraz de reacción. Agitar a temperatura ambiente durante 150 minutos.

Todas las disoluciones analizadas se prepararon con la misma concentración, 5 mg/mL, y la misma relación de disolventes, THF/Agua = [1/1]. La deposición de las muestras sobre las *grids* fue a través de un proceso de *Dropcasting* (gota tirada).

Las AuNPs utilizadas en los estudios de auto-organización fueron funcionalizadas previamente a su utilización con dodecilamina (DDA) empleando para ello diferentes relaciones [AuNP/DDA]:

i) Relación [1:3]

En un vial se añaden se añaden 2 mL de una disolución transparente de dodecilamina (0,3 mg) en cloroformo (fase orgánica en la parte inferior) y cuidadosamente, para crear dos fases, se añaden 2 mL de la disolución acuosa de color granate que contiene las AuNPs (0,1 mg) (fase acuosa en la parte superior). Agitar vigorosamente durante 1 minuto y parar la agitación. Tras la agitación se observa un intercambio de color de las fases. Adquiriendo la fase orgánica (inferior) un color rojizo debido a la funcionalización de las AuNPs con dodecilamina que tiene lugar en cloroformo. Por otro lado, la disolución acuosa pierde su coloración (Figura 1). Se decanta la fase orgánica que contiene las nanopartículas funcionalizadas, AuNPs-DDA, y se lleva a sequedad, obteniendo las nanopartículas sólidas.

Añadir 1 mL de THF microfiltrado al matraz que contiene las AuNPs-DDA y a continuación 10 mg del copolímero **13d**, agitar hasta completa disolución. Por último, se añade 1 mL de agua miliQ y la mezcla se agita hasta lograr la homogeneidad del medio.

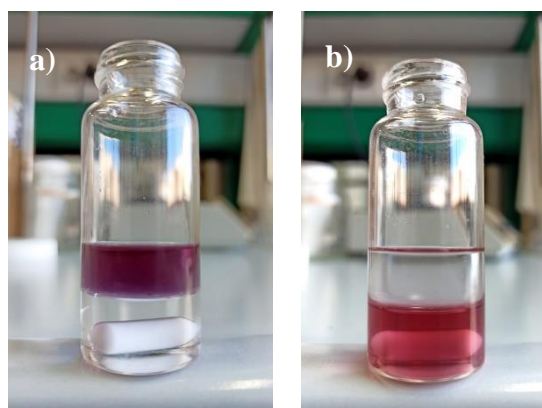


Figura 1. a) Fase orgánica (inferior) de cloroformo con dodecilamina y fase acuosa rojiza (superior) que contiene nanopartículas de oro, b) tras 1 minuto de agitación magnética, la fase

orgánica rojiza (inferior) de cloroformo que contiene AuNP funcionalizadas con DDA y fase acuosa incolora (superior).

ii) Relación [1/1,5]

El procedimiento experimental para esta relación [AuNPs/DDA] sigue las mismas pautas que las descritas en el apartado anterior.

Las cantidades empleadas en la relación [AuNPs/DDA] = [1,0/1,5] son las siguientes:

En un vial se añaden se añade 1 mL de una disolución transparente de dodecilamina (0,15 mg) en cloroformo (fase orgánica en la parte inferior) y cuidadosamente, para crear dos fases, se añaden 2 mL de la disolución acuosa de color granate que contiene las AuNPs (0,1 mg) (fase acuosa en la parte superior). Agitar vigorosamente durante 1 minuto y parar la agitación. Tras la agitación se observa un intercambio de color de las fases. Adquiriendo la fase orgánica (inferior) un color rojizo debido a la funcionalización de las AuNPs con dodecilamina que tiene lugar en cloroformo. Por otro lado, la disolución acuosa pierde su coloración. Se decanta la fase orgánica que contiene las nanopartículas funcionalizadas, AuNPs-DDA, y se lleva a sequedad, obteniendo las nanopartículas sólidas.

Añadir 0,5 mL de THF microfiltrado al matraz que contiene las AuNPs-DDA y a continuación 5 mg del copolímero **13d**, agitar hasta completa disolución. Por último, se añaden 0,5 mL de agua miliQ y la mezcla se agita hasta lograr la homogeneidad del medio.

iii) Relación [1/0,75]

Las cantidades empleadas en la relación [AuNPs/DDA] = [1/0,75] son las siguientes:

En un vial se añaden se añaden 0,5 mL de una disolución transparente de dodecilamina (0,075 mg) en cloroformo (fase orgánica en la parte inferior) y cuidadosamente, para crear dos fases, se añaden 2 mL de la disolución acuosa de color granate que contiene las AuNPs (0,1 mg) (fase acuosa en la parte superior). Agitar vigorosamente durante 1 minuto y parar la agitación. Tras la agitación se observa un intercambio de color de las fases. Adquiriendo la fase orgánica (inferior) un color rojizo

debido a la funcionalización de las AuNPs con dodecilamina que tiene lugar en cloroformo. Por otro lado, la disolución acuosa pierde su coloración. Se decanta la fase orgánica que contiene las nanopartículas funcionalizadas, AuNPs-DDA, y se lleva a sequedad, obteniendo las nanopartículas sólidas. Añadir 0,5 mL de THF microfiltrado al matraz que contiene las AuNPs-DDA y a continuación 5 mg del copolímero **13d**, agitar hasta completa disolución. Por último, se añaden 0,5 mL de agua miliQ y la mezcla se agita hasta lograr la homogeneidad del medio.

Las condiciones de las disoluciones preparadas para el estudio de auto-organización se recogen en la Tabla 23.

Tabla 23. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{40-b}-PEtOx₂₀ (**13d**) en THF/Agua en presencia de AuNP-DDA.

	[AuNPs/DDA] ^[a]	tiempo	Deposición	Tiempo Tintado ^[b]	Anotaciones
1	[1/3]	0	<i>Tirada</i>	2min	-
2	[1/3]	0	<i>Tirada</i>	-	-
3	[1/0,75]	30 min	<i>Tirada</i>	2 min	-
4	[1/0,75]	20h	<i>Tirada</i>	2 min	-
5	[1/1,5]	30 min	<i>Tirada</i>	2 min	-
6	[1/0,75]	48h	<i>Tirada</i>	-	-
7	[1/0,75]	48h (+24h) ^[c]	<i>Tirada</i>	-	Diálisis THF/Agua (1/1) 24h ^[d]
8	[1/0,75]	30 min	<i>Tirada</i>	-	500µL dlón + 5µL HBF ₄ ^[e]
9	[1/0,75]	30 min	<i>Tirada</i>	-	250µL dlón + 5µL TfOMe ^[f]
10	[1/0,75]	12h	<i>Tirada</i>	-	-

^[a] Relación en mg [mg de AuNP / mg DDA] ^[b] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo. ^[c] 48h (+24h) = tras 48 horas de la preparación de la disolución se realiza una diálisis durante 24 horas. ^[d] Diálisis en THF/Agua (1/1) 24h = se lleva a cabo una diálisis en una mezcla de disolventes THF/Agua (1/1), para mantener la relación de disolventes, durante 24 horas. ^[e] 500µL dlón + 5µL HBF₄ = se incuban 500 µL de disolución con 5 µL de HBF₄ previo a su deposición en la *grid*. ^[f] 250µL dlón + 5µL TfOMe se incuban 250 µL de disolución con 5 µL de TfOMe previo a su deposición en la *grid*

2.1.5. Estudio de auto-organización del copolímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]_{50-b}-poli(2-etil-2-oxazolina)₂₀₀, PBTEP_{50-b}-PEtOx₂₀₀ (**13e**)

2.1.5.1. Estudio de auto-organización del copolímero **13e** en Acetona

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBTEP_{50-b}-PEtOx₂₀₀ (**13e**) en Acetona se encuentran recogidas en la Tabla 24.

Tabla 24. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBTEP_{50-b}-PEtOx₂₀₀ (**13e**) en Acetona

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Acetona (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12 h	<i>Depositada</i>	3 min

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.2. Estudio de auto-organización de los CBPs de fórmula general poli[(*R*-binol)fosfaceno]_{*n*}-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)_{*n*}, PBNP_{*n*}-*b*-PEtOx_{*m*} (14)

2.2.1. Estudio de auto-organización del copolímero poli[(*R*-binol)fosfaceno]₂₀-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₅₀, PBNP₂₀-*b*-PEtOx₅₀ (14a)

2.2.1.1. Estudio de auto-organización del copolímero 14a en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBNP₂₀-*b*-PEtOx₅₀ (14a) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 25.

Tabla 25. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP₂₀-*b*-PEtOx₅₀ (14a) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado ^[a]
1	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	-
2	10	10	1	12h	<i>Depositada</i>	RuO ₄ – 30 min
3	10	10	1	12h	<i>Sumergida</i>	-

^[a] Tintado con una disolución al 1-2% (w/v) de acetato de uranilo.

2.2.1.2 Estudio de auto-organización del copolímero 14a en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBNP₂₀-*b*-PEtOx₅₀ (14a) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 26. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 26. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP₂₀-*b*-PEtOx₅₀ (14a) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	[2/1]	6,7	10	1	0,5	12h	<i>Tiarada</i>	-
2	[2/1]	6,7	10	1	0,5	7 días	<i>Tiarada</i>	-
3	[2/1]	6,7	10	1	0,5	7 días	<i>Tiarada</i>	RuO ₄ – 1h
4	[2/1]	6,7	10	1	0,5	30 días	<i>Tiarada</i>	-
5	[1/1]	5	10	1	1	24h	<i>Sumergida</i>	-
6	[1/1]	5	10	1	1	24h	<i>Sumergida</i>	RuO ₄ – 1h
7	[1/1]	5	10	1	1	21 días	<i>Sumergida</i>	-
8	[1/2]	3,3	10	1	2	24h	<i>Sumergida</i>	-
9	[1/2]	3,3	10	1	2	24h	<i>Sumergida</i>	RuO ₄ – 1h
10	[1/2]	3,3	10	1	2	21 días	<i>Sumergida</i>	-

11	[1/5]	1,6	10	1	5	24h	Sumergida	-
12	[1/5]	1,6	10	1	5	24h	Sumergida	RuO ₄ – 1h
13	[1/5]	1,6	10	1	5	7 días	Sumergida	-
14	[1/5]	1,6	10	1	5	7 días	Sumergida	RuO ₄ – 1h
15	[1/5]	1,6	10	1	5	75 días	Sumergida	RuO ₄ – 30s
16	[1/10]	0,9	10	1	10	24h	Sumergida	-
17 ^[a]	[1/10]	0,9	10	1	10	24h	Sumergida	-
18	[1/10] ^[b]	0,9	10	1	10	24h	Sumergida	-
19	[1/10]	0,9	10	1	10	3 días	Sumergida	-
20	[1/10]	0,9	10	1	10	3 días	Sumergida	RuO ₄ – 2 días
21	[1/10]	0,9	10	1	10	10 días	Sumergida	RuO ₄ – 1 día
22	[1/10]	0,9	10	1	10	90 días	Sumergida	-
23	[1/10] ^[b]	0,9	10	1	10	90 días	Sumergida	-
24	[1/89]	0,1	5	0,5	44,5	24h	Sumergida	-
25	[1/89]	0,1	5	0,5	44,5	24h	Tirada	-
26	[1/89]	0,1	5	0,5	44,5	24h	Sumergida	RuO ₄ – 1h
27	[1/89]	0,1	5	0,5	44,5	90 días	Sumergida	-

^[a] Se utilizó una *grid* Lacey Carbon. ^[b] Para preparar la disolución 1/10 se parte de una disolución 1/5 que tiene 24h, se sónica durante 30 segundos y se añade agua hasta alcanzar la relación THF/Agua = 1/10.

2.2.2. Estudio de auto-organización del copolímero poli[(*R*-binol)fosfaceno]₂₀-*b*-poli(2-etil-2-oxazolina)₁₀₀, PBNP₂₀-*b*-PEtOx₁₀₀ (14b)

2.2.2.1. Estudio de auto-organización del copolímero 14b en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBNP₂₀-*b*-PEtOx₁₀₀ (14b) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 27.

Tabla 27. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP₂₀-*b*-PEtOx₁₀₀ (14b) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	10	10	1	12h	Depositada	-
2	10	10	1	12h	Sumergida	-

2.2.1.2 Estudio de auto-organización del copolímero 14b en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBNP_{20-b}-PEtOx₁₀₀ (**14b**) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 28. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 28. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP_{20-b}-PEtOx₁₀₀ (**14b**) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	[1/1]	5	10	1	1	12h	<i>Tirada</i>	-
2	[1/1]	5	10	1	1	12h	<i>Tirada</i> ^[a]	-
3	[1/1]	5	10	1	1	12h	<i>Sumergida</i> ^[a]	-
4	[1/2]	3,3	10	1	2	24h	<i>Sumergida</i>	-
5	[1/4]	2	10	1	4	24h	<i>Sumergida</i>	-
6	[1/7] ^[b]	0,9	10	1,5	10	3 días	<i>Sumergida</i>	-
7	[1/7] ^[b]	0,9	10	1,5	10	10 días	<i>Sumergida</i>	-
8	[1/10]	0,9	10	1	10	24h	<i>Sumergida</i>	-
9	[1/89]	0,1	5	0,5	44,5	24h	<i>Sumergida</i>	-
10	[1/89]	0,1	5	0,5	44,5	7 días	<i>Sumergida</i>	-

^[a] Disolución microfiltrada con un filtro Millipore 45 µm. ^[b] Se intenta una disolución directa de 10mg del copolímero **14b** en 10mL de agua. No disuelve. Se añade THF hasta completa disolución (1,5 mL de THF).

2.2.3. Estudio de auto-organización del copolímero poli[(R-binol)fosfaceno]_{20-b}-poli(2-etil-2-oxazolina)₂₀₀, PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**)

2.2.3.1. Estudio de auto-organización del copolímero 14c en THF

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**) en THF se encuentran recogidas en la Tabla 29.

Tabla 29. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**) en THF

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	10	10	1	12h	<i>Sumergida</i>	-
2	10	10	1	12h	<i>Tirada</i>	-

2.2.3.2 Estudio de auto-organización del copolímero **14c** en mezclas de disolventes THF/Agua

Las condiciones de las disoluciones preparadas del copolímero PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**) en la mezcla THF/Agua se encuentran recogidas en la Tabla 30. Siendo el agua un disolvente selectivo para el bloque poli(2-etil-2-oxazolina), encontrándose de esta forma el copolímero anfifílico en un medio favorecido para uno de los dos bloques

Tabla 30. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**) en THF/Agua

	THF/ Agua	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	THF (mL)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	[1/10]	0,9	10	1	10	24h	<i>Sumergida</i>	-
2	[1/10]	0,9	10	1	10	4 días	<i>Sumergida</i>	-

2.2.3.3 Estudio de auto-organización del copolímero **14c** en Agua

Las disoluciones preparadas del copolímero PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**) en Agua se encuentran recogidas en la Tabla 31.

Debido a la longitud de bloque de poli(2-etil-2-oxazolina) dentro del copolímero, PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀, la disolución de **14c** se pudo llevar a cabo directamente en agua.

Tabla 31. Cantidades y concentraciones empleadas en el estudio de la auto-organización de PBNP_{20-b}-PEtOx₂₀₀ (**14c**) en Agua

	[CBP] (mg/mL)	CBP (mg)	Agua (mL)	tiempo	Deposición	Tiempo de Tintado
1	10	10	1	24h	<i>Sumergida</i>	-
2	10	10	1	24h + 4 días ^[a]	<i>Sumergida</i>	-
3	10	10	1	90 días	<i>Sumergida</i>	-

^[a] Se calienta la disolución de **14c** en agua a 80 °C durante 24 h y posteriormente, se deja enfriar y a reposo 4 días antes de su estudio.

PARTE II

Polimerizaciones Aniónicas y Adiciones de Fosfuros de Litio en Disolventes Eutécticos Profundos (DESS)

Introducción General

**Líquidos Eutécticos Profundos y su
utilización en transformaciones químicas
implicando reactivos organolíticos**

1. La Química Sostenible y los Líquidos Eutécticos Profundos.

El concepto de “*Química Verde*” o *Química Sostenible* empezó a acuñarse a principios de la década de los años 90 del pasado siglo principalmente impulsado por Anastas.¹ Una descripción adecuada, por lo general de la misma, es la propuesta por Collins en 1997, quién la definió la “*Química Verde*” como: “*el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas*”.² Un aspecto importante de esta definición es el concepto de *diseño*. Así, un año después de esta definición (1998), Anastas y Warner, propusieron “*Los Doce Principios de la Química Verde*” como “*reglas de diseño*” de productos y procesos químicos que han de aplicarse a todos los aspectos de la metodología empleada, desde las materias primas implicadas hasta la eficiencia y seguridad de la transformación, la toxicidad y biodegradabilidad de los reactivos y productos utilizados.³

“*Los Doce Principios de la Química Verde*” propuestos por Anastas y Warner son

1. *Prevención*: es preferible evitar la formación de residuos a tener que realizar su tratamiento cuando se han formado.
2. *Economía Atómica*: los diseños de síntesis deben de permitir la máxima incorporación en el producto final de los materiales de partida.
3. *Síntesis Química Menos Peligrosas*: diseñar métodos sintéticos usando o generando sustancias que tengan baja o nula toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. *Diseño de Productos Químicos Seguros*: los nuevos compuestos químicos deben preservar la eficacia y reducir su toxicidad.
5. *Empleo de Disolventes Seguros*: el empleo de sustancias auxiliares (disolventes, adsorbentes, etc.) debe ser mínimo e inocuo.
6. *Diseño de Energía Eficiente*: los requerimientos energéticos deben considerarse por su impacto económico y en el ambiente, y deben minimizarse. Privilegiar métodos a temperatura y presión ambiente.

¹ (a) Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998. (b) Horvath, I.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2167-2168. (c) Anastas, P. T.; Williamson, T. C. *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, American Chemical Series Books, Washington, DC, 1996, pp. 1–20.

² Collins, T. J. *Green Chemistry*, *Macmillan Encyclopedia of Chemistry*, Simon and SchusterMacmillan, New York, 1997, vol. 2, pp. 691–697

³ Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998.

7. *Empleo de Materias Primas Provenientes de Recursos Renovables*: siempre que sea posible la materia prima, debe provenir de fuentes renovables.
8. *Reducción de Productos Derivados*: evitar derivatizaciones innecesarias (bloqueo de grupos, protección/desprotección, etc.).
9. *Diseño de procesos Catalíticos*: Se prefieren los procesos catalíticos (tan selectivos como sea posible) a los estequiométricos.
10. *Diseño de productos químicos focalizado en su degradación tras uso*: los productos químicos deben diseñarse de manera tal que al final de su función éstos no persistan en el medio ambiente y se degraden a productos inocuos.
11. *Análisis de Contaminantes en Tiempo Real*: deben desarrollarse metodologías analíticas que permitan ser monitorizar y controlar en tiempo real el proceso químico para evitar la formación de sustancias peligrosas o reacciones no deseadas.
12. *Minimización de Riesgos de Accidentes Químicos*: las sustancias químicas (tanto reactivos como productos) deben elegirse de modo de minimizar su potencial riesgo de accidente.

De entre los doce principios, aquel que implica a los disolventes o medios de reacción (principio 5) ocupa un lugar estratégico dentro del diseño de un proceso químico⁴ ya que: *i*) las propiedades fisicoquímicas de los disolventes influyen en el rendimiento y la selectividad de la reacción (“*solvent effect*”);⁵ *ii*) el 80-90% del balance de masa total de la mayoría de los procesos químicos corresponde al medio de reacción;⁶ y *iii*) los procesos de separación del producto final, y otros componentes de interés como el catalizador, se pueden ver favorecidos por el empleo de uno u otro medio de reacción. Teniendo en cuenta estos conceptos y aceptando la premisa de que no existe un medio de reacción sostenible universal para todas las posibles reacciones, se han descrito a lo largo de los últimos años varias alternativas a los disolventes orgánicos tradicionales (*VOCs*) en el ámbito de las transformaciones orgánicas catalizadas o mediadas por metales: *i*)

⁴ Anastas, P. T. *Handbook of Green Chemistry, Vol. 4, 5 and 6, Green Solvents: Volume 4: Supercritical Solvents*, (eds. W. Leitner, P. G. Jessop); *Volume 5: Reactions in Water*, (ed. C.-J. Li); *Volume 6: Ionic Liquids*, (ed. P. Wasserschied, A. Stark), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2010.

⁵ Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 4th Edition*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011.

⁶ Constable, D. J. C.; Jiménez-González, C.; Henderson, R. K. *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 133-137.

agua;⁷ ii) líquidos iónicos tradicionales;⁸ iii) fluidos supercríticos;⁹ iv) disolventes perfluorados;¹⁰ y v) disolventes basados en biomasa.¹¹ Estos disolventes sostenibles deben cumplir con una serie de premisas como la de ser seguros y no tóxicos, ser producidos a partir de fuentes naturales biorenovables y ser biodegradables, presentar baja presión de vapor y alto punto de ebullición (no volátiles), poder disolver una amplia gama de compuestos, poder ajustar sus propiedades fisicoquímicas mediante funcionalización química y deberían ser baratos y reciclables.¹² En este contexto, se ha desarrollado una familia de medios de reacción no moleculares, los disolventes o líquidos eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents, DESs*), que se consideran sostenibles y se han utilizado con éxito en una amplia variedad de aplicaciones que van desde la extracción de metales,¹³ la nanotecnología,¹⁴ los procesos de separación/extracción,¹⁵ la estabilización del ADN,¹⁶ o la química de los materiales.¹⁷ El término Disolvente Eutéctico Profundo (*Deep Eutectic Solvent*), fue acuñado por A. P. Abbott¹⁸ en 2003 para describir la formación de una mezcla eutéctica líquida al combinar una sal de amonio cuaternaria (cloruro de colina, cloruro de 2-hidroxietil-trimetil amonio, *ChCl*, vitamina B4¹⁹) con urea en una proporción molar 1:2. En este punto debemos mencionar que estas mezclas eutécticas también han sido nombradas en la bibliografía como: i) Líquidos Iónicos de Bajo Eutéctico (*Deep Eutectic Ionic Liquids, DEILs*); ii) Mezclas de Baja Temperatura de Transición (*Low Transition Temperature Mixtures, LTTMs*);²⁰ o iii)

⁷ *Metal-Catalysed Reactions in Water*, (ed. P. H. Dixneuf, V. Cadierno), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2013.

⁸ Earle, M.; Wasserscheid, P.; Schulz, P.; Olivier-Bourbigou, H.; Favre, F.; Vaultier, M.; Kirschning, A.; Singh, V.; Riisager, A.; Fehrmann, R.; Kuhlmann, S. *Organic Synthesis*, en *Ionic Liquids in Synthesis* (eds. P. Wasserscheid, T. Welton), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2008.

⁹ Noyori, R.; Ikariya, T. *Supercritical Fluids for Organic Synthesis*, en *Stimulating Concepts in Chemistry* (eds. F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2000.

¹⁰ Betzemeier, B.; Knochel, P. Perfluorinated Solvents - a Novel Reaction Medium in Organic Chemistry, en *Modern Solvents in Organic Synthesis. Topics in Current Chemistry*, vol. 206, (ed. P. Knochel) Springer, Berlin, Heidelberg, 1999.

¹¹ Plagiario, M.; Rossi, M. *The Future of Glycerol: 2nd Edition*, Green Chemistry Series, Royal Society of Chemistry, London, 2010.

¹² Clarke, C. J.; Tu, W.-C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 747-800.

¹³ Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 11060-11082.

¹⁴ Abo-Hamad, A.; Hayyam, M.; AlSaadi, M. A.; Hashim, M. A. *Chem. Eng. J.*, **2015**, *273*, 551-567.

¹⁵ Tang, B.; Zhang, H.; Row, K. H. *J. Sep. Sci.*, **2015**, *38*, 1053-1064.

¹⁶ Zhao, H. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2015**, *90*, 19-25.

¹⁷ del Monte, F.; Carriazo, D.; Serrano, M. C.; Gutiérrez, M.C.; Ferrer, M. L. *ChemSusChem*, **2014**, *7*, 999-1009.

¹⁸ Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. *Chem. Commun.*, **2003**, 70-71.

¹⁹ Blusztajn, J. K. *Science*, **1998**, *284*, 794-795.

²⁰ Francisco, M.; van den Bruinhorst, A.; Kroon, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3074-3085.

Mezclas de Bajo Punto de Fusión (*Low Melting Mixtures, LMMs*).²¹ En general, estos disolventes eutécticos (*DESs*) se obtienen mediante una simple combinación (sin la formación de subproductos ni la necesidad de pasos de purificación) de dos componentes que establecen una interacción por medio de enlaces de hidrógeno para producir una la mezcla eutéctica con un punto de fusión inferior al de cualquiera de los componentes individuales de la mezcla.²² En estas mezclas, uno de los componentes debe ser un aceptor de enlaces de hidrógeno [*Hydrogen Bond Acceptor (HBA)*], siendo generalmente derivados iónicos como cloruro de colina u otras sales de amonio], mientras que el segundo componente debe ser un dador de enlace de hidrógeno [*Hydrogen Bond Donor (HBD)*], como polioles naturales (carbohidratos, etilenglicol o glicerol), ureas o ácidos orgánicos (ácido cítrico, malónico, oxálico)]. Teniendo en cuenta la amplia variedad de componentes biorenovables que tenemos a nuestra disposición (ver Figura 1) para poder llevar a cabo la síntesis de *DESs*, en teoría un químico sintético podría diseñar fácilmente una mezcla eutéctica para una tarea específica, pues las propiedades fisicoquímicas del disolvente eutéctico son ajustables simplemente modificando su composición.

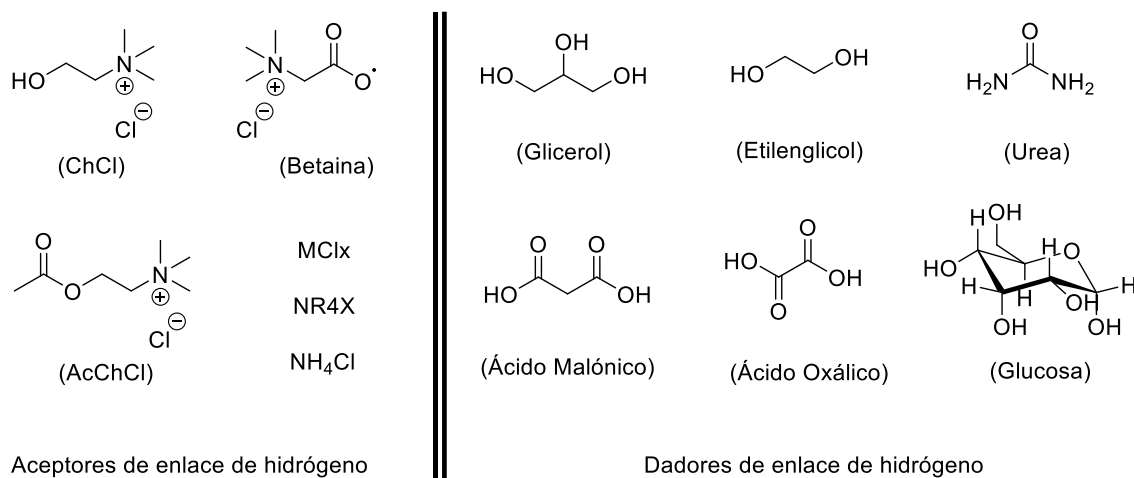


Figura 1. Componentes biorenovables HBA (izquierda) y HBD (derecha) que pueden conformar un DES.

La estructura de los DESs ha sido objeto de varios estudios e hipótesis. Desde este punto de vista, el *DES 1ChCl/2Urea* ha sido uno de los más estudiados. Abbott y

²¹ Las mezclas de bajo punto de fusión (*LMMs*) están basadas en la combinación de ácidos orgánicos naturales (por ejemplo, ácido cítrico) o diferentes carbohidratos/azúcares con urea y sales de amonio. G. Imperato, E. Eibler, J. Niedermaier, B. König, *Chem. Commun.*, **2005**, 1170.

²² La mezcla eutéctica *1ChCl/2Urea* es líquida a temperatura ambiente (punto de fusión 12 °C), mientras que sus componentes sólidos presentan puntos de fusión más altos (urea: 133 °C; cloruro de colina: 302 °C).

colaboradores han postulado que la formación de esta mezcla eutéctica es debida a que el dador de enlace de hidrógeno (urea) interactúa con el anión del aceptor de hidrógeno (cloruros del *ChCl*) e incrementa su tamaño efectivo, lo que conlleva una reducción de la interacción con su catión (catión amonio de *ChCl*) y por consiguiente produce una disminución del punto de fusión de la mezcla (ver Figura 2).¹⁸ Recientemente, Edler y colaboradores han empleado técnicas de difracción de neutrones y modelado atómico para estudiar la estructura líquida de 1*ChCl*/2Urea,²³ sugiriendo la formación de una fuerte red de enlaces de hidrógeno en fase líquida que conlleva un proceso de ordenación entre la urea, el anión cloruro y el catión colina (a través de su grupo OH), dando lugar en una intrincada estructura tipo sándwich que maximiza las interacciones atractivas. Además, los mismos autores establecieron que la retención de esta estructura es posible hasta un 42% de hidratación de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2Urea. A mayores porcentajes de agua, la mezcla obtenida se describe mejor como una solución acuosa de los componentes aislados de la mezcla eutéctica.²⁴

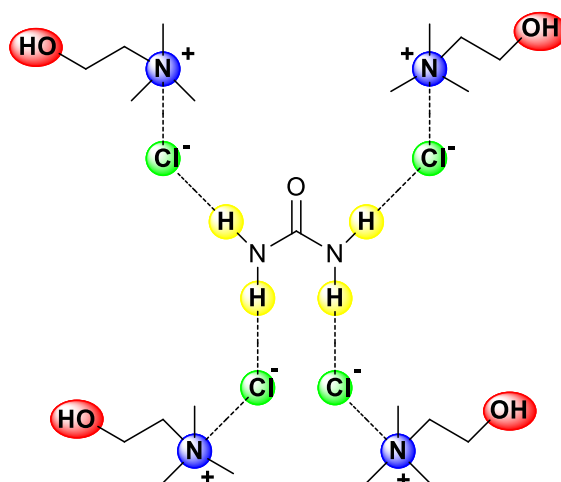


Figura 2: Interacciones intermoleculares por enlace de hidrógeno entre la urea (HBD) y el cloruro de colina (HBA).

En el trabajo recogido en la presente Parte 2 de esta Memoria de Tesis Doctoral, se han empleado, principalmente, *DES*s basados en cloruro de colina (*ChCl*). Esto se debe a que esta β -hidroxi sal de amonio cuaternaria, que se emplea como micronutriente esencial humano^{20, 25} y como aditivo en la alimentación de aves de corral, es además

²³ Hammond, O. S.; Brown, D. T.; Edler, K. J. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 2736-2744.

²⁴ Hammond, O. S.; Brown, D. T.; Edler, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 9782-9785.

²⁵ Yates, A. A.; Schlicker, S. A.; Sutor, C. W. *J. Am. Diet. Assoc.* **1998**, *98*, 699 – 706.

barata, fácil de obtener y biodegradable,²⁶ y se puede combinar con dadores de hidrogeno provenientes de fuentes biorenovables (urea, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido succínico, aminoácidos, glicerol, carbohidratos o agua), dando lugar a los conocidos como disolventes eutécticos profundos naturales (*Natural Deep Eutectic Solvents, NADESs*)²⁷ que se han empleado en un amplio rango de aplicaciones en síntesis orgánica como medios de reacción sostenibles. En este sentido, el grupo de Shankarling describió en el año 2010 la sustitución electrofílica de derivados de 1-aminoantra-9,10-quinona en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea*, siendo este uno de los primeros trabajos que utilizaron los *NADESs* en síntesis orgánica.²⁸ Tras la publicación de estos resultados la expansión de los *DESs*, y en concreto los *NADESs*, en las distintas áreas de la síntesis orgánica ha sido muy rápida y tremendamente exitosa. Así se han descrito: *i*) transformaciones biocatalíticas²⁹ *ii*) reacciones organocatalíticas³⁰ *iii*) reacciones catalizadas por metales de transición³¹. Cabe destacar que, recientemente, los *DESs* basados en *ChCl* también se han

²⁶ (a) Petkovic, M.; Ferguson, J. L.; Gunaratne, H. Q. N.; Ferreira, R.; Leitão, M. C.; Seddon, K. R.; Rebelo, L. P. N.; Pereira, C. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 643-649. (b) Hayyan, M.; Hashim, M. A.; Hayyan, A.; Al-Saadi, M.A.; AlNashef, I. M.; Mirghani, M. E. S.; Saheed, O. K. *Chemosphere*, **2013**, *90*, 2193-2195.

²⁷ Como el lector podrá percibir al ir leyendo esta *Tesis Doctoral*, nuestro trabajo se ha centrado en el uso de *NADESs* (de ahora en adelante *DESs*) en los campos de la catálisis metálica y la química enzimática. (a) Choi, Y. H.; van Spronsen, J.; Dai, Y.; Verberne, M.; Hollmann, F.; Arends, I. W. C. E.; Witkamp, G. J.; Verpoorte, R. *Plant. Physiol.* **2011**, *156*, 1701-1705. (b) Paiva, A.; Craveiro, R.; Aroso, I.; Martins, M.; Reis, R. L.; Duarte, A. R. C. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 1063-1071.

²⁸ Phadtare, S. B.; Shankarling, G. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 458-462.

²⁹ (a) Gorke, J. T.; Srienc, F.; Kazlauskas, R. J. *Chem. Commun.* **2008**, 1235-1237. (b) Lindberg, D.; de la Fuente Revenga, M.; Widersten, M. *J. Biotechnol.* **2010**, *147*, 169-171. (c) Zhao, H.; Baker, G. A.; Holmes, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1908-1916. (d) Borse, B. N.; Borude, V. S.; Shukla, S. R. *Curr. Chem. Lett.* **2012**, *1*, 59-68. (e) González-Martínez, D.; Gotor, V.; Gotor-Fernández, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1513-1519. Para revisiones en este campo ver: (f) Durand, E.; Lecomte, J.; Villeneuve, P. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* **2013**, *115*, 379-385. (g) Gotor-Fernández, V.; Paul, C-E. *Sustainable Catalysis in Ionic Liquids, Chapter 8*, (Ed. P. Lozano), CRC Press, Boca Raton, 2018. (h) Maugeri, Z.; Domínguez de María, P. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2014**, *107*, 120-123. (i) Gotor-Fernández, V.; Paul, C. E. *J. Biotechnol.* **2019**, *293*, 24-35.

³⁰ (a) Revisión sobre el uso de organocatalizadores en *DESs*: Guajardo, N.; Müller, C. R.; Schrebler, R.; Carlesi, C.; Domínguez de María, P. *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 1020-1027. (b) Ilgen, F.; König, B. *Green Chem.* **2009**, *11*, 848-854. (c) Masolo, E.; Palmieri, S.; Benaglia, M.; Capriati, V.; Perna, F. M. *Green Chem.* **2016**, *18*, 792-797. (d) Fanjul-Mosteirín, N.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4266-4269. (e) Martínez, R.; Berbegal, L.; Guillena, G.; Ramón, D. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1724-1730. (f) Brenna, D.; Massolo, E.; Puglisi, A.; Rossi, S.; Celentano, G.; Benaglia, M.; Capriati, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2620-2626. (g) Ros Níguez, D.; Guillena, G.; Alonso, D. A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 10649-10656.

³¹ Para revisiones recientes sobre el empleo de la dupla metales/*DESs* en síntesis orgánica ver: (a) García-Álvarez, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5147-5157. (b) Vidal, C.; García-Álvarez, J. *Metal-Promoted Organic Transformations in DES, en Deep Eutectic Solvents, Properties, and Applications*, (eds. Ramón, D. J.; Guillena, G.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2019.; (c) Imperato, G.; Vasold, R.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2243-2247. (d) Vidal, C.; Suárez, F. J.; García-Álvarez, J. *Catal. Commun.* **2014**, *44*, 76-79. (e) Vidal, C.; Merz, L.; García-Álvarez, J. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3870-3878. (f) Jerome, F.; Ferreira, M.; Bricout, H.; Menuel, S.; Monflier, E.; Tilloy, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3876-3880. (g) Marseet, X.; Khoshnood, A.; Sotorriós, L.; Gómez-Bengoa, E.; Alonso, D. A.; Ramón, D. J. *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 1269-1275. (h) Iwanow, M.; Finkelmeyer, J.; Söldner, A.; Kaiser, M.; Gärtner, T.; Sieber, V.; König, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12467-12470. (i) Marseet, X.; Guillena, G.; Ramón, D. J.

descrito como disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones orgánicas mediadas por compuestos organometálicos de los grupos principales (RLi o RMgX). En este sentido, y dada la influencia que estas últimas reacciones tienen en el planteamiento de partida de la Parte II de la presente Memoria de Tesis Doctoral, en el siguiente apartado se realizará una revisión bibliográfica de esta temática concreta.

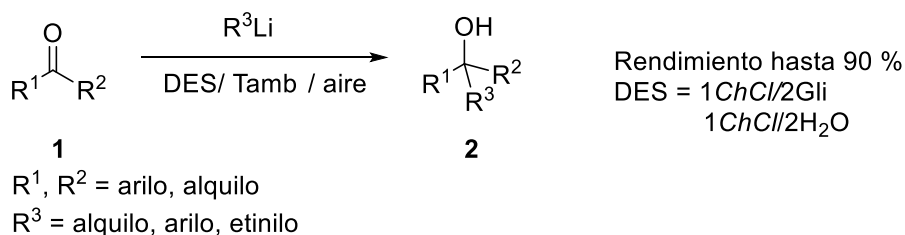
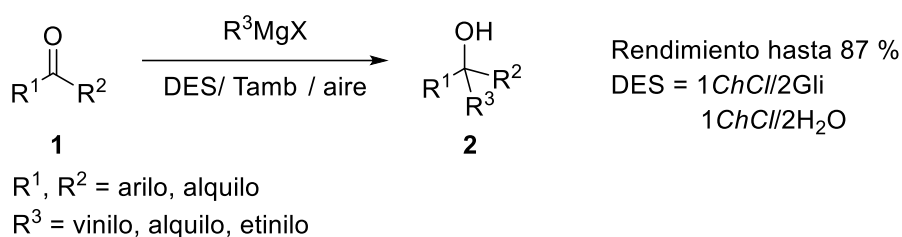
1.1. Química de los compuestos organometálicos de los grupos principales (R-Li o R-MgX) en Líquidos Eutecticos Profundos (DESS)

La química organometálica de los elementos del bloque-s (principalmente organolíticos, RLi, y organomagnesianos o reactivos de Grignard, RMgX) requiere, generalmente, de condiciones de reacción extremadamente exigentes que requieren la utilización de atmósferas inertes protectoras, ausencia total de agua (o humedad) tanto en los reactivos como en los disolventes empleados, bajas temperaturas y protección de grupos funcionales dada la baja tolerancia hacia los mismos que presentan estos compuestos organometálicos altamente polares y muy reactivos.³² Muchas, por no decir todas, de estas condiciones experimentales chocan con los principios de la química sostenible. Desde este punto de vista, el diseño de una metodología de síntesis basada en el empleo de reactivos organometálicos de los grupos principales debería poder realizarse en medios de reacción baratos, sostenibles y seguros, tener lugar a temperatura ambiente y evitar el uso de atmósfera protectora alguna. Es obvio que, dada la naturaleza de los reactivos organometálicos y los condicionantes impuestos por la química sostenible, estas dos áreas de la química distan mucho de poder converger de forma sencilla. Sin embargo, recientemente los grupos de investigación de García-Álvarez y Hevia, han descrito

Chem. Eur. J. **2017**, *23*, 10522-10526. (j) Marset, X.; De Gea, S.; Guillena, G.; Ramón, D. J. *ACS Sustainable Chem.* **2018**, *6*, 5743-5748. (k) Dilauro, G.; Mata García, S.; Tagarelli, D.; Vitale, P.; Perna, F. M.; Capriati, V. *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 3495-3501. (l) Saavedra, B.; González-Gallardo, N.; Meli, A.; Ramón, D. J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3868-3879. (m) Ferreira, M.; Jerome, F.; Bricout, H.; Manuel, S.; Landy, D.; Fourmentin, S.; Tilloy, S.; Monflier, E.; *Catal. Lett.* **2015**, *63*, 62-65. (n) Lu, J.; Li, X.-T.; Ma, E.-Q.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 2854-2859. (o) Guajardo, N.; Carlesi, C.; Aracena, A. *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 2451-2454. (p) Marset, X.; Pérez, J. M.; Ramón, D. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 826-833. (q) Mancuso, R.; Maner, A.; Cicco, L.; Perna, F. M.; Capriati, V.; Gabriele, B. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 4239-4244. (r) Messa, F.; Perrone, S.; Capua, M.; Tolomeo, F.; Troisi, L.; Capriati, V.; Salomone, A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8100-8103.

³² (a) *Main Group Metals in Organic Chemistry*, (eds. H. Yamamoto, K. Oshima), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2004. (b) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, (eds. Z. Rappoport, I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, 2008. (c) *Lithium Compounds in Organic Synthesis: from Fundamentals to Applications*, (eds. 21R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2014.

reacciones de adición de reactivos de Grignard (RMgX) y organolíticos (RLi) a cetonas alifáticas o aromáticas (**1**) mediante el empleo de mezclas eutécticas basadas en (*ChCl*. Esquema 1).³³ Así, estos procesos de adición tuvieron lugar tanto en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Gli* (*Gli* = glicerol) como en la mezcla 1*ChCl*/2H₂O, dando lugar, en todos los casos, a los correspondientes alcoholes terciarios (**2**) con buenos rendimientos, en condiciones de reacción muy suaves (al aire y a temperatura ambiente), en tiempos de reacción muy cortos y con una excelente quimioselectividad (no se detectaron subproductos resultantes de la reducción o abstracción de hidrógenos en posición contigua (*H α*) al grupo carbonilo de las cetonas).



Esquema 1. Adición de varios reactivos de Grignard (RMgX) y organolíticos (RLi) a cetonas (**1**) en mezclas eutécticas basadas en *ChCl*, a temperatura ambiente y en presencia de aire.

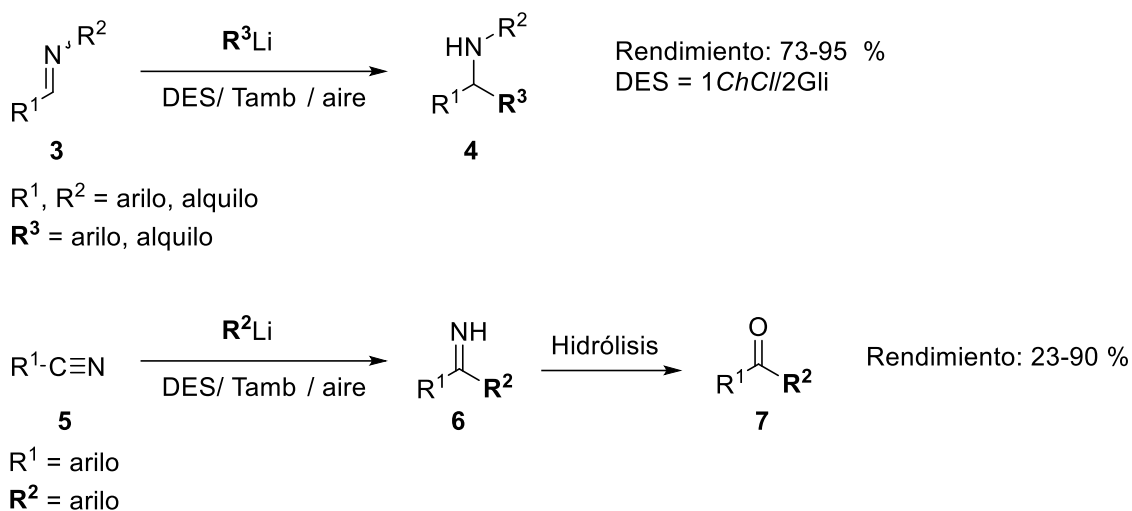
Posteriormente, los mismos autores extendieron la adición de organolíticos a iminas (**3**)³⁴ y nitrilos (**5**)³⁵ en mezclas eutécticas basadas en *ChCl*. En ambos casos (Esquema 2), se encontró que la reacción de adición de reactivos organolíticos alifáticos o aromáticos ocurre más rápidamente que su correspondiente proceso de hidrólisis, dando lugar a aminas secundarias (**4**) o cetonas (**7**) respectivamente. Como en el caso de los alcoholes terciarios (**2**) derivados de cetonas, las reacciones transcurrieron con buenos rendimientos, en tiempos cortos de reacción, en presencia de aire y a temperatura

³³ Vidal C.;García-Álvarez, J.; Hernán-Gómez, A.; Kennedy, A. R.; Hevia, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969-5973.

³⁴ Vidal, C.; García-Álvarez, J.; Hernán-Gómez, A.; Kennedy, A. R.; Hevia, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145-16148.

³⁵ Rodríguez-Álvarez, M. J.; García-Álvarez, J.; Uzelac, M.; Fairley, M.; O'Hara, C. T.; Hevia, E. *Chem. Eur. J.* **2017**, *24*, 1720-1725.

ambiente. Además, la adición se produjo de manera totalmente quimioselectiva, no se observándose la formación de subproductos en los crudos de reacción.

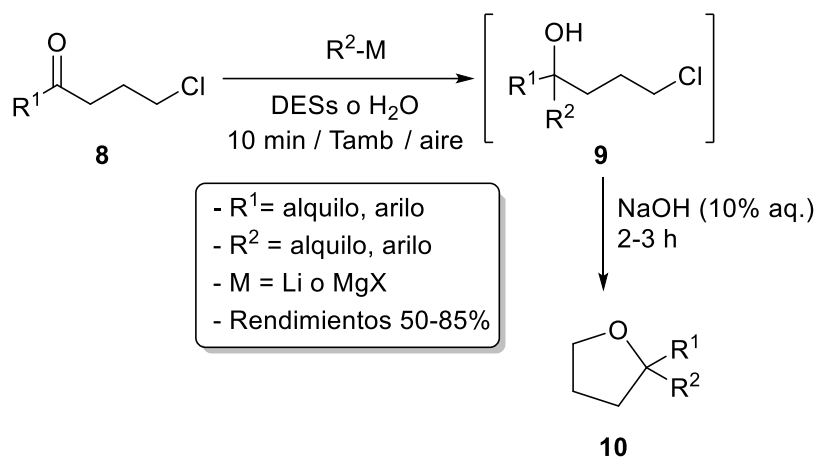


Esquema 2. Adición de varios compuestos organolíticos (RLi) a iminas y nitrilos aromáticos en mezclas eutécticas basadas en *ChCl*, a temperatura ambiente y en presencia de aire.

Casi en paralelo a los estudios de García-Álvarez y Hevia, Capriati y colaboradores describieron reacciones similares de adición de RMgX / RLi a iminas.³⁶ Mas tarde, el mismo grupo publicó una metodología “*one-pot*” en dos pasos para la síntesis de tetrahidrofuranos-2,2'-disustituídos (**10**) que combinan la adición quimioselectiva de reactivos de Grignard (RMgX) y organolíticos (RLi) distintas aril/alquil- γ -clorocetonas (**8**), utilizando agua o mezclas eutécticas como medio de reacción. Además, y al igual que en los casos anteriores, la reacción se lleva a cabo al aire, a temperatura ambiente y transcurre con excelentes rendimientos y quimioselectividades (Esquema 3).³⁷

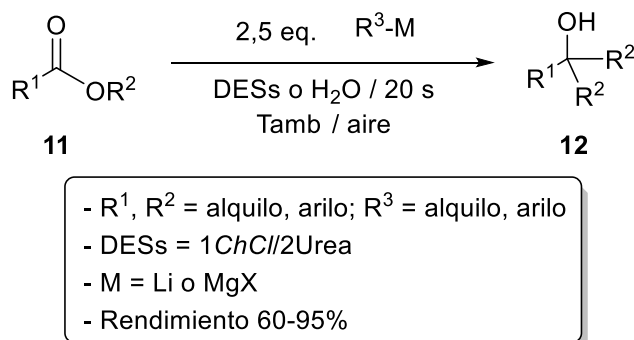
³⁶ Dilauro, G.; Dell'Aera, M.; Vitale, P.; Capriati, V.; Perna, F. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10200-10203; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10334-10337.

³⁷ Cicco, L.; Sblendorio, S.; Mansuelo, R.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Florio, S.; Capriati, V. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192-1199.



Esquema 3. Adición quimioselectiva de reactivos organometálicos polares (RLi / RMgX) a γ -clorocetonas en el aire, a temperatura ambiente y utilizando agua o mezclas eutécticas como medio de reacción sostenible para la síntesis de tetrahidrofuranos 2,2-disustituidos.

Los mismos autores, en colaboración con el grupo de García-Álvarez, describieron una vía de síntesis para alcoholes terciarios simétricos (**12**) con excelentes rendimientos (hasta el 98%) mediante adición de RLi / RMgX a distintos ésteres orgánicos en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea* o en agua (Esquema 4).³⁸ Este procedimiento se aplicó con éxito para la síntesis de derivados de la *S*-tritol-*L*-cisteína, inhibidores de la Eg5 (kinesin-5).



Esquema 4. Adición quimioselectiva de reactivos organometálicos (RLi / RMgX) a ésteres al aire, a temperatura ambiente y utilizando agua o mezclas eutécticas como medio de reacción sostenible para la síntesis de alcoholes terciarios simétricos.

El rápido impacto científico alcanzado por la química organometálica de los elementos del bloque-s en disolventes próticos sostenibles, se traduce en la publicación

³⁸ Quivelli, A. F.; D'Addato, G.; Vitale, P.; García-Álvarez, J.; Perna, F. M.; Capriati, V. *Tetrahedron* **2021**, *81*, 131898.

de hasta tres artículos de revisión centrados en este campo en los tres últimos años.³⁹ Sin embargo, y a pesar de este rápido crecimiento, al comienzo de la realización de la presente investigación, la química organolítica y organomagnésiana en mezclas eutécticas aún no había abordado la síntesis de polímeros mediante mecanismos aniónicos por iniciación con organolíticos y la adición de litiados de los elementos del bloque-*p* a electrófilos orgánicos. Por lo tanto, al comienzo de esta investigación se plantearon como objetivos, de esta segunda parte del trabajo, el desarrollo de polimerizaciones aniónicas “vivas” y la adición de fosfuros de litio (LiPR₂) a electrófilos orgánicos, utilizando mezclas eutécticas basadas en *ChCl* como medio de reacción sostenible.

³⁹ (a) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779-6799. (b) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14854-14863. (c) García-Garrido, S. E.; Presa Soto, A.; Hevia, E.; García-Álvarez, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 3116-3130.

Objetivos

1. 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, al comienzo del presente trabajo se planteó el desarrollo de metodologías de síntesis de polímeros de alto interés académico e industrial, como son las poliolefinas, bajo las premisas de la conocida como “*Química Verde*”. De esta forma, y constatando que no existen precedentes de polimerizaciones aniónicas “vivas” iniciadas por compuestos organolíticos en disolventes sostenibles, se fijó como primer objetivo el desarrollo de metodologías sintéticas eficientes y en medios de reacción sostenibles, como son los Líquidos Eutécticos Profundos (DESs, “Deep Eutectic Solvents”), que den accesos a poliolefinas, homo- y co-polímeros, mediante mecanismos de polimerización secuencial controlada y “viva” iniciada por compuestos organolíticos.
2. Teniendo en cuenta que los procesos de auto-organización de copolímeros de bloques en Líquidos Eutécticos Profundos no ha sido explorada, como segundo objetivo se estableció el estudio de la auto-organización de copolímeros anfifílicos dotados de un segmento soluble o miscible con el DESs que pudiera estabilizar los agregados formados. Para ello, se pensó en utilizar bloques de poli(2/4-vinilpiridina) catiónicos resultantes de la cuaternización de los anillos de piridina.
3. Siguiendo la estela del reciente desarrollo de la química organolítica en líquidos eutécticos profundos y constatando la escasez de ejemplos que involucran nucleófilos basados en elementos del Grupo 15, el tercer objetivo que se marcó fue el desarrollo de metodologías de síntesis eficientes que involucren reacciones selectivas de adición de fosfuros de litio a distintos electrófilos orgánicos usando DESs como medios de reacción sostenibles.

Capítulo 3

Síntesis de homopolímeros y copolímeros al azar y de bloques en líquidos eutécticos profundos por medio de polimerizaciones aniónicas “vivas”

Introducción

Procesos de polimerización en líquidos eutécticos profundos

Al igual que antes ocurrió con los líquidos iónicos,¹ recientemente, las mezclas eutécticas han sido introducidas en los procesos de síntesis de polímeros de como medios de reacción sostenibles. Desde este punto de vista, es necesario decir que, además de como medio de reacción, las mezclas eutécticas también se han empleado como monómero en algunos procesos de polimerización. Así, se han descrito reacciones de polimerización en mezclas eutécticas donde tanto el dador de hidrógeno (HBD)² como el aceptor de hidrógeno (HBA)³ actúan de monómero polimerizable. En la presente Introducción se revisan algunos de los procesos de polimerización más destacados donde el DES actúa únicamente como medio de reacción.

1. Mezclas eutécticas como medios de reacción sostenible en procesos de polimerización

Desde la publicación del primer trabajo en 1985 que describe un proceso de polimerización en una mezcla eutéctica como medio de reacción⁴ (aunque no fue hasta el año 2011 cuando Mota-Morales y colaboradores publicaron un trabajo donde aparece explícitamente el término “*Deep Eutectic Solvent*” referido a un proceso de polimerización, “*polymerization*”)⁵ y especialmente a lo largo de la última década, se han publicado varios artículos de revisión centrados en diferentes aspectos de la química de polímeros (solubilización, extracción, síntesis o modificación de polímeros) utilizando mezclas eutécticas (los estudios más recientes se centran tanto en la polimerización de los componentes de las mezclas eutécticas como en su incorporación dentro de la estructura

¹ (a) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3691. (b) Brazel, C. S., Rogers, R. D., Eds. *Ionic Liquids in Polymer Systems. Solvents, Additives, and Novel Applications*. ACS Symposium Series 913; American Chemical Society: Washington, DC, **2005**. (c) Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2270-2299. (d) Harrisson, S.; Mackenzie, S. R.; Haddleton, D. M. *Chem. Commun.* **2002**, 2850-2851. (e) Hong, K.; Zhang, H.; Mays, J. W.; Visser, A. E.; Brazel, C. S.; Holbrey, J. D.; Reichert, W. M.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1368-1369. (f) Lu, J.; Yan, F.; Texter, J. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 431-448. (g) Kubisa, P. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 3-12. (h) Kubisa, P. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 1333-1347. (i) Kubisa, P. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *43*, 4675-4683. (j) Yuan, C.; Guo, J.; Si, Z.; Yan, F. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4059-4066.

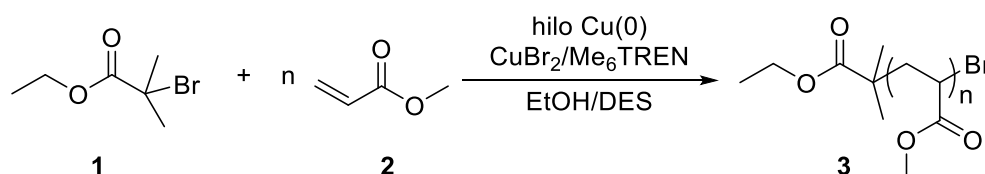
² (a) Mota-Morales, J. D.; Gutiérrez, M. C.; Sánchez, I. C.; Luna-Bárcenas, G.; del Monte, F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5328-5330. (b) Bednard, S.; Fluder, M.; Galica, M.; Bogdal, D.; Maciejaszek, I. J. *Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131*, 40608.

³ Isik, M.; Ruiperez, F.; Sardon, H.; Gozalez, A.; Zulfiqar, S.; Mecerreyes, D. *Macromol. Rapid Commun.* **2016**, *37*, 1135-1142.

⁴ Genies, E.M.; Tsintavis, C. *J. Electroanal. Chem.* **1985**, *195*, 109-128.

⁵ Mota-Morales, J. D.; Gutierrez, M. C.; Sánchez, I. C.; Luna-Bárcenas, G.; del Monte, F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5328-5330.

de un copolímero).⁶ Desde el punto de vista de su utilización como medios de reacción, las mezclas eutécticas se han empleado extensamente en polimerizaciones electroquímicas,⁷ policondensaciones,⁸ y polimerizaciones asistidas por moléculas palantilla (“molecular imprinting polymers”).⁹ Sin embargo, desde el punto de vista de las polimerizaciones controladas “vivas”, los únicos ejemplos que, hasta donde nosotros sabemos, han sido publicados hasta la actualidad, corresponden a polimerizaciones radicalarias de tipo ATRP. Así, hasta el comienzo del presente trabajo de investigación, solo existían tres trabajos en los que se estudiaran procesos de polimerización radicalaria controlada en mezclas eutécticas. El primer trabajo, publicado por Coelho y col. en el año 2017,¹⁰ describe la polimerización de metilacrilato (MA, **2**) utilizando Cu(0)/Cu(II) como especie catalítica activa (SARA ATRP), Me₆TREN como ligando y una mezcla de disolventes formada por etanol y un líquido eutéctico profundos (DES = cloruro de colina/urea (1:2), cloruro de colina/etilenglicol (1:2) y cloruro de acetil colina/urea (1:2)). Los autores describen tanto la reutilización del DES como del sistema catalítico (Cu(0)/Cu(II)/Me₆TREN) hasta en 2 copolímeros consecutivos. En estas condiciones de reacción la polimerización de MA (**2**) transcurre en condiciones controladas “vivas”.



Esquema 1. Síntesis del polímero **3** mediante SARA ATRP en una mezcla de disolventes EtOH/DES.

⁶ (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.

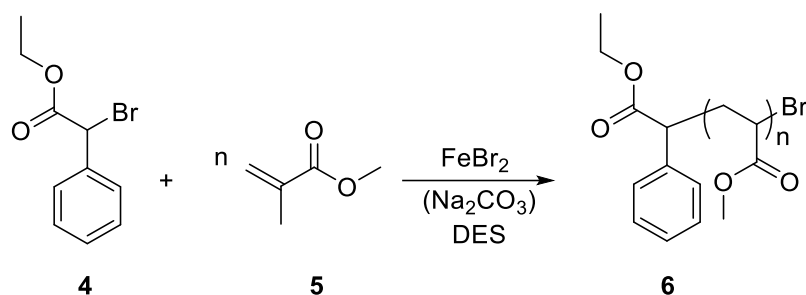
⁷ (a) Fernandes, P. M. V.; Campiña, J. M.; Pereira, C. M.; Silva, F. *J. Electrochem. Soc.* **2012**, *159*, G97-G105. (b) Prathish, K. P.; Carvalho, R. C.; Brett, C. M. A. *Electrochem. Commun.* **2014**, *44*, 8-11. (c) Zou, F.; Huang, X. *J. Mater. Sci.* **2018**, *53*, 8132-8140.

⁸ (a) Bhat, G.; Kandagor, V. *Synthetic polymer fibers and their processing requirements. In Advances in Filament Yarn Spinning of Textiles and Polymers*; Zhang, D., Ed.; Woodhead Publishing Limited: Cambridge, UK, 2014. (b) Patiño, P.; Gutiérrez, M. C.; Carriazo, D.; Ania, C. O.; Fierro, J. L. G.; Ferrer, M. L.; del Monte, F. *J. Mater. Chem. A* **2014**, *2*, 8719-8729 (c) Chen, L.; Deng, J.; Hong, S.; Lian, H. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2018**, *86*, 795-806.

⁹ (a) Liang, S.; Yan, H.; Cao, J.; Han, Y.; Shen, S.; Bai, L. *Anal. Chim. Acta* **2016**, *951*, 68-77. (b) Li, X.; Row, K. H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 16997-17004. (c) Li, G.; Wang, W.; Wang, Q.; Zhu, T. *J. Chromatogr. Sci.* **2016**, *54*, 271-279. (d) Li, G.; Wang, X.; Row, K. H. *Molecules* **2017**, *22*, 1061. (e) Li, X.; Row, K. H. *Anal. Sci.* **2017**, *33*, 611-617. (f) Li, G.; Row, K. H. *J. Sep. Sci.* **2017**, *40*, 4765-4772. (g) Li, G.; Wang, X.; Row, K. H. *Electrophoresis* **2018**, *39*, 1111-1118. (h) Tang, W.; Duan, Y.; Zhu, T.; Row, K. H. *J. Chromatogr. Sci.* **2017**, *55*, 654-661.

¹⁰ Maximiliano, P., Mendoça, P. V., Santos, M. R. E., Costa, J. R. C., Guliashevili, T., Serra, A. C., Coelho, J. F. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2017**, *55*, 371-381.

En mismo año, Wang y col. polimerizaron el metilmetacrilato (MMA, **5**) mediante una reacción ARGET ATRP catalizada por bromuro de hierro(II) y empleando un líquido eutéctico profundo como disolvente y ligando en la reacción (*Esquema 2*).¹¹ Los mejores resultados (\bar{D} ca. 1.4 y pesos moleculares controlados) se obtuvieron utilizando la mezcla caprolactama/acetamida (3:1) como medio de reacción.

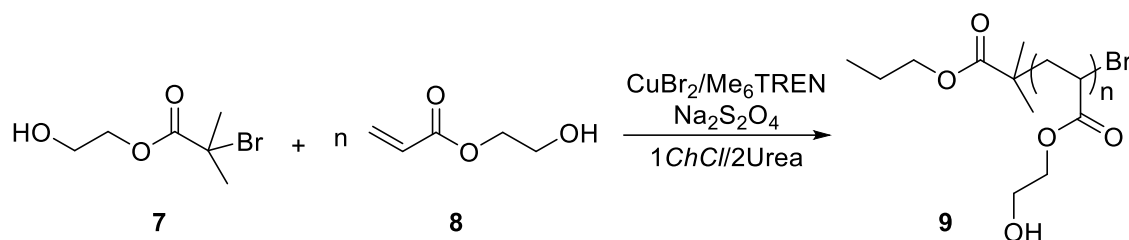


Esquema 2. Síntesis del polímero **6** mediante ARGET ATRP en una mezcla de disolventes caprolactama/acetamida (3:1).

Por último, y también publicado por el grupo de Coelho en el año 2017,¹² se describió una reacción de polimerización de 2-hidroxietil acrilato (HEA, **8**) tipo SARA ATRP catalizada por el sistema Cu(II)/Na₂S₂O₄ en la mezcla eutéctica cloruro de colina/urea (1ChCl/2Urea. *Esquema 3*). En estas condiciones se obtuvieron los poliácridatos **9** con polidispersidades muy variadas que van desde $\bar{D} = 1,15$ a 1,89 y pesos moleculares controlados.

¹¹ Wang, J., Han, J., Khan, M. Y., He, D., Peng, H., Chen, D., Xie, X., Xue, Z. *Polym. Chem.*, **2017**, *8*, 1616-1627.

¹² Mendonça, P. V., Lima, M. S., Guliashvili, T., Serra, A. C., Coelho, J. F. J. *Polymer*, **2017**, *132*, 114-121.

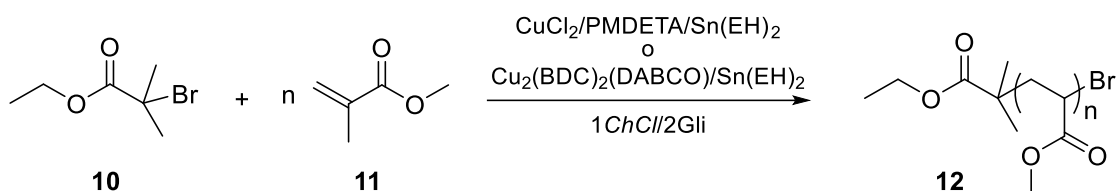


Esquema 3. Síntesis del polímero 9 mediante una SARA ATRP en el DES formado por cloruro de colina/urea (1:2)

Muy recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito una metodología para la síntesis de poli(metilmacrilato)s (PMMA, **11**) mediante reacciones ARGET ATRP. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando la mezcla $\text{CuCl}_2/\text{PMDETA}$ (PMDETA = *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietiltri-aminina) como sistema catalítico homogéneo y etilhexanoato de estaño(II) ($\text{Sn}(\text{EH})_2$) como reductor. (Esquema 4). En estas condiciones se obtuvieron PMMAs en condiciones controladas “vivas” y con bajas polidispersidades ($D < 1,3$). Además, se pudo utilizar como catalizador heterogéneo un “*Metal Organic Frameworks*” (MOF) de Cu(II), $\text{Cu}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$, que actúa de forma eficiente en presencia de $\text{Sn}(\text{EH})_2$ sin necesidad de ligando orgánico alguno. El empleo del MOF de Cu(II) permitió la recuperación tanto del catalizador como del medio de reacción (DES) hasta 6 ciclos sin pérdida apreciable de actividad. Además, los estudios cinéticos, tanto en fase homogénea como en fase heterogénea, 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).¹³ Además, la literatura científica también recoge otros trabajos de polimerización en mezclas eutécticas basados en diferentes mecanismos de reacción.¹⁴

¹³ Quiros-Montes, L.; Carriedo, G. A.; Garcia-Alvarez, J.; Presa Soto, A. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5865-5875.

¹⁴ (a) Li, X.-X.; Zhang, L.-S.; Wang, C.; Huang, Y.-P.; Liu, Z.-S. *Talanta* **2018**, *178*, 763-771. (b) Wang, Y.; Zhang, D.; Wang, J. *Microchim. Acta* **2018**, *185*, 1-10. (c) Park, T.-J.; Lee, S. H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 910-913. (d) Xiong, W.-L.; Wang, Y.-L.; Liu, Q.-Y.; Yao, Y.; Xiong, L.-H. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *46*, 282-284. (e) Xiong, W.-L.; Liu, Q.-Y.; Liu, C.-M.; Wang, Y.-L. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *48*, 18-21. (f) Meng, Y.; Chen, Y.-C.; Zhang, Z.-M.; Lin, Z.-J.; Tong, M.-L. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9052-9057. (g) Sousa, A. M. M.; Souza, H. K. S.; Latona, N.; Liu, C.-K.; Gonçalves, M. P.; Liu, L. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *111*, 206-214. (h) Sousa, A. M. M.; Souza, H. K. S.; Uknails, J.; Liu, S.-C.; Gonçalves, M. P.; Liu, L. *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *80*, 139-148. (i) Orelma, H.; Virtanen, T.; Spoljaric, S.; Lehmonen, J.; Seppälä, J.; Rojas, O. J.; Harlin, A. *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 652-661. (j) Lin, K.-T.; Ma, R.; Wang, P.; Xin, J.; Zhang, J.; Wolcott, M. P.; Zhang, X. *Macromolecules* **2019**, *52*, 227-235. (l) Wilberg-Keyriläinen, P.; Hiltunen, J.; Ropponen, J. *Cellulose* **2018**, *25*, 195-204. (m) Sánchez-Lejía, R. J.; Torres-



Esquema 4. Síntesis del polímero **12** mediante ARGET ATRP.

La revisión bibliográfica mostrada pone de manifiesto que, a pesar de que las polimerizaciones aniónicas iniciadas por reactivos organolíticos se ha empleado extensamente para obtener distintos tipos de poliolefinas con un alto control del peso molecular y bajos índices de polidispersidad, no hay ningún precedente de polimerización aniónica de olefinas en mezclas eutécticas.

Discusión de Resultados

Capítulo 3

La revisión bibliográfica mostrada en la Introducción del presente Capítulo pone de manifiesto que, a pesar de que las polimerizaciones aniónicas iniciadas por reactivos organolíticos se ha empleado extensamente para obtener distintos tipos de poliolefinas con un alto control del peso molecular y bajos índices de polidispersidad,¹ no hay ningún precedente de polimerización aniónica de olefinas en mezclas eutécticas. Por lo tanto, al comienzo de este trabajo de investigación y a la luz de los recientes avances de la química organolítica en mezclas eutécticas,² se planteó como objetivo el desarrollo de una metodología sintética que diera lugar a poliolefinas (homo- y co-poliolefinas tanto al azar como de bloques) por medio de mecanismos aniónicos iniciados por compuestos organolíticos en líquidos eutécticos profundos como medios de reacción sostenibles (Esquema 1)



Esquema 1. Adición organolítica a olefinas en DES para dar lugar a homo- y co-poliolefinas.

1. Polimerización aniónica de estireno y otras poliolefinas en líquidos eutécticos profundos (DES)

1.1. Polimerización de estireno (15b) en DES

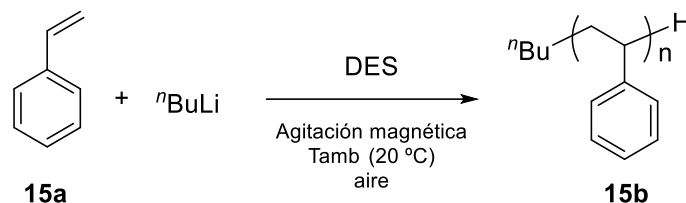
En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para la parametrización de la polimerización de estireno utilizando distintas cantidades de ⁿBuLi como iniciador y diferentes líquidos eutécticos profundos como medios de reacción. Así, cuando se añadieron 2,5 eq. de ⁿBuLi sobre una mezcla de estireno (1 eq.; [estireno]₀ = 1 M) y el líquido eutéctico 1*ChCl*/2*Gli* (*ChCl* = cloruro de colina; *Gli* = Glicerol), al aire, 20 °C y con agitación magnética (entrada 1, Tabla 1), se observó una coloración rojiza muy tenue de la mezcla de reacción que desapareció casi instantáneamente. El análisis de los crudos de reacción mediante ¹H-RMN mostró la presencia de apenas un 5% poliestireno. Conversiones incluso más bajas fueron encontradas cuando: *i*) se utilizaron los líquidos

¹ Hadjichristidis, N.; Iatrou, H.; Pispas, S.; Pitsikalis, M., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3211-3224.

² (a) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779-6799. (b) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14854-14863. (c) García-Garrido, S. E.; Presa Soto, A.; Hevia, E.; García-Álvarez, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 3116-3130. (d) Quivelli, A. F.; D'Addato, G.; Vitale, P.; García-Álvarez, J.; Perna, F. M.; Capriati, V. *Tetrahedron* **2021**, *81*, 131898.

eutéticos 1*ChCl*/2*Urea* (entrada 2, Tabla 1) o 1*ChCl*/2*EG* (*EG* = etilenglicol; entrada 3, Tabla 1), *ii*) una menor relación molar ⁿBuLi/estireno (de 2,5 a 0,5 eq., entrada 4, Tabla 1), *iii*) mayor temperatura (40 °C; entrada 5, Tabla 1) o *iv*) mayor concentración inicial de estireno en la mezcla de reacción ([estireno]₀ = 2 M; entrada 6, Tabla 1).

Tabla 1. Optimización de la reacción de ⁿBuLi con estireno en diferentes Líquidos Eutéticos



Entrada	[Estireno] ^[a] mol/L	ⁿ BuLi ^[b] (eq.)	T (°C)	DES	(15) Rend. ^[c] (%)
1	1,0	2,5	20	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	5
2	1,0	2,5	20	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	< 1
3	1,0	2,5	20	1 <i>ChCl</i> /2 <i>EG</i>	< 1
4	1,0	0,5	20	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	< 1
5	1,0	2,5	40	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	< 1
6	2,0	2,5	20	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	7

[a] Destilado con CaH₂ y almacenado (T < 4 °C) en atmósfera de N₂ y protegido de la luz. [b] Equivalentes de ⁿBuLi con respecto al de estireno (ⁿBuLi: 2,4 M en hexano. La concentración se determinó mediante valoración de disoluciones 2,5 M disponibles comercialmente de ⁿBuLi en hexano antes de su uso). [c] Rendimiento del poliestireno aislado y purificado. En todos los casos solo se observó estireno sin reaccionar (¹H-RMN y GC) en el medio de reacción.

Estos primeros resultados mostraron que, aunque los procesos de iniciación parecen ocurrir en cierta extensión (coloración rojiza de la disolución debido a la presencia de estiril-litio u especies oligoméricas de poliestiril-litio), los procesos de terminación son más rápidos que los de propagación de la cadena polimérica. Así, y dado que la reacción se está llevando a cabo en fase heterogénea (el estireno no es soluble en los líquidos eutécticos profundos empleados, Figura 1a) y que se ha observado una mejoría drástica de las conversiones en reacciones heterogéneas que han sido llevadas a cabo bajo tratamiento con ultrasonidos,³ se decidió llevar a cabo la reacción utilizando un

³ a) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339-3343; b) Chanda, A.; Fokin, V. V., *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748; c) Butler, R. N.; Coyne, A. G., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302-6337; d) Butler, R. N.; Coyne, A. G., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1809-1817; e) Butler, R. N.; Coyne, A. G., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9945-9960.

De esta forma, la mezcla de estireno y DES (1 M) se trató con ultrasonidos, al aire, durante 40 minutos hasta que la mezcla rección alcanzó una temperatura de 40 °C y se observó la formación de una dispersión coloidal de aspecto lechoso (Figura 1b). Transcurrido este tiempo, se añadieron 2,5 equivalentes de ⁿBuLi (entrada 1, Tabla 2). La mezcla de reacción se tornó de color rojizo (Figura 1c), persistiendo la coloración por espacio de 20 minutos (Figura 1d y 1e). Transcurrido este tiempo se obtienen una mezcla de reacción incolora (Figura 1e) que, tras tratamiento con agua da lugar a un sólido blanco que se aísla por filtración. El sólido obtenido se disuelve en THF y se precipita en metanol (MeOH) obteniéndose un sólido blanco pulverulento que se analiza por ¹H- y ¹³C{¹H}-RMN. Los espectros de ¹H- y ¹³C{¹H}-RMN mostraron las señales características del poliestireno y un estudio mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) mostró que el poliestireno sintetizado tiene un M_n de 1400 g/mol (ca. 14 unidades repetidas) y una polidispersidad de $D = 1,4$. El rendimiento del poliestireno aislado y purificado fue del 30 %.

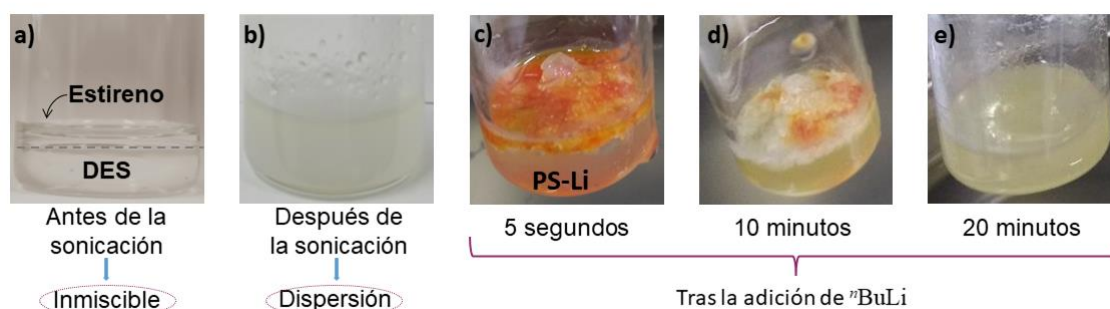


Figura 1. a) Estireno y DES inmiscibles previamente a la sonicación, b) Dispersión de estireno en DES tras sonicar la mezcla durante 40 min a 40 °C, c) Formación del PS-Li (color rojizo) tras 5 segundos de la adición de ⁿBuLi al vial de reacción, d) Aspecto del PS-Li transcurridos 10 minutos de la adición de ⁿBuLi, e) PS-Li pasados los 20 minutos.

Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando 0,5 eq. de ⁿBuLi (entrada 2, Tabla 2), se obtuvo, como era de esperar, un poliestireno con un mayor grado de polimerización, $M_n = 4000$ g/mol (~ 40 unidades repetidas), y una polidispersidad muy baja, $D = 1,2$ (Figura 2). Además, el rendimiento del poliestireno aislado y purificado fue del 60 %. Los resultados obtenidos en estas condiciones de reacción no difieren en exceso de aquellos obtenidos utilizando disolventes orgánicos secos, atmósferas protectoras y bajas temperaturas de reacción.

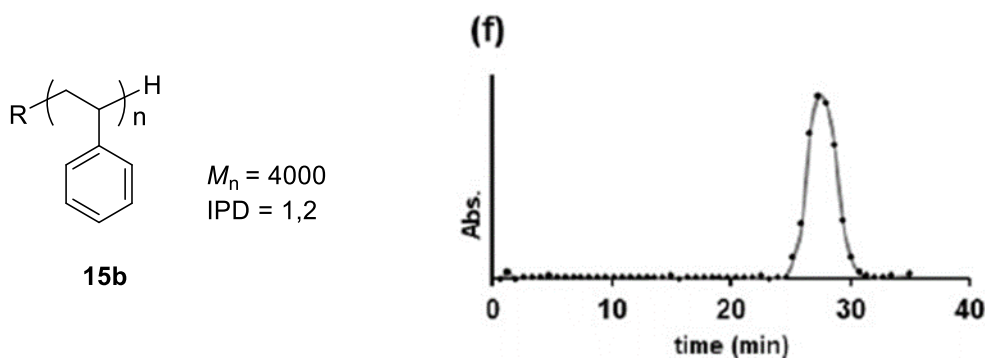


Figura 2. a) Cromatograma de GPC obtenido para el compuesto **15b**, b) cromatograma de CG obtenido en la síntesis de **15b**.

Es más, los espectros de 1H - y $^{13}C\{^1H\}$ -RMN para el poliestireno sintetizado usando estas condiciones de reacción, mostró, además de las señales esperadas para los hidrógenos metílicos de la cadena principal (1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2,2-1,1 (CH_2); (CH)) y los hidrógenos aromáticos (1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,6-6,2 (Ph)), las señales correspondientes al iniciador nBu (1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,0 y 0,7. Figura3). Además, la integración relativa de las señales del grupo nBu respecto a las del poliestireno resultó en un grado de polimerización de 36 unidades repetidas, concordante con el obtenido por GPC y coherente con una iniciación por parte del nBuLi añadido y no debida a procesos no controlados o accidentales.

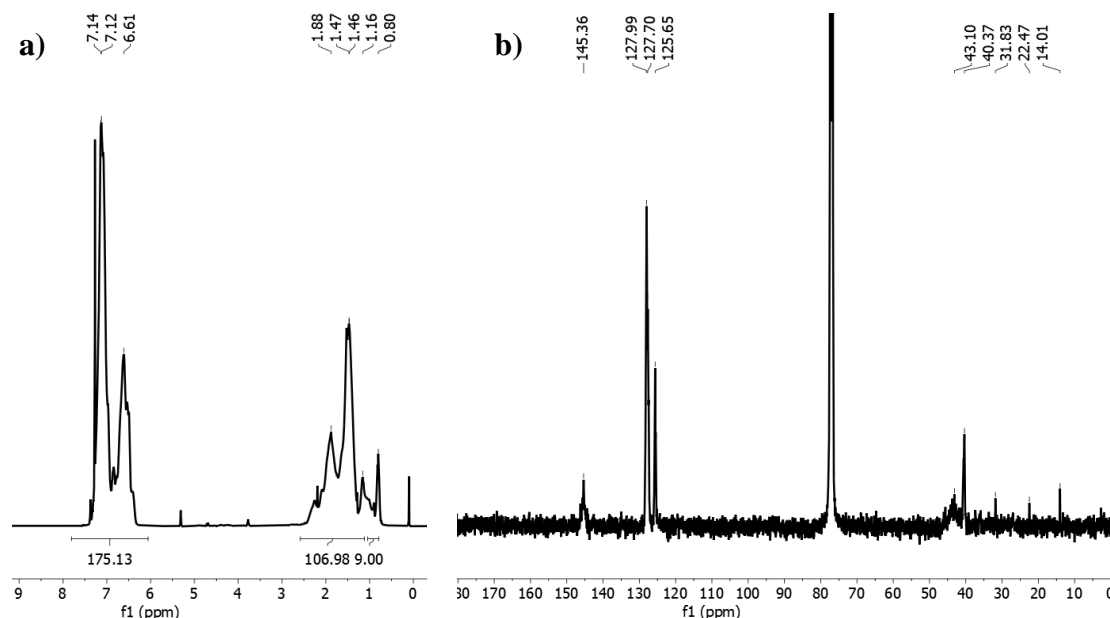


Figura 3. Espectros del compuesto **15b** en $CDCl_3$ a) 1H -RMN y b) $^{13}C\{^1H\}$ -RMN.

Los bajos valores obtenidos para la polidispersidad ($\mathcal{D} = 1.2$) indican una velocidad de propagación muy elevada y superior a la de iniciación. De hecho, valores

muy similares de rendimiento, M_n y D se obtuvieron tras parar la reacción transcurridos únicamente dos minutos tras la adición del iniciador ${}^n\text{BuLi}$ (55 %, $M_n = 3800$ y $D = 1,2$), lo que es consecuente con una velocidad de propagación extremadamente alta en el medio altamente polar de $1\text{ChCl}/\text{Gli}$. La discrepancia entre el M_n obtenido experimentalmente por GPC y el teórico (2 unidades repetidas para 0,5 eq. De ${}^n\text{BuLi}$), se debe a la hidrólisis de parte del iniciador por parte del medio de reacción prótico. Sin embargo, la alta velocidad de propagación de las cadenas poliméricas permite el crecimiento de las mismas antes de que ocurran los procesos de terminación, lo que explica el peso molecular obtenido para el PS sintetizado en estas condiciones de reacción. Dada la heterogeneidad de la reacción, se estudió su reproducibilidad repitiendo la misma reacción tres veces consecutivas y obteniendo los valores promedio de rendimiento y M_n ; y comprobando que la polimerización de estireno llevada a cabo en las condiciones descritas es totalmente reproducible (entrada 4 de la Tabla 2). Además, la reacción se llevó a cabo a 5 veces la escala anteriormente utilizada (8,5 mmol de estireno frente a 1,5 mmol) sin que se observasen cambios notables en los parámetros macromoleculares del poliestireno obtenido (entrada 4 de la Tabla 2).

Es razonable pensar que el tratamiento con ultrasonidos por tiempo prolongado de la mezcla de reacción produzca una dispersión homogénea de gotas de estireno de tamaño micrométrico en el líquido eutéctico utilizado como medio de reacción. Esta formación de una dispersión coloidal de estireno en el DES aumentaría sensiblemente la superficie específica del estireno disponible para el iniciador de ${}^n\text{BuLi}$ y minimizaría los procesos de hidrólisis a la vez que favorece la polimerización. Esta explicación sería coherente, a su vez, con la observación de una estructura porosa en los poliestirenos sintetizados. Por lo tanto, los poliestirenos así sintetizados se estudiaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Las imágenes de SEM mostraron, en efecto, una microestructura porosa que es compatible con la formación de una dispersión de estireno en el DES (Figura 4).

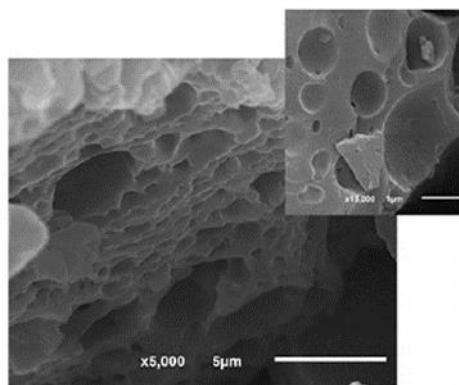


Figura 4. Micrografía obtenida por SEM del compuesto **15b**.

La reacción de polimerización de estireno llevada a cabo: *i*) con un estireno sin purificar, es decir, utilizado en las condiciones en las que se recibió del proveedor correspondiente (Sigma-Aldrich, ver Parte Experimental. entrada 4, Tabla 2) o *ii*) utilizando 2-metiltetrahidrofurano, en lugar de CH_2Cl_2 , como disolvente de extracción durante la etapa de purificación (entrada 5, Tabla 2), dio lugar a la obtención de poliestireno con rendimientos similares y propiedades macromoleculares idénticas al obtenido en las condiciones anteriores (entrada 2 de la tabla 2). El empleo de mayores cantidades de iniciador (entradas 6-9, Tabla 2) condujo a la formación de PS de menor peso molecular, básicamente oligómeros con grados de polimerización menores de 10 unidades repetidas. Por otra parte, la reducción de la cantidad de $n\text{BuLi}$ de 0,5 a 0,1 y 0,25 eq. (entradas 10 y 11 de la Tabla 2 respectivamente) no condujo a la formación de poliestireno, siendo el estireno el único producto observable en las mezclas de reacción. Por otra parte, cuando la reacción se llevó a cabo a concentraciones mayores de estireno en la mezcla de reacción (2, 5 y 10 M), se obtuvo un mayor rendimiento de poliestireno (hasta 90 % a 10M, entradas 12 a 14, Tabla 2). No obstante, los polímeros obtenidos a estas concentraciones más altas mostraron un peso molecular más bajo ($M_n \approx 2500$ g/mol, $n \approx 25$) y una mayor polidispersidad ($D = 1,7$). Los pesos moleculares más bajos se pueden explicar aludiendo al mayor número de cadenas iniciadas al trabajar en medios más concentrados, mientras que los mayores índices de polidispersidad se pueden explicar en base a un aumento notable de la viscosidad del medio de reacción por efecto de la presencia de un mayor número de cadenas de poliestiril-litio (nótese la facilidad de los RLi a formar clusters de alta nuclearidad en disolución), lo que reduciría la difusión en el seno de la disolución y aumentaría, por lo tanto, la polidispersidad de las cadenas. Este

aumento de viscosidad es muy patente en las disoluciones más concentradas. A 5 y 10 mg/mL (Figura 5). A estas concentraciones, la mezcla de reacción forma un gel compacto y homogéneo donde las cadenas de poliestiril-litio (rojizas) son muy persistentes en el tiempo. De hecho, la coloración rojiza es visible sin observarse disminución de su intensidad por más de 60 minutos. Estos largos tiempos de vida de las cadenas “vivas” de poliestireno se pueden explicar por la formación de un gel compacto que impide tanto los procesos difusionales de las cadenas de poliestiril-litio y estireno para dar lugar a crecimiento de las cadenas poliméricas, como los de las moléculas responsables de la hidrólisis de los grupos finales (agua y componentes del DES, principalmente). La formación de estos geles será utilizada más adelante para la síntesis de copolímeros de bloques.

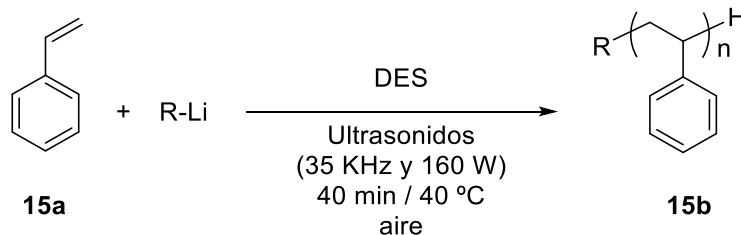


Figura 5. Imágenes de la reacción 60 min después de la adición de $n\text{BuLi}$ sobre la mezcla de estireno y DES (1*ChCl* /2*Gli*) a diferentes concentraciones iniciales de estireno (izquierda = 5 mol/L; derecha = 10 mol/L).

El empleo de: *i*) menores tiempos y temperatura de reacción (entradas 15-19 de la Tabla 2) o *ii*) aditivos como la *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA), *N,N,N',N',N'*-pentametildietilamina (PMDETA), o el LiCl (entradas 20-22, Tabla 2), no mejoraron el rendimiento de polimerización del estireno.

El empleo de distintos iniciadores organolíticos y líquidos eutécticos profundos en la polimerización de estireno fue estudiado utilizando las condiciones anteriormente optimizadas (entrada 2 de la Tabla 2). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Polimerización aniónica de estireno mediante el uso de diferentes iniciadores organolíticos (R-Li) y diferentes DES como disolvente.



Entrada ^[a]	R-Li	DES	15b ^[h] (%)	M _n (Đ) ^[i]
1	<i>sec</i> BuLi ^[b]	1 <i>ChCl</i> /2Gli	42	< 1000 (-) ^[j]
2	<i>tert</i> BuLi ^[c]	1 <i>ChCl</i> /2Gli	14	< 1000 (-) ^[j]
3	MeLi ^[d]	1 <i>ChCl</i> /2Gli	24	5500 (2,3)
4	Me ₃ SiCH ₂ Li ^[e]	1 <i>ChCl</i> /2Gli	< 1	-
5	<i>n</i> BuLi	1 <i>ChCl</i> /2EG	6	10500 (5,0)
6	<i>n</i> BuLi	1 <i>ChCl</i> /2Urea	20	2500 (1,5)
7	<i>n</i> BuLi	1 <i>ChCl</i> /2LAc ^[f]	36	5300 (1,3)
8	<i>n</i> BuLi	1 <i>ChCl</i> /2OxAc ^[g]	< 1	-

[a] Reacción modelo: [estireno] = 1 mol/L (1,7 mmol de estireno); 0,5 eq. R-Li. [b] 1,4 mol/L en ciclohexano. [c] 1,05 mol/L en pentano. [d] 1,3 mol/L en éter dietílico. [e] 1,0 mol/L en pentano. [f] LAc = ácido láctico. [g] OxAc = ácido oxálico. [h] Rendimiento de poliestireno aislado **15b**. [i] Calculado por GPC calibrado con patrones de poliestireno (eluyente: THF). [j] M_n y Đ no pudieron medirse exactamente debido a que el pico cromatográfico aparece a un tiempo de retención muy alto, junto con el pico del sistema. El peso molecular se corresponde con oligómeros de poliestireno (n < 10).

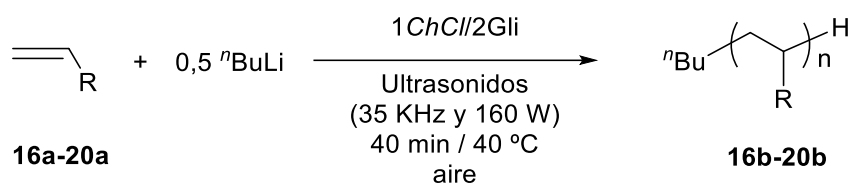
Cuando se utilizan los iniciadores organolíticos *sec*BuLi o *tert*BuLi (el *sec*BuLi es el iniciador comúnmente utilizado para la polimerización de estireno en disolventes poco polares como el ciclohexano) en combinación con 1*ChCl*/2Gli, se obtuvieron poliestirenos (**15b**) con rendimientos moderados y bajos (entradas 1 y 2, Tabla 3) y con muy bajos grados de polimerización (n < 10), cifra que se corresponde con la formación de oligómeros de poliestireno. Cuando se empleó MeLi como iniciador, se obtuvo un poliestireno con un M_n mayor que con *sec*BuLi y *tert*BuLi (n ~ 55 unidades repetidas. Entrada 3, Tabla 3), pero en muy bajo rendimiento y altas polidispersidades (Đ = 2,3). El empleo de Me₃SiCH₂Li, que muestra una menor basicidad en comparación con los anteriores iniciadores estudiados, no produce polimerización observable de estireno (entrada 4, Tabla 3). A la luz de estos resultados, se puede establecer la siguiente actividad para los iniciadores organolíticos en la polimerización de estireno en 1*ChCl*/2Gli: *n*BuLi < *sec*BuLi < *tert*BuLi < MeLi < Me₃SiCH₂Li. Este orden difiere con respecto a la actividad encontrada para la polimerización de estireno en disolventes orgánicos polares (*tert*BuLi

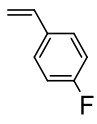
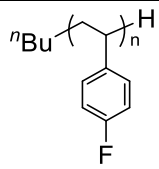
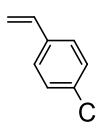
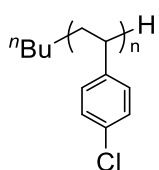
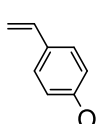
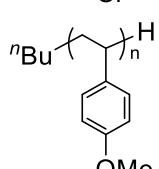
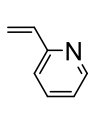
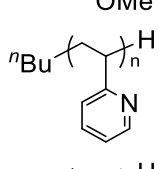
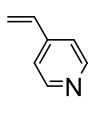
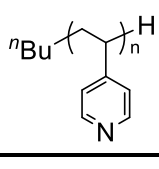
$\sim \text{}^{\text{sec}}\text{BuLi} > \text{}^{\text{n}}\text{BuLi} > \text{MeLi}$).⁴ En estos últimos, la diferencia de actividad se explica aludiendo al distinto grado de asociación de los organolíticos en disolventes orgánicos. El nivel de asociación entre la estructura y los RLi en disolventes eutécticos profundos es aún desconocida, pero a la luz de estos resultados se puede deducir que, dejando de lado otros factores que afecten a la reactividad como el disolvente donde estos RLi se encuentran disueltos, el grado de asociación de estos difiere sensiblemente del conocido en disolventes orgánicos convencionales. Por otro lado, el cambio del dador de hidrógeno del líquido eutéctico empleado en la polimerización de estireno (glicerol por urea, ácido láctico (Lac) o ácido oxálico (OxAc)) originó, en todos los casos, a una disminución del rendimiento de la polimerización (entradas 5-8 de la Tabla 3).

1.2. Polimerización de estirenos *para*-sustituídos (16b-18b) y vinilpiridinas (19b-20b) en DES

Habiendo establecido las condiciones experimentales óptimas que conducen a la preparación de poliestireno (**15b**) en líquidos eutécticos profundos mediante el empleo de un iniciador organolítico y trabajando en condiciones aeróbicas, se estudió el alcance de la reacción utilizando distintos estirenos *para*-sustituídos tanto con grupos que retiran densidad electrónica (4-X-Ph-CH=CH₂; X= F (**16a**), Cl (**17a**)); como por grupos que ceden densidad electrónica ((4-OMe-Ph-CH=CH₂, **18a**); así como 2- y 4-vinilpiridina (**19a** y **20a**, respectivamente) (ver Tabla 4).

⁴ (a) Kunlz, I. *J. Polym. Sci.: Part A Gen. Pap.* **1964**, 2, 2827-2834. (b) Hsieh, H. L. *J. Polym. Sci.: Part A. Gen. Pap.* **1965**, 3, 163-172. (c) Weiner, M.; Vogel, C.; West, R. *Inorg. Chem.* **1962**, 1, 654-658.

Tabla 4. Polimerización aniónica de diferentes olefinas en DES.

Entrada ^[a]	CH ₂ =CH-R ^[b]	Polímero	Rend. ^[c] (%)	Mn (Đ) ^[d]
1	 16a	 16b	60	4000 (1,9)
2	 17a	 17b	43	8000 (1,9)
3	 18a	 18b	25	2500 (1,2)
4	 19a	 19b	65	7500 (2,8)
5	 20a	 20b	25	6800 (1,6)

[a] Reacción modelo: [olefina] = 1 mol/L (1,7 mmol de olefina); 0,5 eq. ⁿBuLi(2,3 mol/L en hexano). [b] Todas las olefinas se utilizaron tal y como se recibieron comercialmente. [c] Rendimiento del polímero aislado y purificado. [d] Calculado por GPC calibrado con patrones de poliestireno (eluyente: THF).

En todos los casos la polimerización se produjo obteniéndose los polímeros deseados con rendimientos entre moderados y buenos. Así, tanto los poliestirenos *para*-sustituídos que cuentan con un grupo aceptor de electrones (EWG) como con un grupo electrodador (EDG) en la posición *para* del anillo aromático [PS-C₆H₄-X; X= EWG= F (**16b**), Cl (**17b**), X=EDG=OMe (**18b**)] se obtuvieron con altos pesos moleculares ($M_n > 2500$ g/mol) e índices de polidispersidad moderados ($\bar{D} < 2.0$, entradas 1-3, Tabla 4). Como era de esperar, la presencia de grupos EWG en el anillo aromático del estireno *para*-sustituído facilita el proceso de polimerización aniónica obteniéndose mayores rendimientos para los PS con un grupo F o Cl en la posición *para*- del anillo aromático

(**16b** y **17b**, entradas 1 y 2, Tabla 4) que para el PS *para*-sustituido con un grupo electron-dador, OMe (**18b**, entrada 3, Tabla 4). El análisis de RMN de los PS *para*-sustituidos sintetizados (**16b**, **17b** y **18b**) son coherentes con la fórmula molecular propuesta para los mismos (ver a modo de ejemplo los espectros de ^1H - y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del polímero **18b** en la Figura 6).

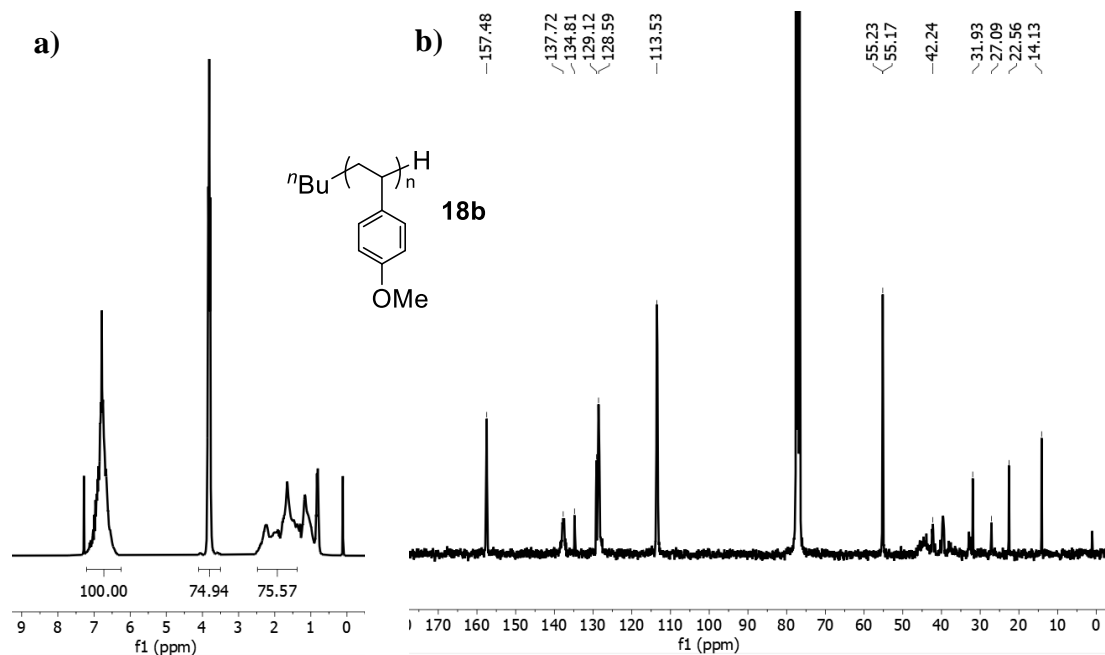


Figura 6. Espectro de RMN en CDCl_3 del compuesto **18b** a) ^1H -RMN y b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN.

Cabe destacar que, aunque **16b** y **18b** han sido sintetizados previamente por polimerización aniónica del estireno *para*-sustituido correspondiente,⁵ este es, hasta donde nosotros sabemos, el primer ejemplo de síntesis de **17b** iniciado por un reactivo organolítico.

Usando las mismas condiciones de reacción fue posible, también, sintetizar tanto poli(2-vinilpiridina) (P2VP, **19b**, entrada 4, Tabla 4) como poli(4-vinilpiridina) (P4VP,

⁵ El poli(4-cloroestireno) se puede preparar tanto por polimerización catiónica como por polimerización por radicales. Ejemplos seleccionados de polimerización catiónica viva: a) De, P.; Faust, R., *Macromolecules* **2004**, *37*, 9290-9294; b) Kennedy, J. P.; Kurian, J., *Macromolecules* **1990**, *23*, 3736-3741; c) Kennedy, J. P.; Kurian, J., *Polym. Bull.* **1990**, *23*, 259-263; d) Kennedy, J. P.; Kurian, J., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1990**, *28*, 3725-3738; e) Nagy, A.; Majoros, I.; Kennedy, J. P., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 3341-3347; f) Kanaoka, S.; Eika, Y.; Sawamoto, M.; Higashimura, T., *Macromolecules* **1996**, *29*, 1778-1783; g) Satoh, K.; Nakashima, J.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; *Macromolecules* **2001**, *34*, 396-401; h) Cao, X.; Faust, R., *Macromolecules* **1999**, *32*, 5487-5494. Ejemplos de polimerización por radicales: i) Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M., *Macromolecules* **2000**, *33*, 6746-6755; j) Wiacek, M.; Wesolek, D.; Rojewski, S.; Bujnowicz, K.; Schab-Balcerzak, E., *Polym. Int.* **2014**, *63*, 1982-1990; k) Areephonng, J.; Mattson, K. M.; Treat, N. J.; Poelma, S. O.; Kramer, J. W.; Sprafke, H. A.; Latimer, A. A.; Read de Alanizab, J.; Hawker, C. J., *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 370-374.

20b, entrada 5, Tabla 4), con rendimientos entre bajos (P4VP) y moderados (P2VP) y polidispersidades entre moderadas (P4VP) y altas (P2VP). Los espectros de ^1H - y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN de P2VP y P4VP (ver a modo de ejemplo los espectros de ^1H - y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN de P2VP en la Figura 7) son coherentes con la fórmula molecular propuesta para estos polímeros.

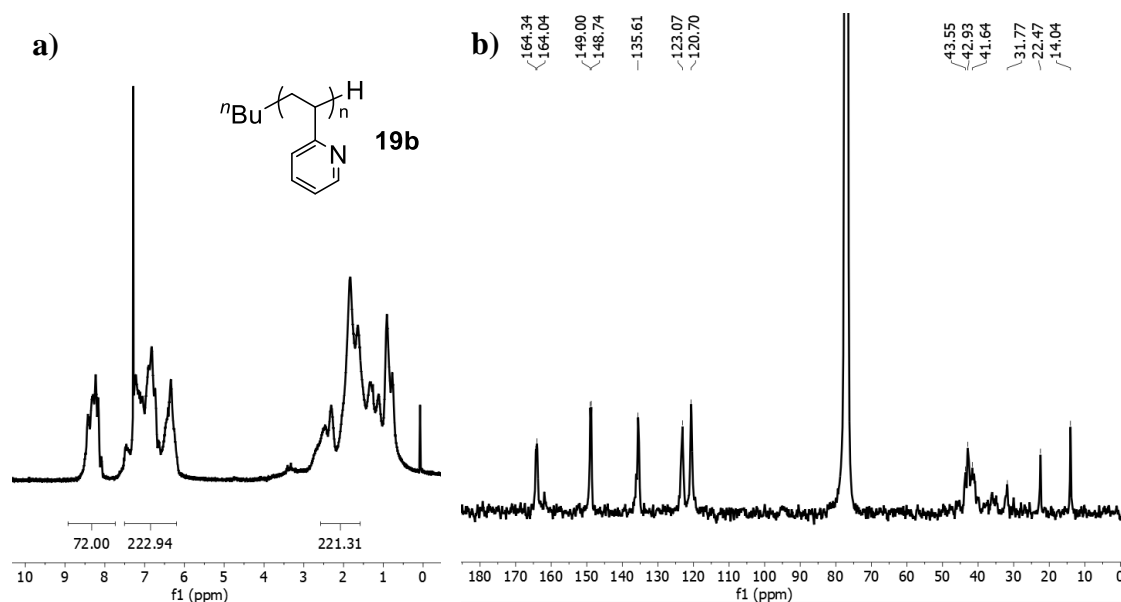
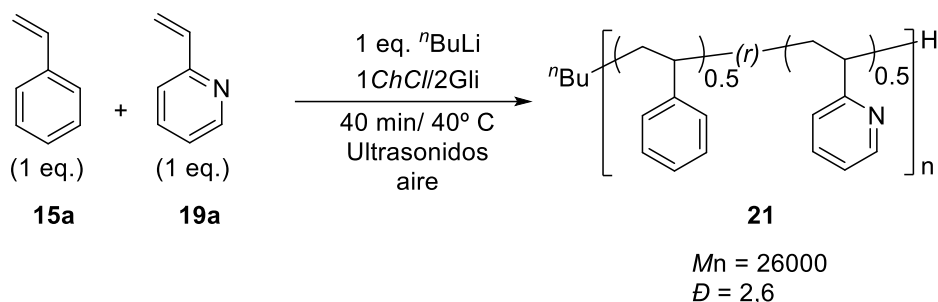


Figura 7. Espectro de RMN en CDCl_3 del compuesto **19b**; a) ^1H -RMN y b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN.

1.3. Síntesis de copolímeros con disposición aleatoria (**21**) y de bloques (**22**) en DES

Habiéndose demostrado la versatilidad sintética de la polimerización aniónica en líquidos eutécticos, se decidió aplicarla para la síntesis de copolímeros poliestireno-*r*-poli(2-vinilpiridina) (PS-*r*-P2VP; donde *r* hace referencia a “*random*”). Así, utilizando las condiciones experimentales optimizadas para la homopolimerización de diferentes olefinas, el tratamiento de cantidades equimolares de estireno (**15a**) y 2-vinilpiridina (**19a**) en $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ con $^n\text{BuLi}$ (0,5 equiv. respecto de los moles totales de olefina), condujo a la obtención copolímero (**21**) con un buen rendimiento (70%) y disposición aleatoria de las unidades de PS y P2VP a lo largo de las cadenas poliméricas (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de copolimerización aleatoria en la síntesis de **21**.

El análisis de los espectros de ^1H -RMN del copolímero **21** (Figura 8) confirmó la presencia de un 50% de unidades de PS y P2VP (integración relativa de las señales de cada unidad repetida proporciona un ratio PS/P2VP = 1/1), lo que es coherente con una disposición alternada de las unidades de PS y P2VP a lo largo de las cadenas poliméricas (se ha observado una disposición alternada similar para copolímeros PS-*r*-P2VP sintetizados por copolimerización radicalaria con TEMPO o AIBN de una mezcla equimolar de estireno y 2-vinilpiridina).⁶ El análisis del copolímero PS-*r*-P2VP (**21**) mediante cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) mostró la presencia de un único pico cromatográfico con $M_n = 26000$ g/mol, lo que es coherente con la copolimerización de ambos monómeros y no una homopolimerización de cada uno de ellos por separado (originaría dos picos cromatográficos o un pico con varios máximos o colas debido al distinto comportamiento hidrodinámico del PS y el P2VP en disolución de THF).

⁶ (a) Lo, C.-T.; Chou, P.-W. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 12763–12771. (b) Chen, Z.; Wang, Y.; Feng, Y.; Jiang, X.; Yang, C.; Wang, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *91*, 1842–1847. (c) Antonietti, M.; Heinz, S.; Schmidt, M.; Rosenauer, C. *Macromolecules* **1994**, *27*, 3276–3281. (e) Schulz, M. F.; Khandpur, A. K.; Bates, F. S.; Almdal, K.; Mortensen, K.; Hajduk, D.; Damian, A.; Gruner, S. M. *Macromolecules* **1996**, *29*, 2857–2867. (f) Nguyen, H. T.; Tran, T. T. T.; Nguyen-Thai, N. U. *J. Nanoestruc. Chem.* **2018**, *8*, 61–69.

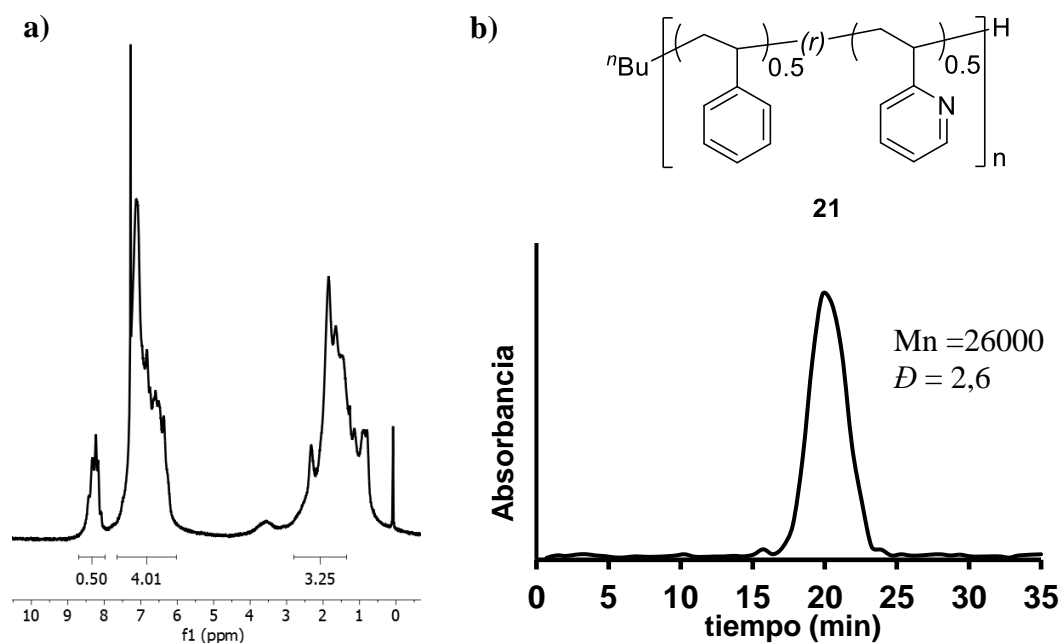
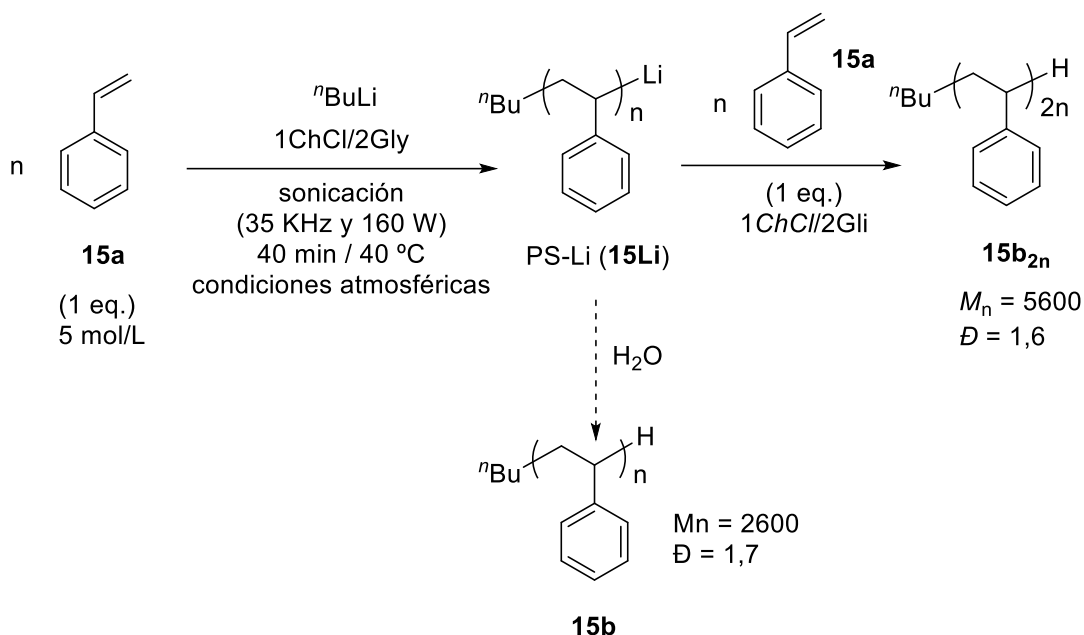


Figura 8. a) Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 obtenido para el copolímero **21** que proporciona además la relación molar del copolímero, $(\text{PS}_{0.5}\text{-}r\text{-}\text{P2VP}_{0.5})_n$. b) Cromatograma de GPC obtenido para el copolímero **21**.

La persistencia de las cadenas de poliestiril-litio (PS-Li, **15Li**) en disoluciones concentradas de $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ debido a la formación de un gel polimérico que permite una baja movilidad de las cadenas poliméricas, permitió utilizar estos geles como precursores de copolímeros de bloques. En efecto, las cadenas de PS-Li (**15Li**) serían activas frente a la adición de un segundo monómero, que crecería desde el único extremo activo de las mismas generando un copolímero de dos bloques. Para validar esta hipótesis estudiamos primero la extensión de las cadenas de PS-Li (**15Li**) por adición de estireno. Así, se sintetizó un gel de PS-Li (**15Li**) por polimerización de estireno a una concentración 5 M en $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ e iniciado por $n\text{BuLi}$ (0,5 eq. Esquema 3). Una alícuota del mismo se separó del medio de reacción, se trató con agua y se estudió mediante GPC mostrando un $M_n = 2600$ g/mol y una polidispersidad de $D = 1.7$ (**15b** en Esquema 3). Transcurridos 30 minutos tras la formación del gel de PS-Li (**15Li**), sobre el resto de la muestra se añadió una disolución de estireno (1 eq.) en $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ bajo acción de los ultrasonidos, observando la homogenización instantánea de la mezcla resultante de color rojizo. El PS resultante se aisló por precipitación en agua y su posterior análisis mediante GPC mostró un $M_n = 5600$ g/mol, casi el doble del obtenido para **15b_{2n}**, y una polidispersidad de $D = 1.6$ (**15b_{2n}** en Esquema 3 y Figura 9). Este resultado evidencia: *i*) la actividad de los PS-

Li ocluidos en el seno del gel formado y *ii*) el crecimiento de las cadenas de PS-Li (**15Li**) por adición de más cantidad de estireno (nótese que una iniciación que no tuviera lugar a partir de cadenas de PS-Li generaría PS de un peso molecular similar al de **15b**).



Esquema 3. Síntesis del poliestireno de doble longitud **15b_{2n}**.

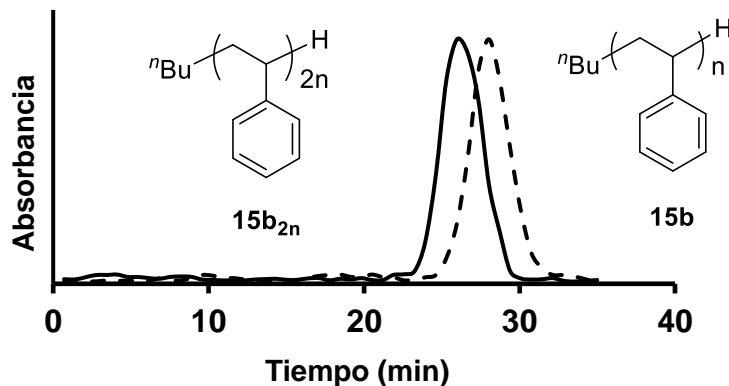
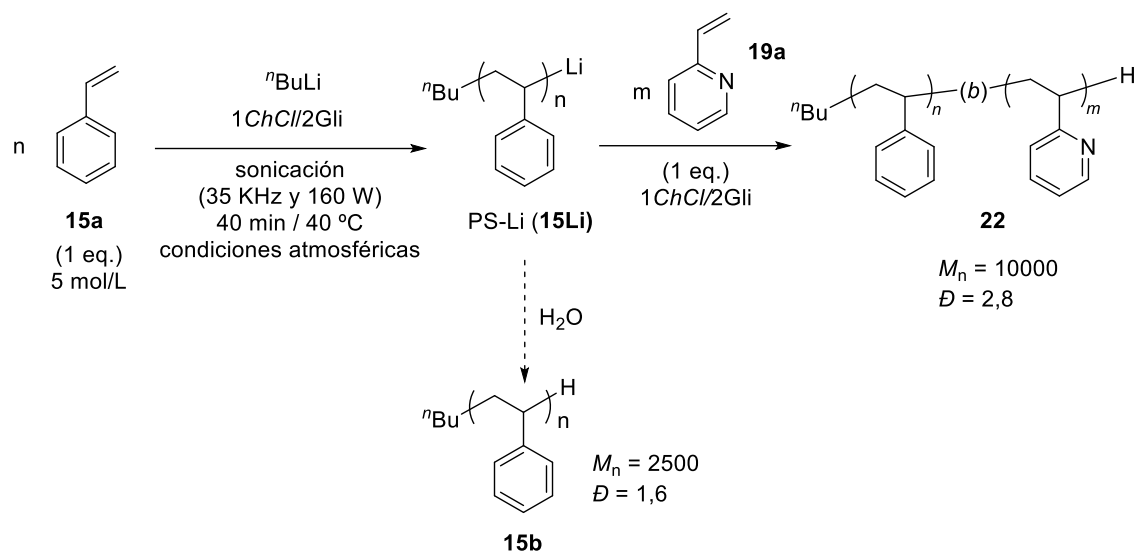


Figura 9. Superposición de los cromatogramas de GPC obtenidos para los poliestirenos **15b_{2n}** (línea continua) y **15b** (línea punteada).

La extensión de esta reacción a un segundo monómero de distinta naturaleza que el estireno, originaría copolímeros lineales de bloques. Así, y siguiendo la metodología anteriormente descrita para la extensión de las cadenas de poliestireno, sobre el gel polimérico de PS-Li (**15Li**) se añadió una cantidad equimolar de 2-vinilpiridina en 1ChCl/2Gly (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del copolímero de bloques PS-*b*-P2VP **22**.

Al igual que en el caso anterior, una alícuota de la muestra de PS-Li (**15Li**) fue tratada con agua y analizada mediante GPC (**15b** en la Figura 11; $M_n = 2500$ g/mol; $D = 1,6$) al igual que el copolímero PS-*b*-P2VP (**22**) resultante de la adición de 2-vinilpiridina al gel de PS-Li. La presencia de un único pico cromatográfico de mayor peso molecular ($M_n = 10000$; $D = 2,8$; Figura 11) que el mostrado por **15b**, es coherente con la formación de un copolímero de bloques PS-*b*-P2VP. Además, la integración relativa de las señales características de ambos bloques en el espectro de ^1H -RMN (Figura 10) permitió calcular una relación de bloques PS/P2VP = 0,71. Como el grado de polimerización de las cadenas de PS (**5b**) se pueden determinar con el peso molecular obtenido para alícuota extraída, se pudo determinar una fórmula molecular para el copolímero **22** de PS₂₅-*b*-P2VP₃₅ (los subíndices indican el grado de polimerización de cada uno de los bloques.).

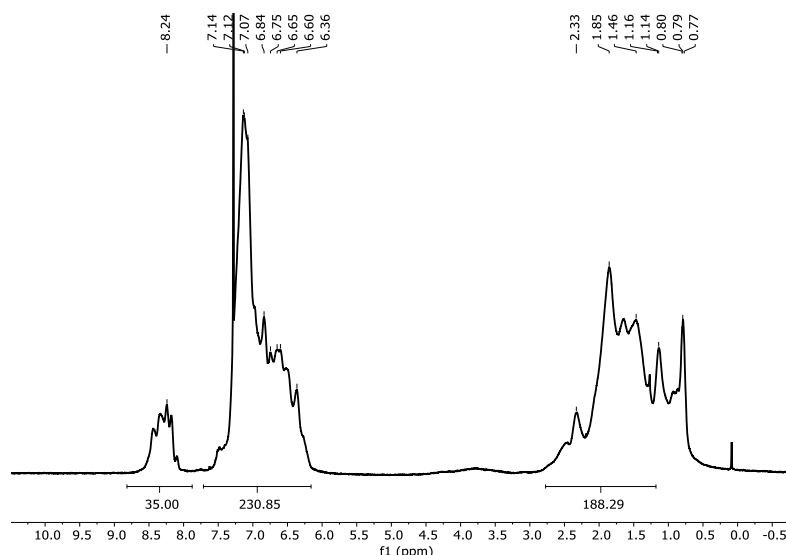


Figura 10. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del copolímero de bloques **22**.

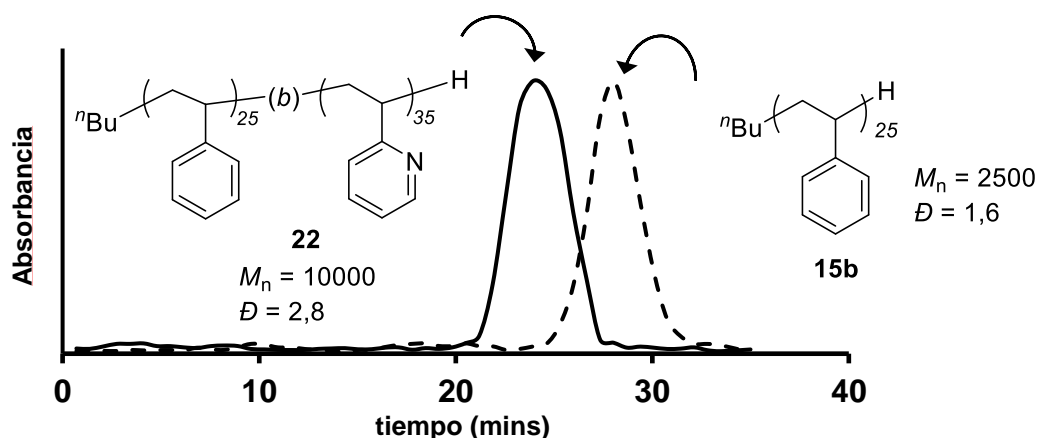


Figura 11. Superposición de cromatograma obtenidos para el poliestireno (**15b**, línea punteada) y para el copolímero de bloques (**22**, línea continua).

2. Estudios de auto-organización del copolímero PS-*b*-P2VP (**22**)

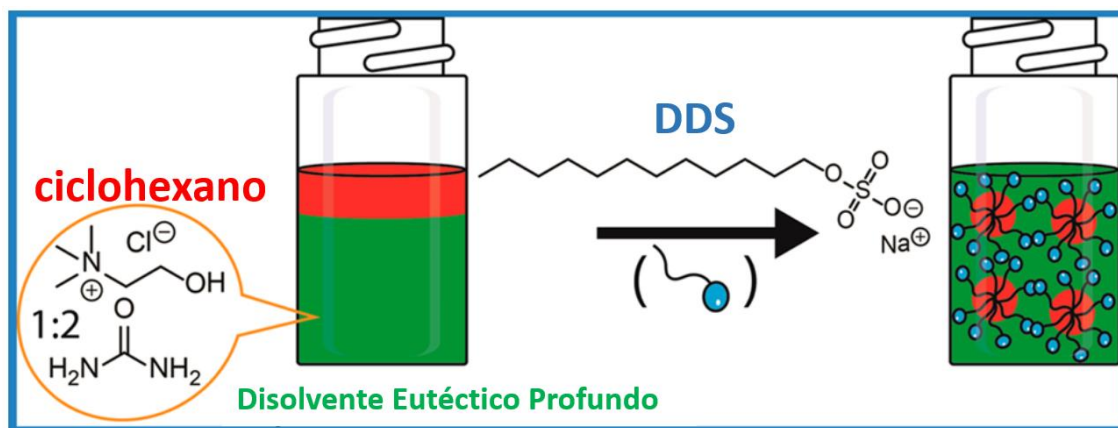
El acceso a copolímeros de bloques de fórmula general PS-*b*-P2VP de una forma directa y sencilla y con buenos rendimientos, abre una puerta al estudio de sus procesos de auto-organización en mezclas eutécticas. Generalmente, los estudios de auto-organización de copolímeros de bloques se llevan a cabo en disolventes orgánicos volátiles y apolares que: *i*) minimicen las interacciones polímero-disolvente y *ii*) se evaporen rápidamente de tal forma que permitan la obtención de nanomorfologías cinéticas y minimicen los procesos organización durante su evaporación (efectos de

secado o “*dewetting*”). Por lo tanto, los líquidos eutécticos profundos no son, a priori, los medios de reacción idóneos para el estudio de la auto-organización de copolímeros de bloques u otras moléculas y macromoléculas de interés. Sin embargo, en los últimos años han aparecido en la bibliografía varios trabajos donde se estudian distintos procesos de auto-organización en líquidos eutécticos profundos. En la siguiente sección se revisarán, brevemente, los trabajos más relevantes donde se describen procesos de auto-agregación de moléculas y macromoléculas anfifílicas, conformación de cadenas poliméricas y estabilidad de agregados nanoestructurados en mezclas eutécticas.

El primer trabajo que estudió la agregación de surfactantes moleculares en mezclas eutécticas fue publicado, hasta donde nosotros sabemos, en el año 2014 por el grupo de Rengstl.⁷ En este trabajo los autores estudiaron mediante SAXS y WAXS la auto-organización de dodecil- y hexadecil-sulfato de colina en diferentes DESs. No siendo este el objetivo principal del trabajo, los autores no estudiaron la nanomorfología de los agregados en disolución y, únicamente, sugieren su presencia en base a las reflexiones encontradas en los difractogramas de SAXS, las cuales son coherentes con la existencia de los mismos. Posteriormente, Pal y colaboradores presentaron evidencias de la existencia de nanoagregados micelares de dodecilsulfato de sodio (DSS) en una mezcla de *relina* (1*ChCl*/2*Urea*) y agua.⁸ Los autores emplearon una combinación de fluorescencia, medidas de tensión superficial, dispersión de luz dinámica (DLS) y SAXS para demostrar la formación de micelas de DSS en el DES. Al igual que en el trabajo anterior, no se determinó la morfología de los agregados en disolución. Sin embargo, se demostró que la formación de micelas de DSS mejora significativamente la solubilidad de disolventes orgánicos como el ciclohexano que, de lo contrario, no es miscible en 1*ChCl*/2*Urea*. El aumento de miscibilidad solo se explica aludiendo a la captura del ciclohexano en el espacio confinado del núcleo de la micela que se forma por la adición de surfactante (DSS, ver Esquema 5).

⁷ Rengstl, D.; Fischer, V.; Kunz, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 22815-22822.

⁸ Pal, M.; Rai, R.; Yadav, A.; Khanna, R.; Baker, G. A.; Pandey, S. *Langmuir* **2014**, *30*, 13191-13198.



Esquema 5. Aumento de la solubilidad de un disolvente orgánico (ciclohexano) en DES debido a la formación de micelas de DDS.

El grupo de Edler ha profundizado en el estudio de los mecanismos de auto-organización de moléculas anfifílicas (surfactantes, fosfolípidos y proteínas) en DES,⁹ demostrando: *i*) que los disolventes eutécticos profundos son medios adecuados para la formación de micelas y monocapas de fosfolípidos estables por auto-organización; *ii*) que proporcionan un entorno adecuado para la solvatación de proteínas; *iii*) que los procesos de formación de micelas están controlados por la interacción solvofóbica entre las colas del surfactante y el DES, lo que conduce a la formación de agregados donde las partes solvofóbicas del surfactante están situadas en el núcleo y las cabezas solvatadas forman las coronas; *iv*) aunque pueden surgir algunas similitudes con los procesos de auto-organización en agua, los DES han mostrado tener un comportamiento muy diferenciado observándose mecanismos de auto-organización que no presentan precedentes en disolventes puros. En este sentido, se pueden identificar dos tipos de auto-organización en DES dependiendo de si hay interacción o no entre las moléculas anfifílicas y la mezcla eutéctica. Cuando no hay interacción, los procesos de auto-organización siguen mecanismos similares a los observados en agua (la morfología de la micela es

⁹ (a) Arnold, T.; Jackson, A. J.; Sanchez-Fernandez, A.; Magnone, D.; Terry, A. E.; Edler, K. J. *Langmuir* **2015**, *31*, 12894-12902. (b) Sanchez-Fernandez, A.; Arnold, T.; Jackson, A. J.; Fussell, S. L.; Heenan, R. K. Campbell, R. A.; Edler, K. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 33240-33249. (c) Sanchez-Fernandez, A.; Edler, K. J.; Arnold, T.; Heenan, R. K.; Porcar, L.; Terrill, N. J.; Terry, A. E.; Jackson, A. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 14063-14073. (d) Hammond, O. S.; Bowron, D. T.; Jackson, A. J.; Arnold, T.; Sanchez-Fernandez, A.; Tsapatsaris, N.; Sakai, V. G.; Edler, K. J. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 7473-7483. (e) Sanchez-Fernandez, A.; Edler, K. J.; Arnold, T.; Venero, A. D.; Jackson, A. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 8667-8670. (f) Sanchez-Fernandez, A.; Hammond, O. S.; Jackson, A. J.; Arnold, T.; Douch, J.; Edler, K. J. *Langmuir* **2017**, *33*, 14304-14314. (g) Sanchez-Fernandez, A.; Hammond, O. S.; Edler, K. J.; Arnold, T.; Douch, J.; Dalgliesh, R. M.; Li, P.; Ma, K.; Jackson, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 13952-13961.

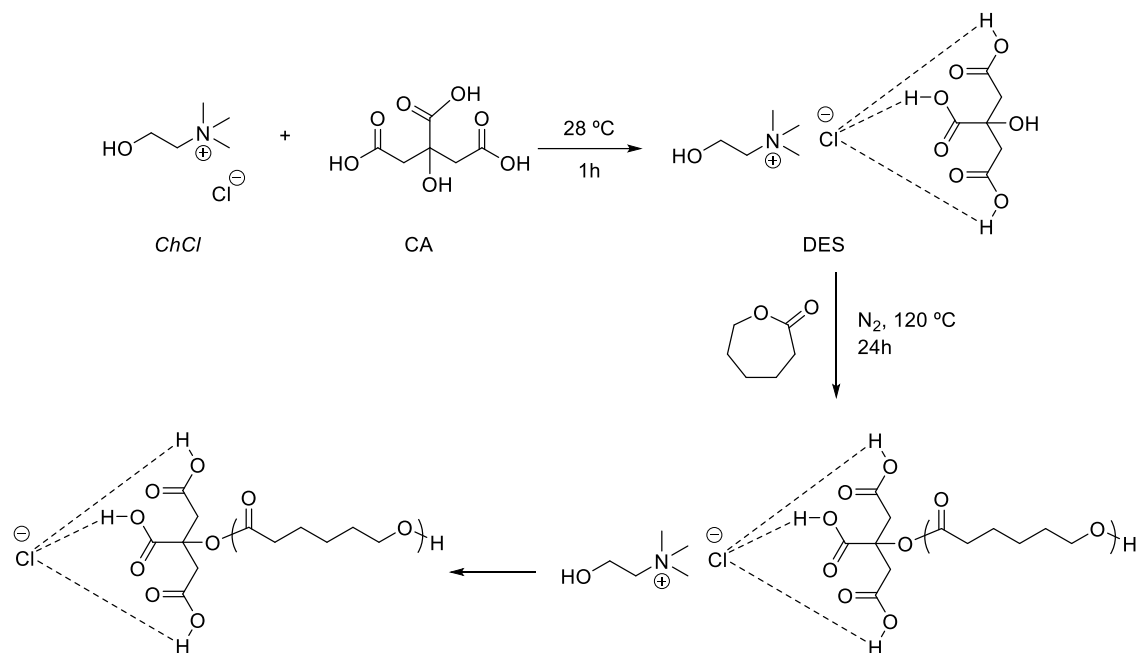
determinada por la longitud de la cola y la interacción entre los grupos de cabeza del surfactante). Sin embargo, cuando hay interacción, la auto-organización está dominada por una fuerte interacción ion-ion en la interfase micelar. Esta interacción se establece entre los iones (voluminosos) del DES y el tensioactivo. La interacción modifica el empaquetamiento molecular en la interfase de la micela y provoca modificaciones considerables de la morfología en comparación con las que ocurren en un disolvente neutro como el agua.

Por otra parte, Smith y colaboradores han descrito la formación de geles supramoleculares por auto-organización de moléculas neutras derivadas del sorbitol (1,3:2,4-dibenciliden-*D*-sorbitol, DBS) en mezclas eutécticas. Los autores sugieren que la formación de estos geles se origina, a través de interacciones intermoleculares no covalentes entre las moléculas de DBS, en un proceso similar al propuesto para los procesos de auto-organización en disolventes orgánicos convencionales. Estudios de reología, microscopía electrónica y difracción de rayos-X confirmaron la formación de los geles supramoleculares.¹⁰

Desde el punto de vista de los procesos de auto-organización de polímeros de mezclas eutécticas, recientemente se han publicado dos trabajos que ofrecen nuevas perspectivas. En el año 2018, el grupo de Rajan ha descrito la formación de vesículas en la mezcla eutéctica *ChCl*/ácido cítrico, a través de la funcionalización de ácido cítrico (nótese que actúa de HBD en el DES) con cadenas de poli- ϵ -caprolactona (Esquema 6). Estas vesículas se han utilizado para la encapsulación de camptotecina, un fármaco citotóxico que posee propiedades antiproliferativas sobre varios tipos de tumores malignos, incluyendo el cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.¹¹

¹⁰ Ruiz-Olles, J.; Slavik, P.; Whitelaw, N. K.; Smith, D. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4173-4178.

¹¹ Pradeepkumar, P.; Elgorban, A. M.; Bahkali, A. H.; Rajan, M. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 10366-10375.



Esquema 6. Funcionalización de ácido cítrico (n que actúa de HBD en el DES) con cadenas de poli-ε-caprolactona.

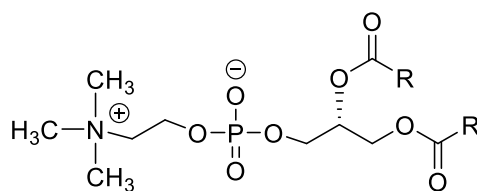
Muy recientemente, se ha descrito la auto-organización de copolímeros de bloques óxido de etileno-*b*-óxido de propileno (PEO-*b*-PPO) en forma de estrella de 4 brazos en diferentes mezclas DES/H₂O= (DES = *ChCl*/urea; *ChCl*/etilenglicol, *ChCl*/glicerol, *ChCl*/ácido malónico, *ChCl*/ácido glutárico y *ChCl*/ácido oxálico).¹² Los tamaños de los agregados en disolución fueron determinados por una combinación de calorimetría diferencial de barrido de alta sensibilidad, medidas de tensión superficial, dispersión de neutrones de ángulo corto (SANS) y dispersión dinámica de la luz (DLS). Sin embargo, los autores no estudiaron la morfología de los agregados.

Otro tipo de estudios involucran la estabilidad de biomacromoléculas y distintos agregados micelares en mezclas eutécticas. Así, en el año 2009, el grupo de del Monte estudió la estabilidad de vesículas de fosfolípidos en los DES 1*ChCl*/2Urea y 1*ChCl*/2Tiourea.¹³ Los autores utilizan técnicas de liofilización para incorporar las vesículas (aprox. 200 nm de diámetro) en la estructura del DES observando posteriormente, mediante microscopía de fluorescencia confocal, la nanoestructura en el seno de la estructura del DES liofilizado. Los mismos autores describieron,

¹² Patidar, P.; Kanoje, B.; Bahadur, A.; Kuperkar, K.; Ray, D.; Aswal, V. K.; Wang, M.; Chen, L.-C.; Bahadur, P. *Colloid Polym. Sci.* **2021**, 299, 117-128.

¹³ Guitiérrez, M.C.; Ferrer, M. L.; Mateo, C. R.; del Monte, F. *Langmuir* **2009**, 25, 5509-5515.

posteriormente, la incorporación de bacterias de *Escherichia coli* (*E. coli*, TG1/pPBG11) en líquidos eutécticos utilizando, de nuevo, técnicas de liofilización.¹⁴ Este trabajo resultó de especial relevancia ya que la incorporación de bacterias abrió la puerta al desarrollo de nuevas vías biocatalíticas que involucran microorganismos completos en mezclas eutécticas. Además de la preservación de la morfología original, el DES es capaz de inducir, también, transiciones morfológicas. Así, Bryant y colaboradores demostraron la formación de vesículas esféricas estables de 1*ChCl*/2*Urea* a partir de estructuras laminares formadas por fosfolípidos.¹⁵ Por encima de cierta temperatura el DES es capaz de solvatar a los fosfolípidos (nótese que la estructura de los mismos se asemeja a del propio cloruro de colina. Los autores eligieron dicho fosfolípido con la hipótesis de incrementar su afinidad con el DES. Ver Figura 11) y formar espontáneamente una fase laminar (*L_α*, fase ordenada), que posteriormente, y por efecto del aumento de la temperatura, evoluciona aumentando su curvatura y originando vesículas (fase menos ordenada).



Fosfatidilcolina

Figura 11. estructura del fosfolípido fosfatidilcolina

La transición [estructura laminar↔vesícula] observada por encima de una cierta temperatura, implica la estabilización de la fase menos ordenada en el DES, lo que demuestra que la formación de vesículas está favorecida termodinámicamente en DES bajo estas condiciones. Los mismos autores ampliaron posteriormente estos estudios utilizando una gran variedad de DESs y demostrando que la temperatura a la que se produce la transición [estructura laminar↔vesícula] y que, finalmente, determina la formación de vesículas lipídicas, depende de las características del DES.¹⁶

¹⁴ Gutiérrez, M. C.; Ferrer, M. L.; Yuste, L.; Rojo, F.; del Monte, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2158-2162.

¹⁵ Bryant, S. J.; Atkin, R.; Warr, G. G. *Soft Matter* **2016**, *12*, 1645-1648.

¹⁶ Bryant, S. J.; Atkin, R.; Warr, G. G. *Langmuir* **2017**, *33*, 6878-6884.

En el caso de los polímeros, cuyos procesos de auto-organización han sido muy estudiados (ver Introducción del Capítulo 2 de la Parte I de la presente Memoria de Tesis Doctoral), se han llevado a cabo estudios conformacionales en DES. La conformación de una cadena polimérica en disolución está determinada, principalmente, por las interacciones polímero-disolvente. Así, y siempre en referencia a los mismos estudios en medios acuosos, se ha estudiado la conformación de poli(óxido de etileno) (PEO)¹⁷ y polivinilpirrolidona (PVP)¹⁸ en DES. También se ha estudiado la conformación en DES (1*ChCl*/2*Gli*) de las cadenas de ADN observando la formación reversible de distintas arquitecturas que van des microesferas hasta microgeles en función del pH.¹⁹

De entre los antecedentes bibliográficos descritos, los trabajos de Bryant y colaboradores sobre la formación de vesículas estables en DES,¹⁵ resultaron especialmente interesantes. Los autores utilizan un fosfolípido cuya estructura es semejante a la del cloruro de colina que forma parte del DES en el que se lleva a cabo la auto-organización (Figura 11). El fosfolípido posee, por lo tanto, una parte iónica (cabeza) con capacidad de actuar como dador de enlaces de hidrógeno (HBD) y miscible en el DES y una cadena apolar y neutra que no es miscible con el DES. Esta diferencia de miscibilidades dirige los procesos de auto-organización hacia la formación de bicapas laminares o vesículas en función de la temperatura. Tomando este trabajo como fuente de inspiración, se pensó que la cuaternización selectiva de los nitrógenos del bloque poli(2-vinilpiridina) en los copolímeros de bloque PS-*b*-P2VP (**8**), generaría un bloque iónico P2VP-R]_n⁺ (R = grupo alquilo) capaz de actuar como dador de hidrógeno y por tanto ser miscible en un DES (la literatura recoge ejemplos de DESs formados por sales de piridinio que actúan como HBD).²⁰ La diferencia de miscibilidades (el bloque PS es inmisible en 1*ChCl*/2*Gli* y 1*ChCl*/2*Urea*) entre ambos segmentos del copolímeros de bloques sería la fuerza impulsora en la formación de nanoestructuras estables en DES.

¹⁷ Chen, Z.; McDonald, S.; FitzGerald, P.; Warr, G. G.; Atkin, R. J. *Colloid Interface Sci.* **2017**, *506*, 486-492.

¹⁸ Sapir, L.; Stanley, C. B.; Harries, D. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 3253-3259.

¹⁹ Mukesh, C.; Prasad, K. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 1061-1066.

²⁰ (a) Harjani, J. R.; Singer, R. D.; Garcia, M. T.; Scammells, P. J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 436-438. (b) Pham, T. P. T.; Cho, C.-W.; Yun, Y.-S. *Water Res.* **2010**, *44*, 352-372. (c) Shi, J.; Zhang, J.; Guo, J. *ACS Energy Lett.* **2019**, *4*, 2124-2129. (d) Feng, S.; Sun, J.; Ren, Z.; Zhou, Z.; Zhang, F.; Liu, W. *Can. J. Chem. Eng.* **2019**, *97*, 3138-3147.

2.1. Proceso de metilación del copolímero **22** (**22Me-I**)

Con el objetivo de desarrollar una metodología “*one-pot*” que permita la formación de nanoestructuras basadas en los copolímeros de bloques PS-*b*-P2VP (**22**) en DES, directamente desde los monómeros (estireno y 2-vinilpiridina) y sin la necesidad de utilizar atmósferas protectoras, lo primero fue estudiar la metilación del copolímero de bloques PS-*b*-P2VP (**22**) sintetizado en 1*ChCl*/2*Gli*, siguiendo la metodología anteriormente descrita (una alícuota del copolímero **22** fue extraída del medio de reacción para estudiar sus propiedades macromoleculares. Los espectros de ¹H-RMN y los estudios de GPC, tanto del bloque de PS como del copolímero de bloques final (**22**), permitieron obtener la siguiente fórmula molecular para el copolímero **22**, PS₂₅-*b*-P2VP₃₅. Figura 12). La mezcla de reacción, PS₂₅-*b*-P2VP₃₅ y 1*ChCl*/2*Gli*, se trató directamente, sin falta de llevar a cabo ningún proceso de purificación intermedio, con un exceso del agente de metilación CH₃I (2q. de CH₃I por unidad de 2-piridina) a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción presentaba un aspecto homogéneo, muy diferente al mostrado antes de la metilación (Figura 12). Una alícuota de la mezcla de reacción se precipitó en agua y, el sólido pardo de aspecto gomoso resultante se analizó mediante ¹H-RMN en DMSO-*d*₆ (Figura 12). El espectro mostró una señal ancha centrada en $\delta = 4$ ppm coherente con la presencia del grupo metilo en el ioduro de poly(N-metil-2-vinil piridinio) ([P2VP-Me]I) (**22Me-I**). El desplazamiento a campos más bajos de la señal de los hidrógenos en posición α al N de la sal de piridinio (**a'**. Figura 12), evidencia que el proceso de cuaternización ha tenido lugar. Sin embargo, y dado que aún se observa la señal correspondiente a los H α al N de las unidades P2VP sin cuaternizar (**a**. Figura 12), la metilación del bloque P2VP ha ocurrido solo parcialmente. Es más, la integración relativa de ambas señales permite obtener un grado de cuaternización del 33% (Figura 12).

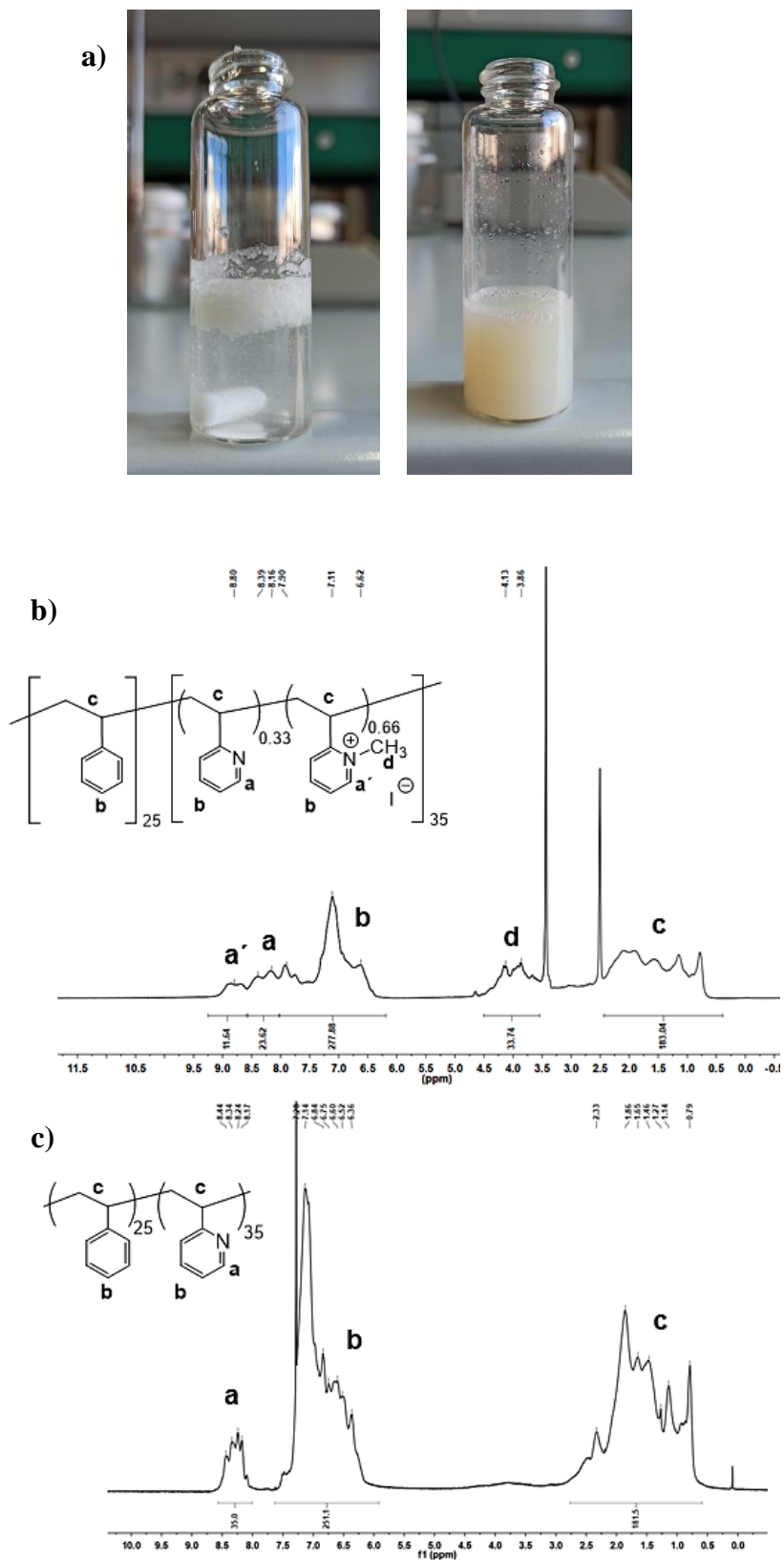


Figura 12. a) Fotos del copolímero **22** en una mezcla DES/Agua antes (izquierda) y después (derecha) del proceso de metilación de la 2-vinilpiridina con CH_3I . b) Espectro de ^1H -RMN en $\text{DMSO}-d_6$ del copolímero de bloques PS_{25} - b - P2VP_{35} metilado (**22Me-I**), cuyo bloque de 2-piridina se encuentra metilado al 33% (arriba). c) Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del copolímero de bloques **22** previo a la metilación (abajo).

2.1.2. Estudio de auto-organización de **22Me-I** en DES

La elevada viscosidad de la disolución resultante impidió su estudio mediante DLS. Así, la existencia de agregados en disolución se examinó directamente mediante TEM. Para ello, una gota de la disolución fue depositada directamente sobre una rejilla de cobre recubierta de una película de carbono (la rejilla de cobre se sitúa sobre papel absorbente para eliminar el exceso de disolvente y minimizar los efectos derivados del secado de la muestra). Las imágenes de TEM de las muestras así preparadas mostraron la presencia de agregados micelares esféricos muy regulares en tamaño (diámetro medio = 160 ± 4 nm, $N = 75$) y forma (Figura 13). El diferente contraste encontrado en las imágenes de TEM entre la parte externa (se observa un halo de menor intensidad cuyo grosor medio es de 42 ± 4 nm, $N = 60$.) e interna (mayor intensidad de color) de las nanoestructuras, sugiere que nos encontramos ante una morfología en bicapa típico de una vesícula (Figura 13a). En algunas de las vesículas se observa un oscurecimiento de la parte interna, lo que resulta contrario a la proyección 2D esperada para esta nanoestructura en el TEM (un halo exterior oscuro correspondiente a la pared o cápsula y un parte interior más claro resultado de su estructura hueca. Figura 13a). Esto se debe, probablemente, a la encapsulación de la disolución de DES en el interior de la misma (nótese que el DES contiene sales de litio, CH_3I en exceso y otros productos secundarios provenientes de la síntesis “one-pot” del copolímero de bloques **22**). La alta viscosidad del mismo junto con la presencia de sales inorgánicas en un espacio confinado nanométrico puede inducir al aumento de contraste observado en las micrografías de TEM. Imágenes de TEM similares se han descrito para vesículas que contienen en su interior nanopartículas de distinta naturaleza o moléculas con actividad farmacológica).²¹ La estructura de estas vesículas es compatible con la presencia del bloque de poliestireno (PS) en la pared, mientras que el bloque catiónico que contiene unidades $[\text{P2VP-Me}]^+$ (**22Me**⁺) se situará en las coronas exterior e interior de las mismas (Figura 13a).

²¹ (a) Du, J.; O'Reilly, R. K. *Soft Matter*, **2009**, *5*, 3544-3561. (b) Brinkhuis, R. P.; Rutjes, F. P. J. T.; van Hest, J. C. M. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1449-1462.

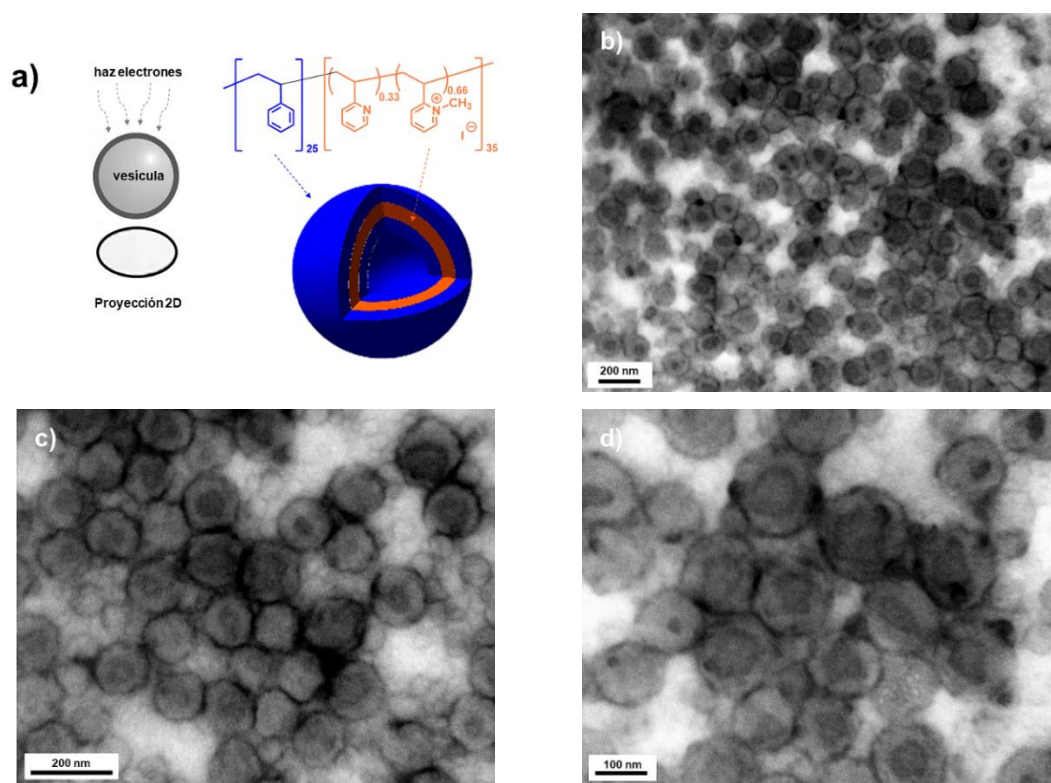


Figura 13. a) Representación 2D y 3D de una vesícula y la asignación por colores de cada bloque del copolímero **22Me-I** que la forma. b, c y d) Imágenes de TEM del copolímero **22Me-I** en DES a distintos aumentos.

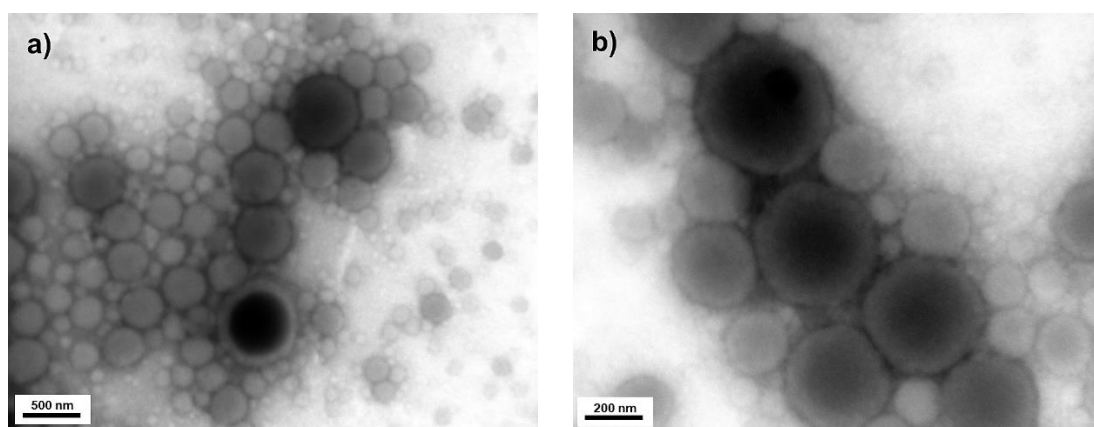
Las vesículas formadas son estables en la disolución de **1ChCl/2Gli** durante meses, sin que se observe sedimentación alguna ni cambios aparentes en la forma y tamaño de las vesículas formadas. Este resultado es, cuando menos sorprendente, atendiendo a la elevada concentración del copolímero de bloques **22Me-I** en la disolución de DES (170 % *w/w*). Generalmente los procesos de auto-organización se llevan a cabo a concentraciones muy bajas de copolímero de bloques (típicamente < 1% *w/w*), siempre próximas a la concentración micelar mínima (CMM) del sistema en estudio. Esto puede ser una limitación a la hora de fabricar nanoestructuras para aplicaciones comerciales concretas que requieren del empleo de cantidades multigramo.²² Recientemente, y mediante los procesos de auto-organización inducidos por precipitación (“*polymerization-induced block copolymer selfassembly, PISA*”), se han logrado obtener nanoestructuras de tamaño y forma controlada a concentraciones que alcanzan el 50%

²² (a) Zhang, L.; Eisenberg, A. *Science* **1995**, *268*, 1728–1731. (b) Shen, H.; Zhang, L.; Eisenberg, A. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 4697–4708. (c) Zhang, L.; Shen, H.; Eisenberg, A. *Macromolecules* **1997**, *30*, 1001–1011. (d) Yu, K.; Eisenberg, A. *Macromolecules* **1998**, *31*, 3509–3518. (e) Liu, F.; Eisenberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15059–15064. (f) Soo, P. L.; Eisenberg, A. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2004**, *42*, 923–938.

w/w.²³ Sin embargo, incluso estos procesos no alcanzan los valores de concentración alcanzados en este estudio, lo que, unido a la estabilidad de las vesículas en el seno del DES, le convierte en potencialmente útil desde un punto de vista práctico.

2.1.2. Estudio de auto-organización de 22Me-I en mezclas DES/H₂O

La formación de vesículas estables en 1ChCl/2Gli motivó el estudio de su posible transferencia a medios acuosos. Para ello y, en primer lugar, se estudió la estabilidad de las vesículas formadas en DES en mezclas [1ChCl/2Gli]:H₂O de distinta composición. Así, sobre una muestra de las vesículas formadas previa y directamente en [1ChCl/2Gli] se añadieron distintas cantidades de agua ([1ChCl/2Gli]:H₂O v/v = 1:10 (Figura 14a y 14b); 1:25 (Figura 14c y 14d) y 1:50 (Figura 14e y 14f)). Las muestras fueron estudiadas por TEM, observándose para todas ellas la retención de la estructura previamente observada de vesícula esférica, lo que claramente es indicativo de la estabilidad de esta morfología en mezclas [1ChCl/2Gli]:H₂O. Es más, no se observó deformación o colapso de las vesículas formadas ni cambios apreciables en su tamaño. Además, las vesículas se mostraron estables en las mezclas DES/H₂O estudiadas por espacios prolongados de tiempo (meses). Ambas observaciones se puede explicar aludiendo a la hidrofobicidad del bloque de PS localizado en la capsula de la vesícula que induce la compactación de la pared de las vesículas favoreciendo su estabilidad. Esta hipótesis es coherente con la proyección observada para estas vesículas en mezclas DES/H₂O, donde, de nuevo, se observan vesículas con oscurecimiento de la parte central, lo que sugiere que el DES atrapado en el interior no difunde hacia la disolución externa.



²³ (a) Penfold, N. J. W.; Yeow, J.; Boyer, C.; Armes, S. P. *ACS Macro Lett.* **2019**, *8*, 1029–1054. (b) Cunningham, V. J.; Alswieleh, A. M.; Thompson, K. L.; Williams, M.; Leggett, G. J.; Armes, S. P.; Musa, O. M. *Macromolecules* **2014**, *47*, 5613–5623. (c) Derry, M. J.; Fielding, L. A.; Armes, S. P. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3054–3062.

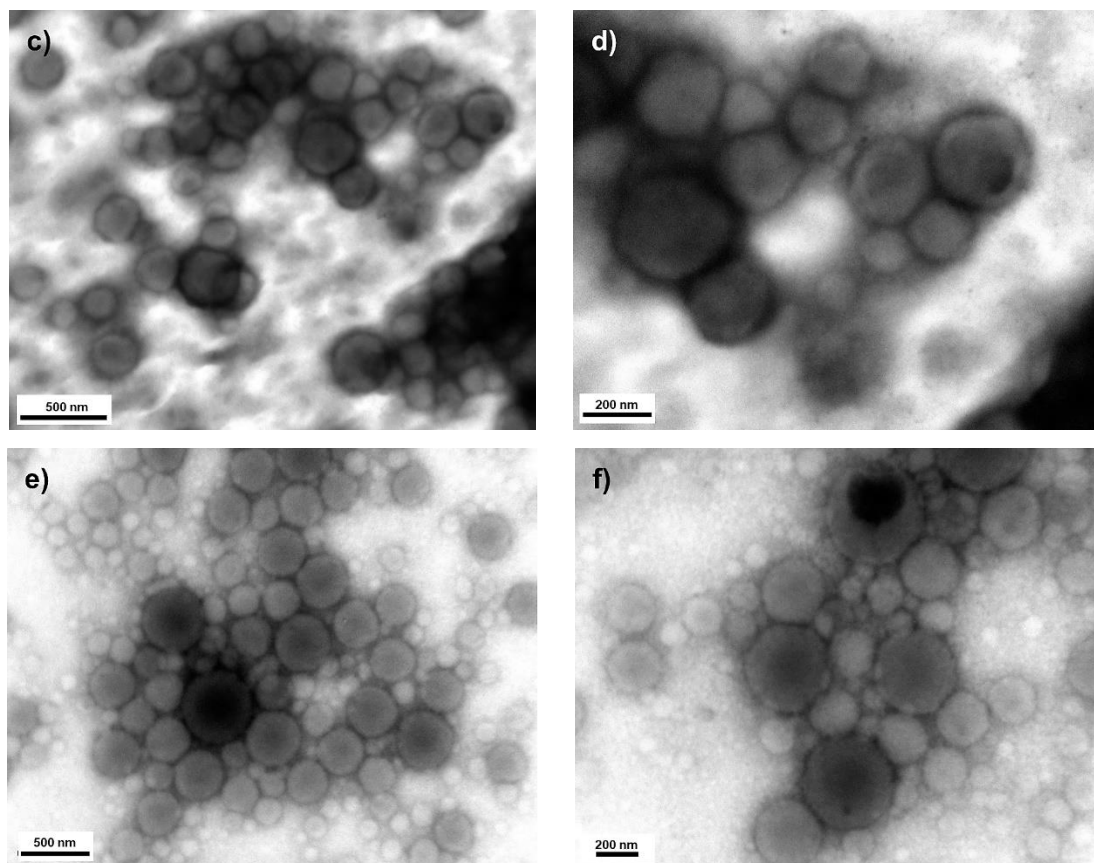


Figura 14. Micrografías de TEM obtenidas para el copolímero metilado **22Me-I** cuando este se encuentra en mezclas de disolventes con las relaciones [1ChCl/2Gli]:H₂O igual a (a,b) = 1/10; (c,d) = 1/25; (e,f) = 1/50.

La estabilidad de las vesículas se estudió en agua pura tras someter a la disolución de vesículas en la mezcla [1ChCl/2Gli]:H₂O = 1:50 v/v a un proceso de diálisis en agua durante 4 días utilizando un tubo de diálisis con tamaño de poro umbral de 1000 Daltons. Las imágenes de TEM de la disolución mostraron la presencia exclusiva de vesículas de tamaño y forma idéntica a las obtenidas en 1ChCl/2Gli (diámetro medio = 156 ± 3 nm, $N = 40$. Figura 15). Las vesículas se mantuvieron estables en disolución durante meses, observándose de nuevo la presencia de DES atrapado en su interior.

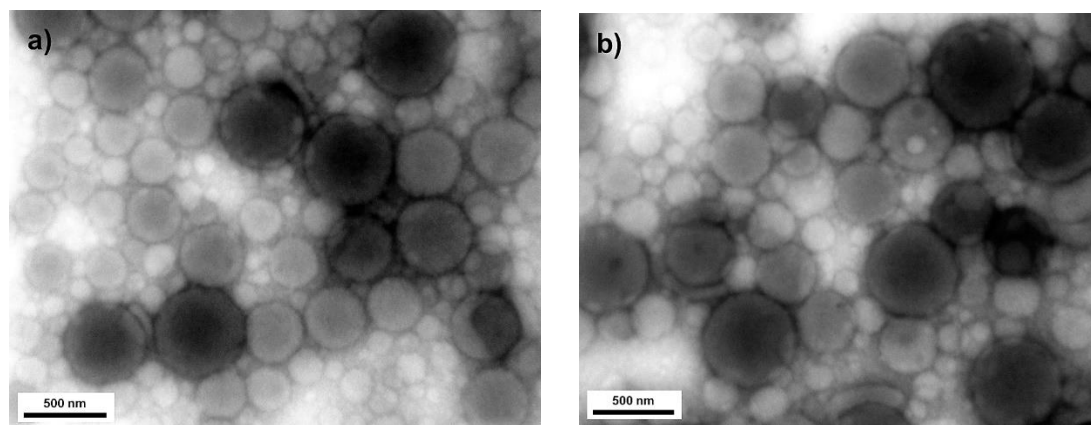


Figura 15. Fotografías de TEM que muestran las vesículas formadas por el copolímero metilado **22Me-I** cuando este se encuentra en agua pura.

Por último, cuando se estudió la estabilidad de las vesículas en mezclas de bajo contenido en agua, $[1ChCl/2Gli]:H_2O = 1:6$ (v/v), las imágenes de TEM mostraron la formación, inesperada, de micelas con estructura interna bicontinua (Figura 16). Aunque especular sobre la estructura interna de estas micelas bicontinuas es muy aventurado (se requieren estudios más completos que incluyan un análisis de Cryo-TEM) las micrografías de TEM parecen dejar traslucir una estructura bicontinua formada por cilindros interconectados. (ver detalle en Figura 16d). Esto estaría de acuerdo con la formación de micelas compuestas donde ambos bloques se agregaran en el núcleo de la nanoestructura y posteriormente sufrieran una auto-organización en el espacio confinado del núcleo de la misma para generar, posteriormente, la red interna de cilindros interconectada. Para ello se debe asumir una cierta solubilidad del bloque de PS en la mezcla $[1ChCl/2Gli]:H_2O = 1:6$ (v/v), hipótesis que está actualmente en investigación en nuestros laboratorios.

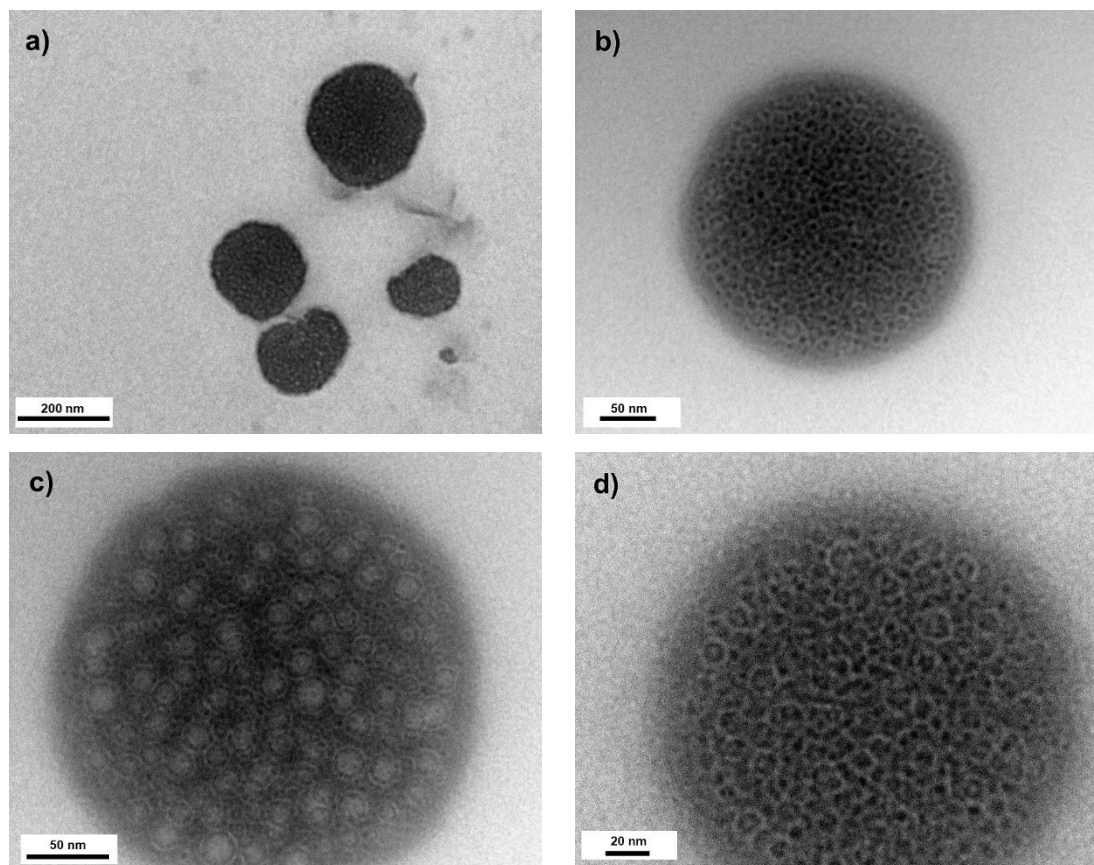


Figura 16. Imágenes de TEM a diferentes aumentos (a-d) que muestran la formación de micelas bicontinuas cuando se estudia la auto-organización del copolímero **22Me-I** en mezclas de bajo contenido en agua, [1ChCl/2Gli]:H₂O = 1:6 (v/v).

La formación de nanoestructuras bicontinuas resulta de gran interés ya que se han empleado en el encapsulamiento simultáneo de drogas con distinta afinidad por los entornos internos de la nanoestructura y como plantillas para generar óxidos nanoestructurados anisotrópicos.²⁴ La preparación de micelas bicontinuas a partir de la auto-organización de copolímeros de dos bloques no resulta trivial. Así, desde la publicación de los primeros trabajos en esta área,²⁵ han aparecido un número muy limitado de publicaciones que describen su formación,²⁶ encontrándose, hasta donde

²⁴ (a) Hales, K.; Chen, Z.; Wooley, K. L.; Pochan, D. J. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 2023–2026. (b) Cui, H.; Chen, Z.; Zhong, S.; Wooley, K. L.; Pochan, D. J. *Science* **2007**, *317*, 647–650. (c) Li, Z.; Kesselman, E.; Talmon, Y.; Hillmyer, M. A.; Lodge, T. P. *Science* **2004**, *306*, 98–101.

²⁵ Yu, K.; Zhang, L. F.; Eisenberg, A. *Langmuir* **1996**, *12*, 5980–5984.

²⁶ (a) Kenzie, B. E. M.; Holder, S. J.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2012**, *17*, 343–349. (b) Holder, S. J.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1018. (c) Denkova, A. G.; Bomans, P. H. H.; Coppens, M. O.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Mendes, E. *Soft Matter* **2011**, *7*, 6622–6628. (d) Mansfeld, U.; Hoepfener, S.; Kempe, K.; Schumers, J.-M.; Gohy, J. -F.; Schubert, U. S. *Soft Matter* **2013**, *9*, 5966–5974. (e) McKenzie, B. E.; Nudelman, F.; Bomans, P. H. H.; Holder, S. J.; Sommerdijk, N. A. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10256–10259. (f) Parry, A. L.; Bomans, P. H. H.; Holder, S. J.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Biagini, S. C. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8859–8862; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8991–8994. (g) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.;

nosotros conocemos, únicamente tres trabajos (uno de ellos de nuestro grupo de investigación) donde son preparadas a partir de copolímeros lineales de dos bloques.²⁷

La formación de vesículas en DES y mezclas DES/Agua está siendo estudiada en mayor profundidad en nuestro laboratorio. Así, actualmente las líneas de trabajo se dirigen hacia: *i*) el empleo de copolímeros PS-*b*-P2VP con distintas relaciones de bloques; *ii*) el estudio de la reacción de quaternización mediante el empleo de diferentes agentes de alquilación (Me₂SO₄, triflato de metilo, 1,2-diiodo etano, etc); *iii*) el estudio del proceso de auto-organización en mezclas DES/H₂O con bajo contenido en agua y *iv*) el estudio de la auto-organización de PS-*b*-[(P2VP-Me)⁺I⁻], preparado por métodos convencionales de polimerización aniónica "viva" secuencial, por disolución directa en el DES.

Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S.; Davis, K. P.; Lodge, T. P.; Klein, M. L.; DeVane, R. H.; Aqad, E.; Rosen, B. M.; Argintaru, A. O.; Sienkowska, M. J.; Rissanen, K.; Nummelin, S.; Ropponen, J. *Science* **2010**, *328*, 1009–1014. (h) Ju, Z.; He, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8480–8483. (i) La, Y.; Park, C.; Shin, T. J.; Joo, S. H.; Kang, S.; Kim, K. T. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 534–541
²⁷ (a) McKenzie, B. E.; de Visser, J. F.; Friedrich, H.; Wirix, M. J. M.; Bomans, P. H. H.; de With, G.; Holder, S. J.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Macromolecules* **2013**, *46*, 9845–9848. (b) Huang, H.; Chung, B.; Jung, J.; Park, H.-W.; Chang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4594–4597; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4664–4667. (c) (b) Presa-Soto, D., Carriedo, G. A., de la Campa, R., Presa Soto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10102-10107.

Conclusiones

1. Las polimerizaciones aniónicas de estireno iniciadas por reactivos organolíticos (R-Li) en medios polares y próticos como los líquidos eutécticos profundos, transcurren en ausencia de atmósferas protectoras para generar los respectivos polímeros de alto peso molecular ($M_n \sim 2000-4000$) y bajo índice de polidispersidad ($D = 1,2$).
2. La propagación de la reacción es cinéticamente más rápida que la hidrólisis y desactivación del centro propagador del crecimiento de la cadena polimérica, lo que permite obtener grados de polimerización de hasta 100 unidades repetidas. Esta velocidad de propagación rápida se ve favorecida por el empleo de ultrasonidos capaces de formar una dispersión coloidal de gotas de estireno en la mezcla eutéctica que aumenta la superficie específica disponible para el iniciador organolítico.
3. El aumento de la viscosidad del medio a medida que aumenta el grado de polimerización genera geles de poliestiril-litio estables en condiciones atmosféricas. La baja velocidad de difusión dentro de los geles formados preserva los extremos activos de las cadenas frente a la hidrólisis. Este hecho fue debidamente utilizado para sintetizar copolímeros lineales de dos bloques poliestireno-*b*-poli(2-vinilpiridina) (PS-*b*-P2VP) cuya metilación “*in-situ*” dio lugar a la formación espontánea de vesículas por autoorganización del copolímero PS-*b*-[P2VP-Me]⁺[I]⁻ en el medio de reacción.
4. La polimerización aniónica en líquidos eutécticos es tolerante con la presencia de grupos funcionales permitiendo la polimerización de estirenos *para*-sustituidos, 2-vinilpiridina y 4-vinilpiridina. Además, permite la copolimerización de dos monómeros distintos, lo que se utilizó para la síntesis de copolímeros aleatorios (“*random*”) poliestireno-*r*-poli(2-vinilpiridina).
6. La formación “*one-pot*” de vesículas de PS-*b*-P2VP, directamente desde los monómeros y sin etapas de purificación intermedias, es un resultado sin precedentes en la literatura y permite obtener disoluciones muy concentradas de estas nanoestructuras (170 % (w/w)) en una mezcla eutéctica.

Capítulo 4

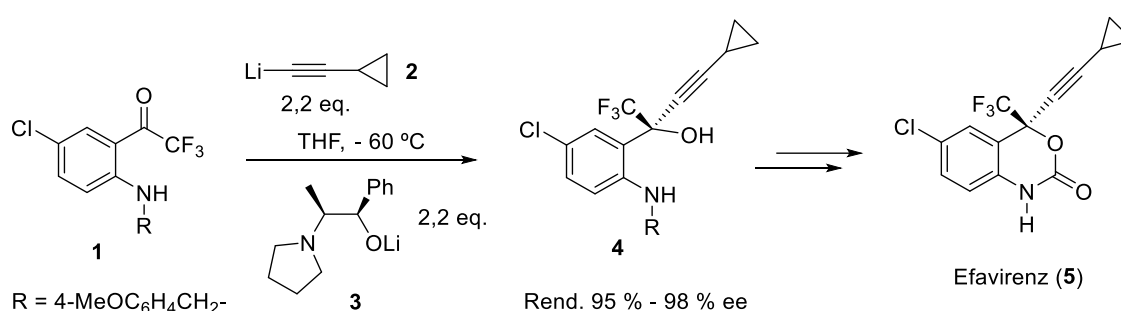
Síntesis de α - y β -hidroxi óxidos de fosfano en líquidos eutécticos profundos (DESs)

Introducción

α - y β -hidroxi óxidos de fosfano

1. Generación de enlace C-C

Una de las herramientas sintéticas más utilizadas en la creación de enlaces C-C es la adición de compuestos organometálicos del bloque-s, organolíticos (RLi) y reactivos de Grignard (RMgX), a electrófilos orgánicos adecuados.¹ En este sentido, se estima que el 95% de las síntesis de fármacos producido por la industria se fabrican utilizando, al menos en una de sus etapas, reactivos organolíticos.² A modo de ejemplo, en el Esquema 1 se muestra la ruta de síntesis para sintetizar Efavirenz (**5**), un antirretroviral muy activo en el tratamiento de la inmunodeficiencia tipo 1 (VIH-1). La primera etapa de su síntesis consiste en la adición de ciclopropiletinil litio (**2**) sobre la trifluorometil benzocetona (**1**).³



Esquema 1. Ruta sintética para obtener Efavirenz (**5**)

2. Generación de enlace C-P

Por otra parte, y aunque actualmente existe una amplia variedad de herramientas sintéticas que permiten crear con eficiencia enlaces C-N,⁴ C-O⁵ y C-S,⁶ el número de

¹ (a) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Elsevier Science Ltd., Oxford, **2002**. (b) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, (Eds.: Z. Rappoport and I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, **2008**. (c) Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178. (d) Capriati, V.; Perna, F. M.; Salomone, A. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14204-14210. (e) Carl, E.; Stalke, D.; *Lithium Compounds in Organic Synthesis-From Fundamentals to Applications* (Eds.: R. Luisi and V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.

² Wietelmann, U.; Klett, J.; *Anorg. Z. Allg. Chem.* **2018**, *644*, 194-204.

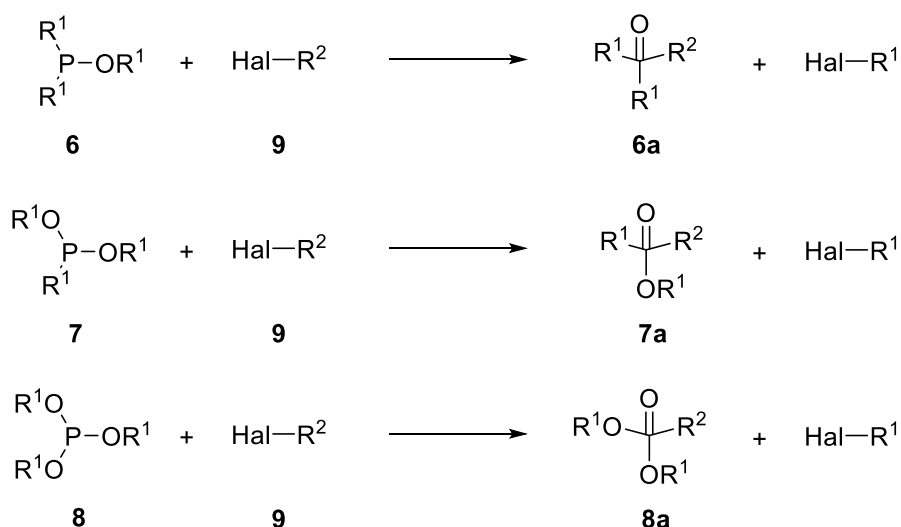
³ Xu, F.; Reamer, R. A.; Tillyer, R.; Cummins, J. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Collum, D. B.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11212-11218. Para otras síntesis de fármacos utilizando compuestos organolíticos ver: Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596-2616.

⁴ (a) Bariwal, J.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283-9303. (b) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649. (c) Quivelli, A. F.; Vitale, P.; Perna, F. M.; Capriati, V. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 723.

⁵ (a) Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718-10719. (b) Torraca, E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770-10771. (c) Kuwabe, S.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202-12206.

⁶ (a) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220. (b) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520. (c) Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803-2806. (d) Dilauro, G.; Cicco, L.; Perna, F. M.; Vitale, P.; Capriati, V.; *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 617-623.

protocolos de síntesis disponibles para la formación de enlaces C–P es mucho más limitado. En este sentido, la reacción de Michaelis-Arbuzov entre fosfitos (**6**), fosfinitos (**7**) o fosfonitos (**8**) y halogenuros de alquilo (**9**) es, probablemente, la reacción más extendida en síntesis orgánica para la generación de enlaces C–P (Esquema 2).⁷ Esta reacción, que fue inicialmente descubierta por Michaelis en 1898⁸ y, posteriormente, desarrollada en toda su extensión por Arbuzov y otros,⁹ es extremadamente eficiente para la formación de enlaces C–P alquílicos, pero presenta limitaciones importantes a la hora de formar enlaces C–P arílicos.⁷



Esquema 2. Reacción de Michaelis-Arbuzov entre fosfitos (**6**), fosfinitos (**7**) o fosfonitos (**8**) y halogenuros de alquilo (**9**) para la generación de enlaces C–P.

Estos enlaces C–P arílicos se sintetizan, principalmente, mediante reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado. Así, y desde la primera síntesis descrita por Hirao y colaboradores,¹⁰ se han desarrollado varias reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición que involucran distintos reactivos de fósforo de

⁷ (a) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430. (b) Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.-I.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 2949. (c) Matveeva, E. V.; Odinets, I. L.; Kozlov, V. A.; Shaplov, A. S.; Mastryukova, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7645-7648. (d) Dzielak, A.; Mucha, A. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 223-236. (e) Babu, B. H.; Prasad, G. S.; Raju, C. N.; Basaveswara, R. M. *V. Curr. Green Chem.* **2017**, *14*, 883-903.

⁸ Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber.* **1898**, *31*, 1048-1055.

⁹ (a) Arbuzov, B. A. *Pure & Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307-336. (b) Harvey, R. G.; Sombre, E. R. D. "The Michaelis-Arbuzov and Related Reactions" in *Topics in Phosphorus Chemistry*, vol. I, ed. Grayson, M. and Griffith, E. J. Interscience, New York, **1964**, p. 57. (c) Koeolapoff, G. *Organophosphorus Compounds*, Wiley, New York, **1950**, ch. 7. (d) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.

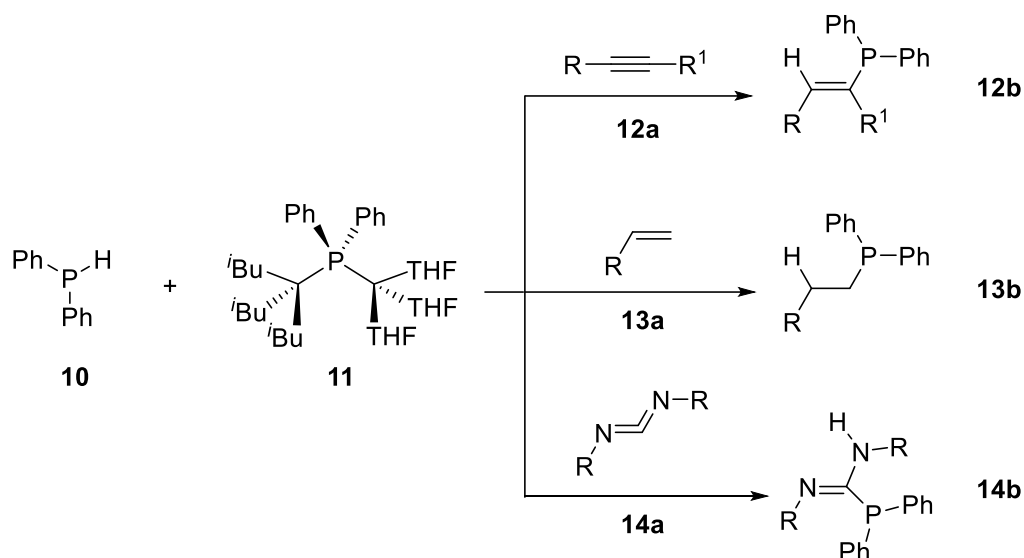
¹⁰ Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis*, **1981**, *1*, 56-57.

partida como dialquil/diaril fosfitos, H-fosfonatos u óxidos de fosfano.¹¹ Además de estas reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición, se han descrito otras, menos generales y extendidas, que implican reacciones de acoplamiento radicalario.¹² Sin embargo, estas metodologías presentan como inconveniente principal la fuerte tendencia de la molécula organofosforada al centro metálico, lo que se traduce en la utilización de altas cargas de catalizador o la utilización de fuertes excesos de un ligando externo. Recientemente, el grupo de investigación de Mulvey ha descrito una metodología muy eficiente para la formación de enlaces C-P mediante la metalación directa de HPPH₂ (**10**) con compuestos metálicos mixtos de Li/Al (**11**) y la posterior adición de los fosfuros resultantes a diferentes alquinos (**12a**), alquenos (**13a**) o carbodiimidas (**14a**) (Esquema 3).¹³

¹¹ (a) Wang, T.; Sang, S.; Liu, L.; Qiao, H.; Gao, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 608-617. (b) Fu, T.; Qiao, H.; Peng, Z.; Hu, G.; Wu, X.; Gao, Y. X.; Zhao, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2895-2902. (c) Yang, J.; Chen, T.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1782-1785. (d) Zhang, J.-S.; Chen, T.; Yang, J.; Han, L.-B. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7540-7542. (e) Fu, W. C.; So, C. M.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5906-5909. También: (f) Zhao, D.; Wang, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2095-2108. (g) Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4647-4651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4549-4553. (h) Lu, J.; Ye, J.; Duan, W.-L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 698-700. (i) Geer, A. M.; Serrano, A. L.; de Bruin, B.; Ciriano, M. A.; Tejel, C. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 482-485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 472-475.

¹² (a) Li, Y.-M.; Sun, M.; Wang, H.-L.; Tian, Q.-P.; Yang, S.-D. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4064-4068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3972-3976. (b) Chen, Y.-R.; Duan, W.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16754-16757. (c) Li, C.; Yano, T.; Ishida, N.; Murkami, M. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9983-9986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9801-9804. (d) Feng, C.-G.; Ye, M.; Xiao, K.-J.; Li, S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9322-9325. (e) Lin, Z.-Q.; Wang, W.-Z.; Yan, S.-B.; Duan, W.-L. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6363-6367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6265-6269. También: (f) Leca, D.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 858-865. (g) Ke, J.; Tang, Y.-L.; Yi, H.; Li, Y.-L.; Chen, Y.-D.; Lu, C.; Lei, A.-W. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6704-6707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6604-6607. (h) Pan, X.-Q.; Zou, J.-J.; Yi, W.-B.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481-7529.

¹³ Pollard, V. A.; Young, A.; McLellan, R.; Kennedy, A. R.; Tuttle, T.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 12419-12424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12291-12296.



Esquema 3. Formación de enlaces C-P mediante la metalación directa de HPPh_2 (**10**) con compuestos metálicos mixtos de Li/Al (**11**).

Desde el punto de vista de este último trabajo, la formación selectiva y eficiente de enlaces C-P en ausencia de metales de transición es muy interesante desde el punto de vista industrial, ya que los derivados organofosforados son compuestos de alto valor añadido con aplicaciones muy importantes en biomedicina, ciencia de materiales, catálisis (tanto metálica como la organocatálisis).¹⁴ A este respecto, de entre la amplia variedad de compuestos organofosforados de interés, los óxidos de fosfina terciarios ($\text{R}_3\text{P}=\text{O}$) ocupan un lugar privilegiado debido principalmente a: *i*) su alta estabilidad oxidativa en condiciones atmosféricas en comparación con su análogos de P(III) (fosfanos); *ii*) su baja capacidad de coordinación a centros metálicos, lo que los hace interesantes como ligandos lábiles en una amplia variedad de transformaciones catalíticas;¹⁵ *iii*) su capacidad para

¹⁴ (a) Van der Jeught, S.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672-2702. (b) Demmer, C. S.; Krogsgaard-Larsen, N.; Bunch, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981-8006. (c) Queffélec, C.; Petit, M.; Janvier, P.; Knight, D. A.; Bujoli, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3777-3807. (d) Montchamp, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 77-87. (e) Zhang, H.; Hu, R.-B.; Zhang, X.-Y.; Li, S.-X.; Yang, S.-D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4686-4689. (f) Duro, M. V. V.; Mustafa, D.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E. *Phosphorus in Chemical Biology and Medicinal Chemistry, in Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications* (Ed. V. Iaroshenko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2019**.

¹⁵ (a) Shaikh, T. M.; Weng, C.-M.; Hong, F.-E. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 771-803. (b) Sues, P. E.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9322-9332. (c) Miyata, K.; Hasegawa, Y.; Kuramochi, Y.; Nakagawa, T.; Yokoo, T.; Kawai, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4777-4792. (d) Amberger, H. D.; Zhang, L.; Reddmann, H.; Apostolidis, C.; Walter, O. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2006**, *632*, 2467-2470. (e) Henderson, L. D.; MacInnis, G. D.; Piers, W. E.; Parvez, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 162-165. (f) Berthet, J. C.; Nierlich, M.; Ephritikhine, M. *Polyhedron* **2003**, *22*, 3475-3482. (g) Hill, N. J.; Levason, W.; Popham, M. C.; Reid, G.; Webster, M. *Polyhedron* **2002**, *21*, 445-455. (h) Burford, N. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *112*, 1-18. (i) Bader, A.; Lindner, E. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108*, 27-110. (j) Che, C.-M.; Lai, T.-F.; Chung,

actual como organocatalizador (por ejemplo, el 2,2'-(difenilfosfinoóxido)-1,1'-binaftilo (BINAPO, **17**) es capaz de catalizar una amplia variedad de transformaciones orgánicas asimétricas¹⁶ y el óxido de (2-hidroxibencil)difenilfosfano (**15**) promueve reacciones de tipo Mitsunobu¹⁷ (Figura 1); *iv*) su incorporación en la estructura de moléculas farmacológicamente activas.¹⁸ Así, se ha encontrado que la presencia de restos $-R_2P=O$ en determinadas drogas, mejora sus propiedades farmacológicas. Por ejemplo, la presencia del grupo funcional óxido de fosfano tanto en el Brigatinib (**16**, Figura 1), un inhibidor activo de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK),¹⁹ como en AP23464 (**18**, Figura 1), un potente inhibidor de las *Src* y *Abl* quinasas,²⁰ disminuyó drásticamente la lipofilidad de ambas moléculas, lo que redujo su capacidad de unión proteica y mejoró su estabilidad metabólica.

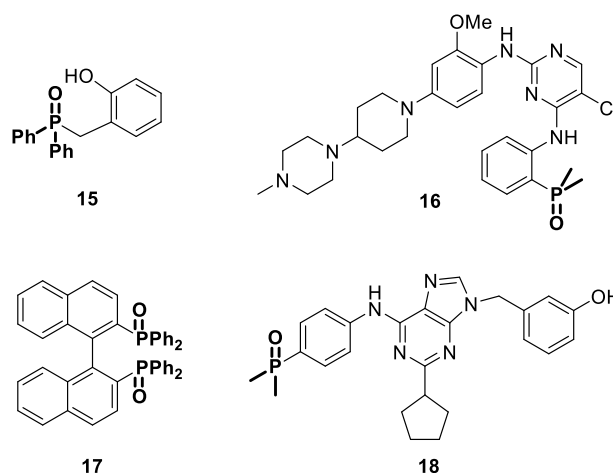


Figura 1. Compuestos organofosforados que prestan óxidos de fosfina terciarios ($R_3P=O$) empleados en síntesis y química medicinal.

W.-C.; Schaefer, W. P.; Gray, H. B. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3907-3911. (k) Coyle, R. J.; Slovokhotov, Y. L.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Polyhedron* **1998**, *17*, 3059-3070. (l) Yeo, J. S. L.; Vittal, J. J.; Hor, T. S. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1477-1478. (m) Billington, D. C.; Helps, I. M.; Pauson, P. L.; Thomson, W.; Willison, D. J. *Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 233-242. (n) Evans, W. J.; Grate, J. W.; Doedens, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1671-1679.

¹⁶ (a) Kotani, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151421. (b) Ayad, T.; Gernet, A.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4385-4418. (c) Banaglia, M.; Rossi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3824-3830.

¹⁷ Beddoe, R. H.; Andrews, K. G.; Magné, V.; Cuthbertson, J. D.; Saska, J.; Shannon-Little, A. L.; Shanahan, S. E.; Sneddon, H. F.; Denton, R. M. *Science* **2019**, *365*, 910-914.

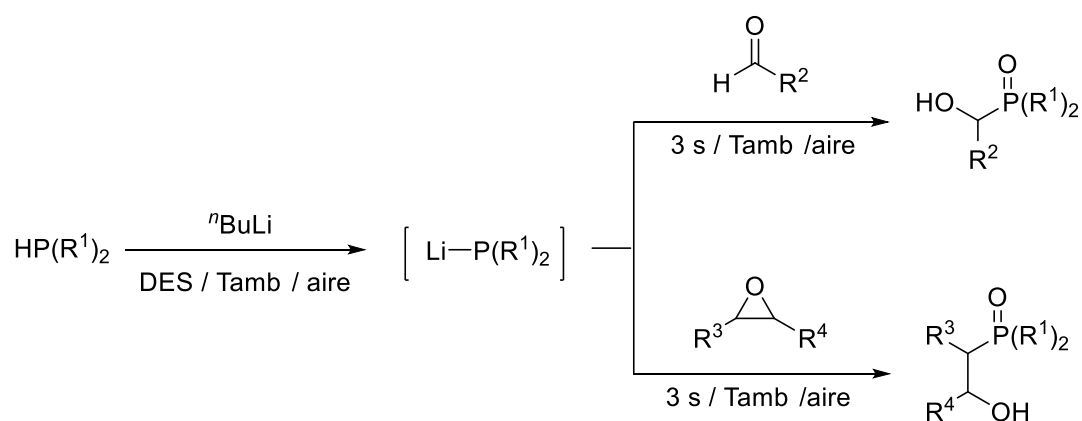
¹⁸ Demkowicz, S.; Rachon, J.; Daško, M.; Kozak, W. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 7101-7112.

¹⁹ Huang, W.-S.; Liu, S.; Zou, D.; Thomas, M.; Wang, Y.; Zhou, T.; Romero, J.; Kohlmann, A.; Li, F.; Qi, J.; Cai, L.; Dwight, T. A.; Xu, Y.; Xu, R.; Dodd, R.; Toms, A.; Parillon, L.; Lu, X.; Anjum, R.; Zhang, S.; Wang, F.; Keats, J.; Wardwell, S. D.; Ning, Y.; Xu, Q.; Moran, L. E.; Mohemmad, Q. K.; Jang, H. G.; Clackson, T.; Narasimhan, N. I.; Rivera, V. M.; Zhu, X.; Dalgarno, D.; Shakespeare, W. C. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4948-4964.

²⁰ O'Hare, T.; Pollock, R.; Stoffregen, E. P.; Keats, J. A.; Abdullah, O. M.; Moseson, E. M.; Rivera, V. M.; Tang, H.; Metcalf III, C. A.; Bohacek, R. S.; Wang, Y.; Sundaramoorthi, R.; Shakespeare, W. C.; Dalgarno, D.; Clackson, T.; Sawyer, T. K.; Deininger, M. W.; Druker, B. J. *Blood* **2004**, *104*, 2532-2539.

2.1. Generación de enlaces C-P en DES

Con estos antecedentes, al comienzo del trabajo recogido en la presente Memoria de tesis Doctoral, se planteó como objetivo el desarrollo de una metodología sintética que permita la formación selectiva de enlaces C-P en disolventes sostenibles. Para ello, y dada la reciente eclosión de la química organolítica en líquidos eutécticos profundos (ver Introducción General de la Parte II de la presente Memoria de Investigación), se decidió estudiar la adición de fosfuros de litio (R_2PLi) a distintos electrófilos orgánicos (aldehídos y epóxidos), en NADES (líquidos eutécticos profundos provenientes de fuentes naturales) como medios de reacción sostenibles, al aire y a temperatura ambiente, para generar los α -hidroxi y β -hidroxi óxidos de fosfano (Esquema 4), donde el grupo -OH les confiere cierta hidrofilia, lo que les convierte en candidatos potencialmente útiles como catalizadores de transferencia de fase.²¹ Los α -hidroxi óxidos de fosfano también pueden utilizarse como precursores de éteres vinílicos fosforilados, que son monómeros interesantes para la preparación de polímeros organofosforados.²²



Esquema 4. Generación *in-situ* de fosfuros de litio y su posterior adición a aldehídos y epóxidos, al aire, temperatura ambiente y en DES como medio de reacción.

²¹ Herd, O.; Hebler, A.; Hingst, M.; Machnitzki, P.; Terrer, M.; Stelzer, O. *Catal. Today* **1998**, *42*, 413-420.

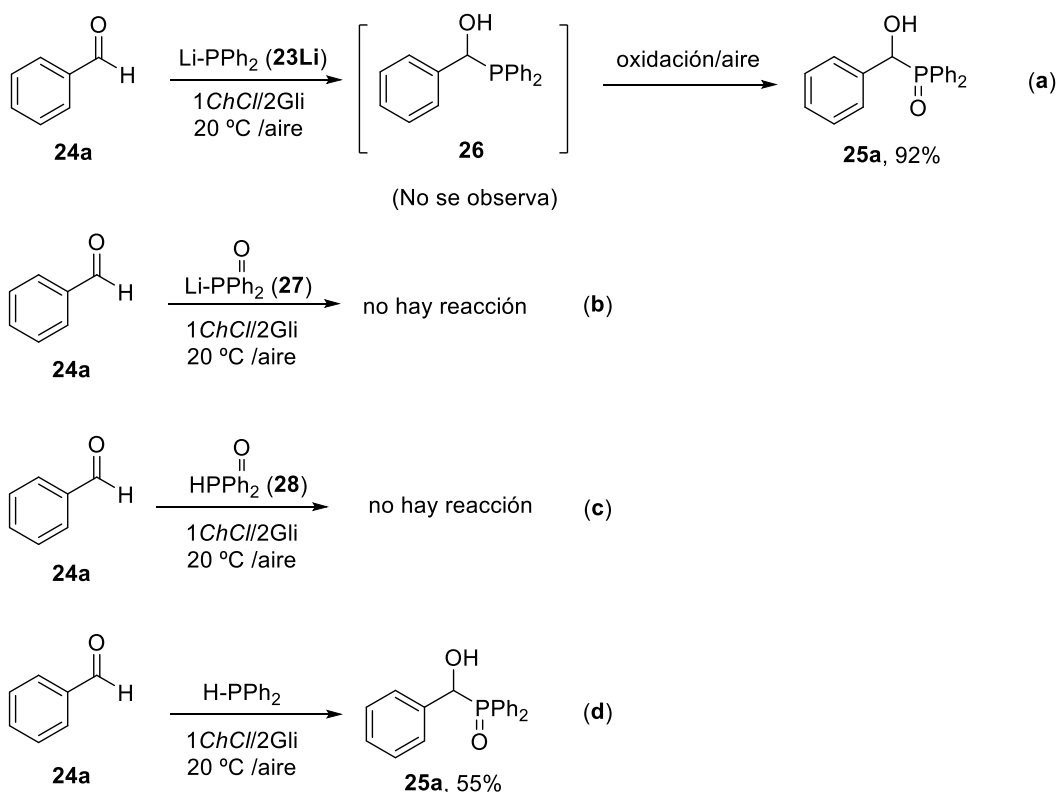
²² Ivanova, N. I.; Volkov, P. A.; Khrapova, K. O.; Larina, L. I.; Bagryanskaya, I. Y.; Gusarova, N. K.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 772-776.

Discusión de resultados

Capítulo 4

1. Síntesis de α -hidroxi óxidos de fosfano (25a-j)

Teniendo como objetivo principal el estudio de la reacción de adición de fosfuros de litio (LiPR_2) a aldehídos y epóxidos, en primer lugar, se investigó la adición directa de una cantidad equimolar de LiPPh_2 [**23Li**], previamente sintetizado por reacción de HPPh_2 con $n\text{Buli}$ (1 eq.) en $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$, a benzaldehído (**24a**) a temperatura ambiente y en presencia de aire empleando la mezcla eutéctica $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ (Esquema 1a y Parte experimental). El análisis de los crudos de reacción mediante ^1H - y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN mostró la presencia exclusiva del α -hidroxi óxido de fosfano **25a**, que se aisló de forma pura y con excelentes rendimientos (92 %) como un sólido blanco, por simple precipitación directa desde la mezcla de reacción utilizando una disolución saturada de cloruro sódico en agua (salmuera). La formación del óxido **25a** se explica por la oxidación al aire del α -hidroxi-fosfano (**26**) resultante de la adición de LiPPh_2 al benzaldehído (a este respecto, la fácil oxidación de hidroxifosfanos al aire está bien documentada en la bibliografía¹ y, además, no se observó reacción alguna entre el LiP(O)Ph_2 (**27**) y el benzaldehído **24a**, utilizando las mismas condiciones experimentales anteriormente descritas (Esquema 1b))



Esquema 1. Adición de diferentes reactivos organofosforados al benzaldehído (**24a**), a temperatura ambiente y al aire, en la mezcla eutéctica $1\text{ChCl}/2\text{Gli}$ como disolvente.

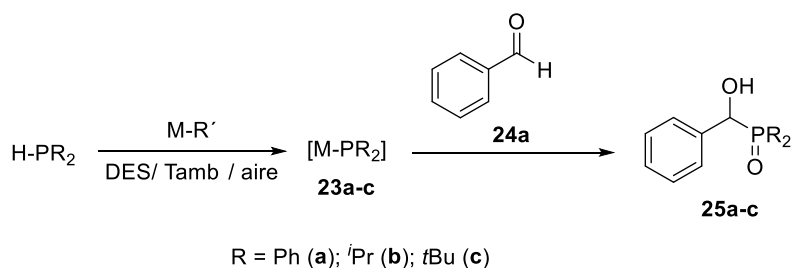
¹ Muller, G.; Sanz, D. *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 495, 103-111.

Aunque se demostró que el óxido de difenilfosfano **28** no reacciona con el benzaldehído (**24a**) en *1ChCl/2Gli* (Esquema 1c), si hay reacción cuando se utiliza difenil fosfano (HPPh₂) como nucleófilo. Sin embargo, el rendimiento de la reacción utilizando HPPh₂ no supera el 55 % incluso a tiempos de reacción largos, lo que justifica la utilización del fosfuro de litio (LiPPh₂, **23Li**) que alcanza conversiones (y rendimientos) cuantitativos al cabo de apenas 3 segundos de reacción (Esquema 1d).

Estos primeros resultados mostraron, claramente, la viabilidad de la formación de enlaces C-P en líquidos eutécticos profundos a partir de fosfuros de litio. Buscando condiciones experimentales más sencillas y que, además, minimicen el empleo de disolventes orgánicos, se estudió la formación “*in-situ*” del fosfuro de litio (LiPPh₂, **23Li**) en líquidos eutécticos profundos y su posterior reacción con benzaldehído para generar el correspondiente α -hidroxi óxido de fosfano **25a** en un proceso que podemos denominar “*one-pot*” secuencial (Tabla 1). Así, en la reacción de HPPh₂ con ⁿBuLi en la mezcla eutéctica *1ChCl/2Gli*, al aire y a temperatura ambiente, se observó un cambio instantáneo de color (de incoloro a naranja) indicativo de la formación de LiPPh₂. El tratamiento posterior de la mezcla de reacción con benzaldehído (**24a**) originó la pérdida instantánea de la coloración, mientras que el análisis de los crudos de reacción mediante ¹H- y ³¹P{¹H}-RMN mostró la presencia cuantitativa del α -hidroxi-fosfano **25a** que pudo ser, posteriormente, aislado de forma pura y en elevados rendimientos (95 %) por precipitación directa tras tratamiento de la mezcla de reacción con salmuera (entrada 1 de la Tabla 1). Este resultado es consistente con una formación “*in-situ*” del fosfuro de litio **23Li** en *1ChCl/2Gli*, y su posterior reacción “*one-pot*” con el benzaldehído **24a** (nótese que, como se ha demostrado anteriormente, la reacción de **24a** con HPPh₂ no supera el 55% de rendimiento final). El empleo de mayores relaciones molares de HPPh₂ y ⁿBuLi (por lo tanto, de LiPPh₂) no mostró mejores rendimientos del α -hidroxi óxido de fosfano **25a** final, observándose en los espectros de ¹H y ³¹P{¹H}-RMN la formación de mayor cantidad de subproductos derivados de la hidrólisis y el homo-acoplamiento del LiPPh₂ generado “*in-situ*” (entradas 2 y 3 de la Tabla 1). También se exploró la reactividad de fosfuros basados en diferentes metales alcalinos, APPh₂ (A = K [**23K**] y Na [**23Na**])). Así, usando las mismas condiciones experimentales descritas para LiPPh₂ [**23Li**], se trató directamente HPPh₂ en *1ChCl/2Gli* con una cantidad equimolar de los hidruros NaH (60 % en aceite mineral) y KH (30 % en aceite mineral) en ausencia alguna de disolvente orgánico. En ambos casos, la adición de **24a** mostró (¹H y ³¹P{¹H}-RMN) la formación

del α -hidroxi óxidos de fosfano **25a** con rendimientos elevados (85 y 91% respectivamente. Entradas 4 y 5 de la Tabla 1). Estos resultados son coherentes con la formación de los fosfuros NaPPh₂ [**23Na**] y KPPh₂ [**23K**] en 1*ChCl*/2*Gli*. Es, además, importante destacar, que en la formación de NaPPh₂ [**23Na**] y KPPh₂ [**23K**], y por tanto de los α -hidroxi óxidos de fosfano **24a**, no se ha utilizado disolvente orgánico alguno (nótese que el ⁿBuli se utiliza en disolución de *n*-hexano), lo que constituye una metodología libre de cualquiera de los denominados compuestos orgánicos volátiles (VOCs).

Tabla 1. Conversión directa de fosfanos secundarios (HPR₂) en los correspondientes fosfuros aniónicos (M-PR₂) mediante desprotonación *in-situ* con reactivos de bloque-s (M-R') y la adición quimioselectiva y rápida al benzaldehído (**24a**) en diferentes disolventes sostenibles.^a

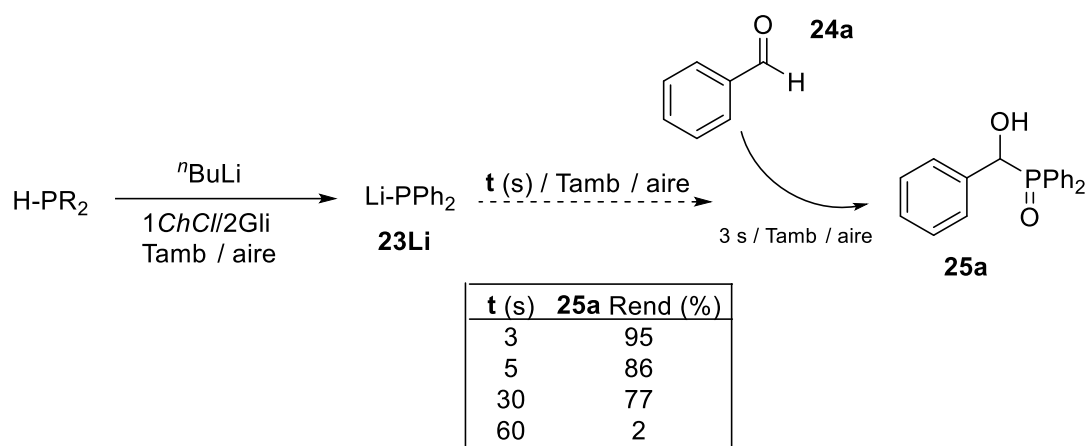


Entrada	Disolvente	R	M-R'	M-PR ₂ (eq.)	Rend. (%) ^[b]
1	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 95 ^[d]
2	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (2)	25a : 72
3	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (3)	25a : 65
4	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	Ph	NaH	Na-PPh ₂ (1)	25a : 91
5	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	Ph	KH	K-PPh ₂ (1)	25a : 85
6	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 90
7	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Fru</i> ^[e]	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 28
8	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Sor</i> ^[f]	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 52
9	2 <i>Pro</i> /5 <i>Gli</i> ^[g]	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 26
10	H ₂ O	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 65
11	<i>Gli</i>	Ph	ⁿ BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	25a : 93
12	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	ⁱ Pr	ⁿ BuLi ^[c]	Li-P(ⁱ Pr) ₂ (1)	25b : 72
13	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	^t Bu	ⁿ BuLi ^[c]	Li-P(^t Bu) ₂ (1)	25c : 76

^[a] Condiciones generales: reacciones realizadas al aire, a temperatura ambiente, utilizando 1,62 mmol de H-PR₂ y 1,62 mmol del reactivo organometálico polar M-R', en 1,6 mL del disolvente deseado. ^[b] Rendimientos determinados por espectroscopia de ¹H-RMN. ^[c] Se añadió una solución comercial de ⁿBuLi (2,5 M en hexano) a temperatura ambiente y al aire. ^[d] Rendimiento de **25a** tras aislamiento y purificación: 90%. ^[e] Fru: *D*-fructosa. ^[f] Sor: sorbitol. ^[g] Pro: *L*-prolina.

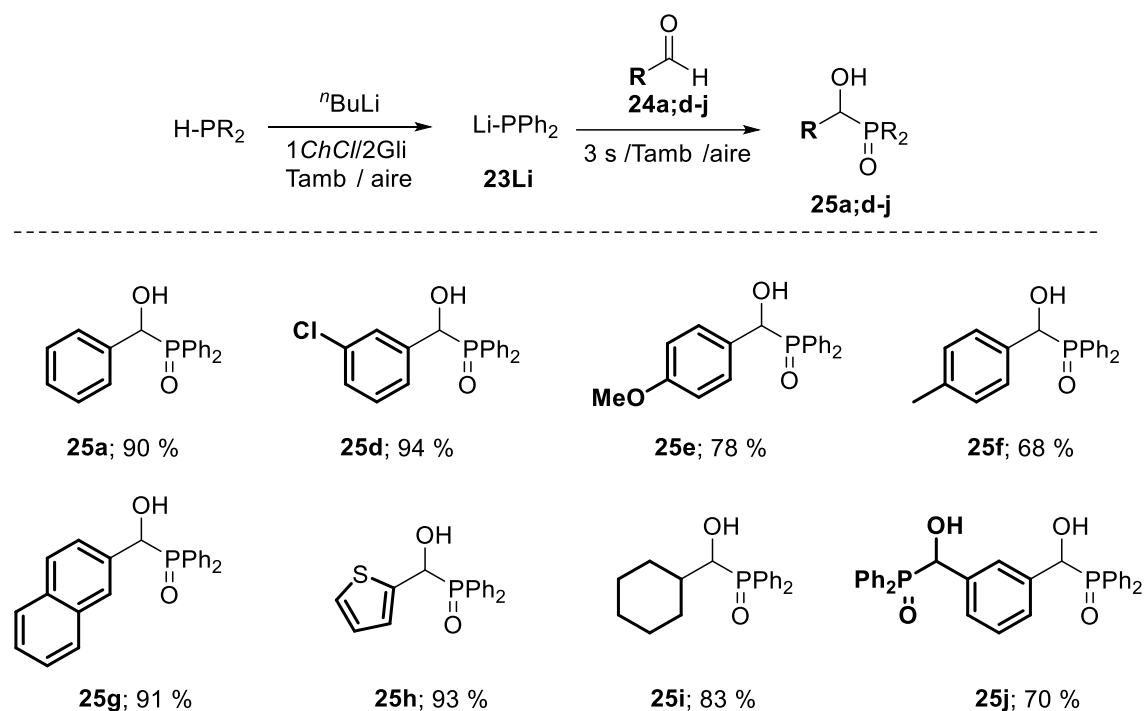
La reacción puede llevarse a cabo en 1*ChCl*/2Urea como medio de reacción sin apenas merma de los rendimientos de reacción (90%. Entrada 6 de la Tabla 1). Sin embargo, el empleo de otros líquidos eutécticos profundos como medios de reacción (1*ChCl*/2*Fru*, Fru = *D*-fructosa; 1*ChCl*/2*Sor*, Sor = sorbitol; 2*Pro*/5*Gli*, Pro = L-prolina), dio lugar a la formación del α -hidroxi óxido de fosfano **25a** con menores rendimientos (26-52%. Entradas 7-9 de la Tabla 1). Es importante mencionar que, aunque los rendimientos disminuyeron drásticamente, la quimioselectividad de la reacción no se vio afectada, observándose, únicamente, en los espectros ^1H y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN el producto final (**25a**) e inicial (**24a**), y señales correspondientes a la hidrólisis y homo-acoplamiento de LiPPh_2 [**23Li**]. Además, el empleo de DESs donde uno de sus componentes es un producto enantioméricamente puro, no tuvo efecto alguno sobre la enantioselectividad del proceso de adición. Aunque el empleo de agua o glicerol como medio de reacción para la adición de LiPPH_2 al benzaldehído es factible (entradas 10 y 11 de la Tabla 1), no se observó mejora sustancial en los rendimientos de la misma. La utilización de otros fosfanos ($\text{HP}(\textit{i}\text{Pr})_2$, $\text{HP}(\textit{t}\text{Bu})_2$) como precursores de los correspondientes fosfuros de litio ($\text{LiP}(\textit{i}\text{Pr})_2$ (**23Li-b**), $\text{LiP}(\textit{t}\text{Bu})_2$ (**23Li-c**)), dio lugar a los correspondientes α -hidroxi óxido de fosfano **25b** y **25c** con buenos rendimientos y total quimioselectividad (72 y 76% respectivamente. Entradas 12 y 13 de la tabla 1).

La estabilidad de los fosfuros de litio en los líquidos eutécticos profundos se estudió por reacción de LiPPh_2 [**23Li**] generado “*in-situ*” en 1*ChCl*/2*Gli* y su posterior reacción con benzaldehído (**24a**) añadido a distintos tiempos equiespaciados tras la formación del fosfuro de litio (Esquema 2). Los resultados mostraron que el LiPPH_2 formado “*in-situ*” aún está muy presente en el medio de reacción transcurridos 30 segundos tras su formación por adición de *n*BuLi a HPPH_2 (el rendimiento de la adición para generar **25a** es del 77 %). Sin embargo, transcurrido 1 minuto tras su formación, el LiPPH_2 no está presente en el medio de reacción (el rendimiento de la adición para generar **25a** es del 2 %.)



Esquema 2. Vida útil de LiPPh₂ en la mezcla eutéctica práctica 1ChCl/2Gli.

La versatilidad sintética de la reacción (el alcance) se estudió empleando: *i*) benzaldehídos sustituidos en distintas posiciones del anillo aromático tanto por grupos que retiran como que ceden densidad electrónica (3-clorobenzaldehído (**24d**), 4-metoxi clorobenzaldehído (**24e**) y 3-metil clorobenzaldehído (**24f**); *ii*) otros aldehídos como: 2-naftaldehído (**24g**), tiofeno-2-carbaldehído (**24h**) y ciclohexanocarbaldehído (**24i**) y *iii*) dialdehídos como el benceno-1,3-dicarbaldehído (**24j**, Esquema 3). De esta forma, y empleando las condiciones experimentales anteriormente optimizadas para el benzaldehído (**24a**), se obtuvieron los α -hidroxi óxidos de fosfano **25a;d-j** con rendimientos entre moderados y buenos y con total quimioselectividad (Esquema 3). La reacción con 3-clorobenzaldehído (**24d**), con grupos que retiran densidad electrónica del anillo aromáticos, dio lugar, como era de esperar, a la formación del α -hidroxi óxido de fosfano (**25d**) con mayores rendimientos que los aldehídos 4-metoxi clorobenzaldehído (**24e**) y 3-metil clorobenzaldehído (**24f**) que poseen grupos que donan densidad electrónica al anillo aromático. Los aldehídos con grupos naftilo voluminosos, restos heteroaromáticos (tiofenenilo) o alifáticos (ciclohexilo), generaron los correspondientes α -hidroxi óxidos de fosfano (**25g-i**) con buenos rendimientos. Por último, el benceno-1,3-bis(α -hidroxi óxido de fosfano) (**25j**) se pudo sintetizar en rendimientos moderados (70 %) a partir del dialdehído correspondiente (**24j**, ver Esquema 3). Es importante resaltar que todos los α -hidroxi óxidos de fosfano (**25a;d-j**) fueron aislados por precipitación directa de los mismos en el medio de reacción tras la adición de salmuera. Los sólidos así obtenidos se filtraron y se lavaron con agua, no siendo necesaria ninguna otra etapa de purificación.



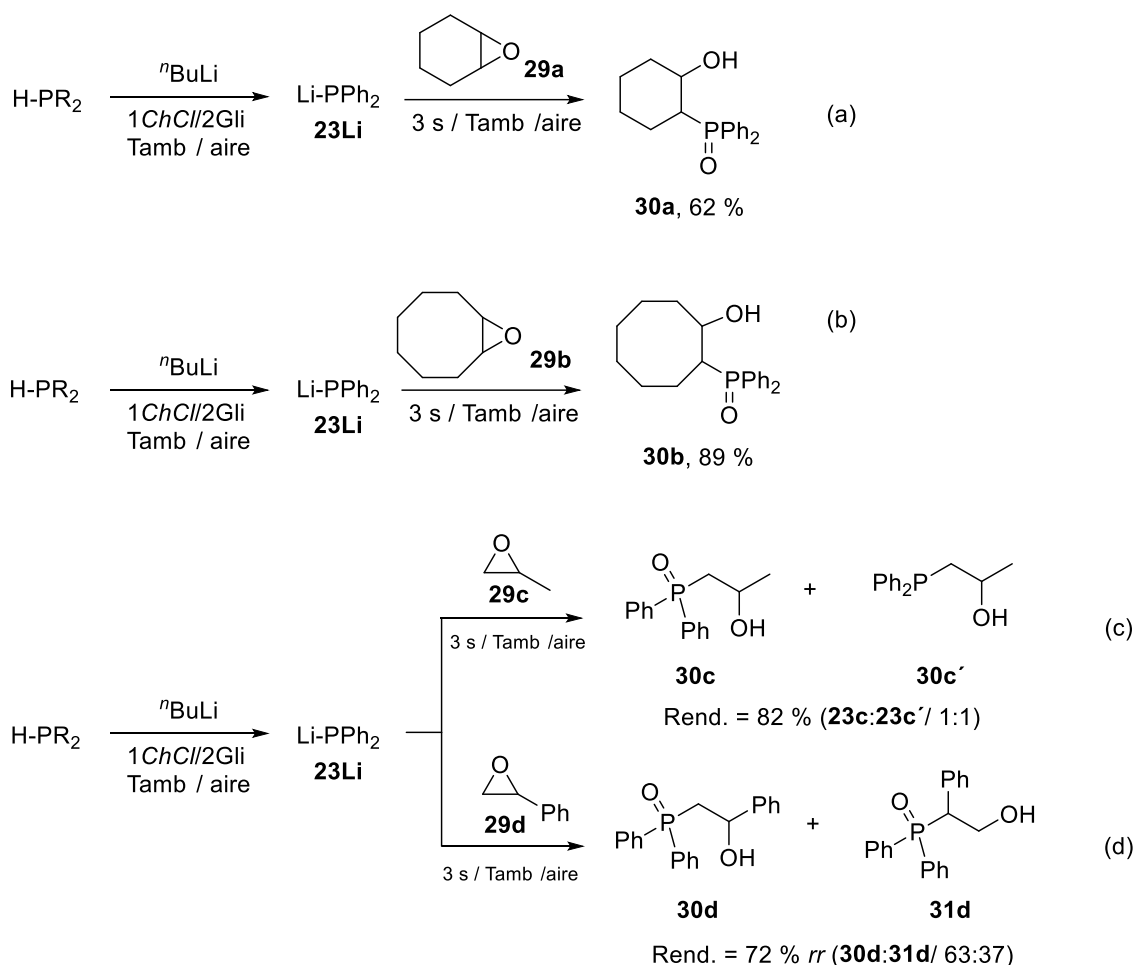
Esquema 3. Adición quimioselectiva y rápida (3 s) de LiPPh₂, preparado en DES, a varios aldehídos (**24a;d-j**). Condiciones generales de reacción: 1,6 mL de DES por 1,62 mmol de HPR₂, 1,62 mmol de ⁿBuLi y 1,62 mmol del aldehído deseado (**24a;d-j**), al aire y a temperatura ambiente. Los rendimientos indicados son para productos aislados.

2. Síntesis de β-hidroxi óxidos de fosfano (30a-d y 31d)

La reacción se extendió al uso de diferentes electrófilos orgánicos como son los epóxidos simétricos 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (**29a**) y 9-oxabicyclo[6.1.0]nonano (**29b**). Así, la adición de LiPPh₂, generado “*in-situ*”, a los epóxidos simétricos (**29a,b**), resultó en la formación de los consiguientes β-hidroxi óxidos de fosfano (**30a,b**) con rendimientos que van desde moderados (62%) hasta buenos (89%) (Esquema 4).

La regioselectividad de la adición se estudió utilizando el epóxido no simétricamente sustituido 2-metiloxirano u óxido de propileno (**29c**). La reacción de LiPPh₂ [**23Li**] con el 2-metiloxirano (**29c**) transcurre con total regioselectividad para generar exclusivamente el β-hidroxi óxido de fosfano (**30c**) resultado del ataque al átomo de carbono menos sustituido. En este caso, los espectros de ³¹P{¹H}-RMN del producto aislado mostraron que el β-hidroxi óxido de fosfano (**30c**) resultante se obtiene como una mezcla equimolar junto con el producto sin oxidar (β-hidroxi fosfano, **30c'**). Esquema 4c). Por otro lado, la adición de LiPPh₂ [**23Li**] al 2-feniloxirano u óxido de estireno (**29d**), dio lugar a los dos productos resultantes del ataque nucleofílico al carbono menos sustituido

(**30d**) y más sustituido (**31d**). La integración relativa de las señales de ambos productos en los espectros de ^1H - y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN mostró una relación regioisomérica (*rr*) **30d:31d** de 63:37 (Esquema 4d). Estos resultados son coherentes con los mostrados en la bibliografía para la misma transformación química pero llevada a cabo en disolventes orgánicos tradicionales. Así, Müller y colaboradores,¹ y, más recientemente, Vidal-Ferrán² y colaboradores, describieron la obtención una relación de regioisómeros de 70:30 cuando hicieron reaccionar LiPPh_2 [**23Li**] con el 2-metiloxirano (**29c**) en THF a -30°C .



Esquema 4. Adición de LiPPh_2 a epóxidos simétricos y asimétricos a temperatura ambiente, al aire y en $1\text{ChCl}/2\text{Gly}$. Los rendimientos de **30a** y **30b** se refieren a productos aislados. El rendimiento de la reacción de LiPPh_2 [**23Li**] con óxido de estireno (**29d**) se refiere a la mezcla de reacción bruta que contiene los regioisómeros **30d** y **31d**. La relación regioisomérica (*rr*) se calculó mediante análisis de RMN de ^1H y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la reacción en bruto.

² Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Balakrishna, B.; Vidal-Ferrán, A. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 58440-58447.

Conclusiones

1. La metodología “*one-pot*” descrita para la adición de fosfuros de litio a cetonas y epóxidos muestra variantes significativas que la hacen singular con respecto a reacciones previas de reactivos organolíticos en líquidos eutécticos. Así, la creación de un enlace C-P le confiere importancia desde el punto de vista de su aplicabilidad en la síntesis de moléculas con actividad farmacológica, mientras que la formación “*in-situ*” del fosfuro de litio en el medio de reacción abre una puerta al desarrollo de química organolítica que no esté basada exclusivamente en reactivos organolíticos comerciales.
2. La utilización de fosfuros de sodio y potasio (generados “*in-situ*” a partir de HPPH_2 y los respectivos hidruros) combinada con la precipitación directa desde el medio de reacción de los α -hidroxi óxidos de fosfano resultantes de su adición a cetonas, constituye una metodología de síntesis totalmente libre del empleo de disolventes orgánicos volátiles y que conduce a los materiales buscados con rendimientos de moderados a muy buenos (68-94 %).
3. La adición de fosfuros de litio en líquidos eutécticos es tolerante con la presencia de grupos funcionales en las cetonas de partida, obteniéndose los respectivos α -hidroxi óxidos de fosfano funcionalizados con buenos rendimientos y total quimioselectividad.
4. Los elevados rendimientos obtenidos y la buena quimioselectividad observada en la reacción de fosfuros de litio, menos reactivos que los organolíticos del grupo 14 basados en enlaces C-Li, abre una puerta para explorar la reactividad de otros compuestos litiados basados en elementos representativos distintos del carbono en mezclas eutécticas sostenibles.

Parte II
Parte Experimental

1. Métodos Generales

1.1. Reactivos y disolventes

Los disolventes de mezclas eutécticas cloruro de colina/glicerol (1:2 mol/mol; 1*ChCl*/2*Gli*); cloruro de colina/*D*-sorbitol (1:1 mol/mol; 1*ChCl*/1*Sor*); cloruro de colina/*D*-fructosa (1:2 mol/mol; 1*ChCl*/2*Fru*); *L*-prolina/glicerol (2:5 mol/mol: 2*Pro*/5 *Gli*); cloruro de colina/ácido láctico (1:2 mol/mol; 1*ChCl*/2*LAc*); cloruro de colina/ácido oxálico (1:2 mol/mol; 1*ChCl*/2*OxAc*), cloruro de colina/etilenglicol (1:2 mol/mol; 1*ChCl*/2*EG*) y cloruro de colina/urea (1:2 mol/mol; 1*ChCl*/2*urea*) se prepararon calentando (hasta 75 °C) y con agitación los componentes individuales correspondientes hasta que se obtuvo una disolución transparente (aproximadamente durante 10-30 min). Para los espectros de RMN ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (^1H -RMN 300 MHz; $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN 121,5 MHz; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN 75 MHz), se utilizaron como disolventes deuterados CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ y acetona- d_6 . La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas prerrevestidas de 0,25 mm de espesor de Kieselgel 60 F254; la visualización se logró mediante luz ultravioleta (254 nm) o mediante pulverización con una disolución de molibdato de amonio al 5% (p/v) y sulfato de cerio (III) al 0,2% (p/v) en 100 ml de disolución acuosa de ácido sulfúrico [17,6% (p/v)] y calentando hasta 200 °C hasta que aparecieron manchas azules.

Los disolventes orgánicos THF (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS), MeOH (Aldrich, *HPLC grade*, $\geq 99.9\%$), Et_2O (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS), CH_2Cl_2 (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS), y dioxano (Merck, calidad análisis *EMPARTA*® ACS) empleados en las purificaciones o estudios de auto-organización no requirieron ser destilados previos a su utilización.

Los monómeros estireno (Meck, $\geq 98\%$), 4-cloroestireno (Meck, $\geq 98\%$), 4-flúorestireno (Meck, $\geq 98\%$), 4-metoxiestireno (Meck, $\geq 97,5\%$), 2-vinilpiridina (Aldrich, $\geq 97\%$) y 4-vinilpiridina (Meck, $\geq 96\%$) se encuentran disponibles comercialmente.

El difenilfosfano (98%, Aldrich), óxido de difenilfosfano (97%, Aldrich), benzaldehído ($> 99\%$, Aldrich), 2-clorobenzaldehído (99%, Aldrich), 4-metoxibenzaldehído (98%, Aldrich), 4-metilbenzaldehído (97%, Aldrich), 2-naftaldehído (98%, Aldrich), 2-tiofenocarboxaldehído (98%, Aldrich), ciclohexanocarboxaldehído (97%, Aldrich) e isoftalaldehído (97%, Aldrich), MgSO_4 (Aldrich, *ReagentPlus*®, 99%), CH_3I (AlfaAesar,

ReagentPlus® 99 %), El H_{Au}Cl₄ (Aldrich) NaBH₄ (Aldrich, ≥ 98.0%), se utilizaron tal y como se recibieron, sin ningún procedimiento de purificación.

Las disoluciones de *n*BuLi (Aldrich, *n*BuLi 2,5 M en hexano), *tert*BuLi (Aldrich 1.7 M en *n*-pentano), *sec*BuLi (Aldrich, 1.4 M en ciclohexano), MeLi (Aldrich 1.6 M en Et₂O) y Me₃SiCH₂Li (Aldrich 1.0 M en *n*-pentano) se encuentran disponibles comercialmente y fueron almacenadas a -5 °C.

Los disolventes deuterados empleados para los estudios de resonancia magnética nuclear (CDCl₃, acetona-d₆ y DMF-*d*₇) se emplearon tal cual fueron recibidos obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional con la excepción de los disolventes eutécticos profundos que se prepararon calentando los componentes individuales correspondientes con agitación a 75 °C durante 10-30 min hasta obtener una disolución transparente. La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas prerrevestidas de 0,25 mm de espesor de Kieselgel 60 F254; la visualización de las mismas se realizó mediante luz ultravioleta (254 nm).

Parte Experimental

Capítulo 3

3. Síntesis de productos del Capítulo 3

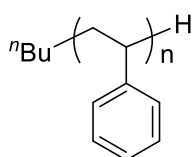
3.1. Síntesis de polímeros en DES

Síntesis de poliestireno, PS (**15b**)

La síntesis de los polímeros derivados de monómeros vinílicos (**16b-20b**) se prepararon siguiendo la misma metodología. A continuación, se detalla la síntesis del poliestireno (**15b**).

En un vial abierto se introduce estireno (**15a**) (0,2 mL, 1,7 mmol) y el DES compuesto por 1*ChCl*/2*Gli* (1,7 mL) a una concentración 1M respecto al monómero. La mezcla es sonicada durante 40 min, tiempo tras cual el baño alcanza una temperatura de 40 °C, que se mantendrá durante todo el tiempo de reacción. Tras 40 min de sonicación y a 40 °C, se añade rápidamente el ⁿBuLi (0,85 mmol), inmediatamente el medio de reacción cambia, pasando de no presentar color a adquirir un fuerte color rojizo, indicativo de la presencia de formación de PS-Li (**15Li**). La mezcla sigue siendo sonicada a 40 °C hasta que el color rojo desaparece (~ 20 min). Finalmente, la reacción se termina mediante la adición de una disolución saturada de la sal de Rochelle en agua. El producto orgánico es extraído con CH₂Cl₂ o 2-metiltetrahidrofurano (3x10 mL). La combinación de las fases orgánicas extraídas se seca con MgSO₄. Posteriormente, los disolventes son eliminados mediante presión reducida. El polímero **15b** es purificado por precipitación desde una disolución concentrada del poliestireno en THF en agua (x3) y MeOH (x3).

PS (**15b**)



15b

Rendimiento: 60%

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) = 7,13-6,61 (*m*, aromáticos); 1,88-1,44 (*m*, -CH₂CH-); 1,15-0,80 (*m*, ⁿBu-PS)

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, δ ppm): 145,35; 128,0; 125,65 (*m*, aromáticos); 43,13; 40,42 (*m*, -CH₂CH-); 31,83 (ⁿBu-PS); 26,99 (ⁿBu-PS); 22,48 (ⁿBu-PS); 14,02 (ⁿBu-PS)

GPC: *D* = 1,20; *M_n* = 4000

La síntesis del poli(4-flúorestireno) (**16b**), poli(4-cloroestireno) (**17b**), poli(4-metoxiestireno) (**22b**), poli(2-vinilpiridina) (**19b**) y poli(4-vinilpiridina) (**20b**) se llevó a cabo mediante un procedimiento análogo al descrito, manteniendo la misma molaridad (1M), tiempo de sonicación y temperatura para cada caso.

Poli(4-flúorestireno) (**16b**) $M_n (D) = 4000 (1,9)$; Rend. 60%

Poli(4-cloroestireno) (**17b**) $M_n (D) = 8000 (1,9)$; Rend. 43%

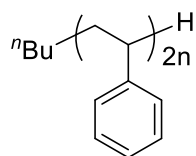
Poli(4-metoxiestireno) (**22b**) $M_n (D) = 2500 (1,2)$; Rend. 25%

Poli(2-vinilpiridina) (**19b**) $M_n (D) = 7500 (2,8)$; Rend. 65%

Poli(4-vinilpiridina) (**20b**) $M_n (D) = 6800 (1,6)$; Rend. 25%

Síntesis de poliestireno de doble longitud, PS (**15b_{2n}**)

En un vial abierto se introduce estireno (**15a**) (0,2 mL, 1,7 mmol) y el DES compuesto por 1*ChCl*/2*Gli* (0,35 mL). La mezcla es sonicada durante 40 min, tiempo tras cual el baño alcanza una temperatura de 40 °C. Tras 40 min de sonicación y a 40 °C se añade rápidamente el ⁿBuLi (0,85 mmol), inmediatamente el medio de reacción cambia de transparente a adquirir un fuerte color rojizo, indicativo de la presencia de formación de PS-Li (**15Li**). Tras la adición de ⁿBuLi, la mezcla de reacción comienza a formar un gel, el cual es sonicado a 40 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade rápidamente al vial de reacción una disolución de estireno (**15a**) (0,2 mL, 1,7 mmol) en 1*ChCl*/2*Gli* (0,1 mL). La mezcla es sonicada a 40 °C hasta que el color rojo desaparece (~ 30 min). Finalmente, la reacción es terminada mediante la adición de una disolución saturada de la sal de Rochelle en agua. El producto orgánico es extraído con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La combinación de las fases orgánicas extraídas se seca con MgSO₄. Posteriormente, los disolventes son eliminados mediante presión reducida. El polímero **15b_{2n}** es purificado por precipitación desde una disolución concentrada del poliestireno en THF en agua (x3) y MeOH (x3).

**15b_{2n}**

Rendimiento: 70%

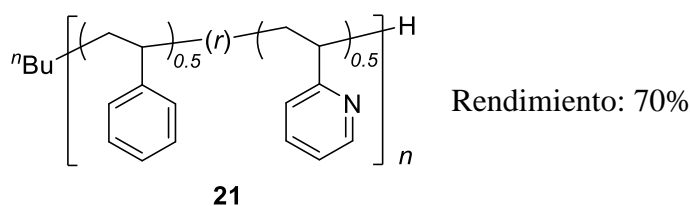
GPC: $D = 1,60$; $M_n = 5600$

* Una alícuota ($\approx 0,1$ mL) de PS-Li (**15Li**) (antes de la adición de estireno) fue tomada del medio de reacción y finalizado con agua. El análisis por GPC del producto dio como resultado los siguientes valores: $D = 1,70$; $M_n = 2600$.

3.2. Síntesis de copolímeros en DES

Síntesis del copolímero con disposición random de poli(estieno)_n-*r*-poli(2-vinilpiridina)_m, PS_n-*r*-P2VP_m (21)

Se introducen en un vial abierto estireno (**15a**) (0,2 mL, 1,7 mmol) y 2-vinilpiridina (**19a**) (0,19 mL, 1,7 mmol) y se mezclan agitando magnéticamente a 20 °C. A continuación, se añade el DES formado por 1*ChCl*/2*Gli* (1,7 mL) y se sonica el vial durante 40 min, tiempo tras el cual la temperatura del baño de agua de ultrasonidos alcanza los 40 °C. En este punto, se añade rápidamente ⁿBuLi (1,7 mmol) e inmediatamente el medio de reacción cambia de transparente a presentar un fuerte color rojizo. La mezcla es sonicada a 40 °C hasta que el color desaparece (~ 40 min). Finalmente, la reacción es terminada mediante la adición de una disolución saturada de la sal de Rochelle en agua. El producto orgánico es extraído con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La combinación de las fases orgánicas extraídas se seca con MgSO₄. Posteriormente, los disolventes son eliminados mediante presión reducida. El copolímero **7** es purificado por precipitación desde una disolución concentrada del poliestireno en THF en agua (x3), éter dietílico (x3) y MeOH (x3).



¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) = 8,28 (*m*, -ArCH-N-; 7,13-6,37 (*m*, aromáticos); 2,32-1,85 (*m*, -CH₂CH-); 0,87 (*m*, 9 H, ⁿBu-PS)

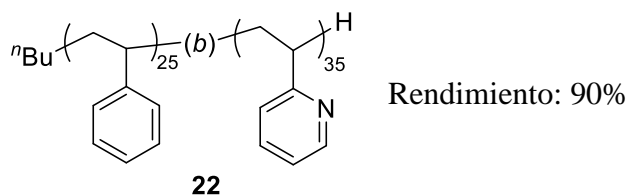
* La relación de integrales en el espectro de ¹H-NMR muestra una relación de bloques igual a 1:1 en el copolímero poli(estieno)_n-*r*-poli(2-vinilpiridina)_m.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, δ ppm): 164,2 (*m*, -ArP2VP); 148,7 (*m*, -ArP2VP); 145,5 (*m*, -ArPS); 135,5 (*m*, -ArP2VP); 127,8 (*m*, -ArPS); 125,6 (*m*, -ArPS); 123,1 (*m*, -ArP2VP); 120,6 (*m*, -ArP2VP); 42,1 (*m*, -CH₂CH-); 31,8 (ⁿBu-PS); 26,9 (ⁿBu-PS); 22,4 (ⁿBu-PS); 14,0 (ⁿBu-PS)

GPC: *D* = 2,60; *M_n* = 26000

Síntesis del copolímero de bloques de poli(estieno)_n-*b*-poli(2-vinilpiridina)_m (22**)**

Se colocan en un vial abierto estireno (**15a**) (0,2 mL, 1,7 mmol) y el DES formado por 1*ChCl*/2*Gli* (1,7 mL) y se sonica el vial durante 40 min, tiempo tras el cual la temperatura del baño de agua de ultrasonidos alcanza los 40 °C. En este punto, se añade rápidamente ⁿBuLi (1,7 mmol) e inmediatamente el medio de reacción cambia de transparente a presentar un fuerte color rojizo, indicativo de la presencia de formación de PS-Li (**15Li**). La mezcla de reacción comienza a formar un gel, el cual es sonicado a 40 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade rápidamente al vial de reacción una disolución de 2-vinilpiridina (**19a**) (0,19 mL, 1,7 mmol) en 1*ChCl*/2*Gli* (0,1 mL). La mezcla es sonicada a 40 °C hasta que el color rojo desaparece (~ 60 min). Finalmente, la reacción es terminada mediante la adición de una disolución saturada de la sal de Rochelle en agua. El producto orgánico es extraído con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La combinación de las fases orgánicas extraídas se seca con MgSO₄. Posteriormente, los disolventes son eliminados mediante presión reducida. El copolímero **22** es purificado por precipitación desde una disolución concentrada del poliestireno en THF en agua (x3), éter dietílico (x3) y MeOH (x3).



¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) = 8,24 (*m*, -ArCH-N-); 7,14-6,36 (*m*, aromáticos); 2,33-1,85 (*m*, -CH₂CH-); 1,46-0,77 (*m*, 9H, ⁿBu-PS)

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, δ ppm): 164,3 (*m*, -ArP2VP); 148,9 (*m*, -ArP2VP); 145,3 (*m*, -ArPS); 135,9 (*m*, -ArP2VP); 127,8 (*m*, -ArPS); 125,6 (*m*, -ArPS); 123,2 (*m*, -ArP2VP); 120,7 (*m*, -ArP2VP); 42,4 (*m*, -CH₂CH-); 31,8 (ⁿBu-PS); 26,9 (ⁿBu-PS); 22,4 (ⁿBu-PS); 14,0 (ⁿBu-PS)

GPC: *D* = 2,80; *M_n* = 10000

Estudios de auto-organización de los copolímeros 22a-e

Disolventes empleados

- i) El DES empleado se corresponde con la composición 1*ChCl*/2*Gli*
- ii) El agua utilizada para el estudio de las nanomorfologías es de calidad ultrapura Milli-Q y fue microfiltrada previo a su uso empleando filtros Millipore de 45 μm de poro.

Preparación de las muestras:

Todas las disoluciones fueron preparadas en viales, bajo condiciones atmosféricas y empleando agitación magnética. Las disoluciones fueron conservadas en viales sellados para evitar variaciones en las concentraciones de las muestras por evaporación de los disolventes, manteniendo una temperatura de 25 °C y ausencia de luz.

Deposición de la muestra sobre la *grid*:

Tirada (Dropcasting)

La gota es “tirada” sobre la *grid* que se encuentra sobre papel de filtro, el cual absorberá el exceso de disolución. La *grid* se conserva al menos 12 horas sobre un papel de filtro, a temperatura ambiente y protegida de la luz y la contaminación atmosférica antes de su estudio.

Estudio de auto-organización del CBP de fórmula general poli(estieno)_n-*b*-poli(2-vinilpiridina)_m, PS_n-*b*-P2VP_n (22)

Estudio de auto-organización del copolímero PS_n-*b*-P2VP_m (22a)

El estudio de auto-organización del copolímero 22a se encuentra dividido en tres apartados. Para el análisis de todas las muestras fue necesaria su síntesis en tres ocasiones, manteniendo las relaciones y cantidades detalladas en el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento general para la síntesis de 22a:

Se colocan en un vial abierto estireno (0,2 mL, 1,7 mmol) y el DES formado por 1*ChCl*/2*Gli* (1,7 mL) y se sonica el vial durante 40 min, tiempo tras el cual la temperatura del baño de agua de ultrasonidos alcanza los 40 °C. En este punto, se añade rápidamente

n BuLi (1,7 mmol) e inmediatamente el medio de reacción cambia de transparente a presentar un fuerte color rojizo, indicativo de la presencia de formación de PS-Li. La mezcla de reacción comienza a formar un gel, el cual es sonicado a 40 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade rápidamente al vial de reacción una disolución de 2-vinilpiridina (0,19 mL, 1,7 mmol) en 1ChCl/2Gly (0,1 mL). La mezcla es sonicada a 40 °C hasta que el color rojo desaparece (~ 60 min).

A partir de aquí se detallarán los pasos seguidos para cada una de las tres ocasiones en las que se sintetizó el copolímero **22a**, así como las diluciones y condiciones de cada estudio de auto-organización.

Apartado 1 de **22a**:

Tras a ver seguido todos los pasos del procedimiento para la síntesis de **22a** se añaden, directamente, al vial de reacción 1,8 mL de agua Milli-Q, en este punto la relación DES/Agua es de 1/1, y se agita durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añaden 220 μ L de CH₃I, lo que se corresponde con 2 equivalentes de CH₃I por cada equivalente de 2VP, y se agita durante toda la noche, dando lugar a disolución turbia y amarillenta, finalmente se añaden 3 mL más de agua Milli-Q (relación DES/Agua ~ 1/2,5). De esta disolución preparada; i) se toman 0,5 mL y se le añaden 6 mL de agua (relación DES/Agua ~ 1/46, Estudio 1) y, ii) se toman 0,5 mL y se le añaden 0,5 mL (relación DES/Agua ~ 1/6, Estudio 2).

Apartado 2 de **22a**:

Se añaden directamente al vial de reacción 220 μ L de CH₃I y se agita la disolución durante toda la noche (Estudio 3). Transcurridas las 12 horas se añaden 18,4 mL de agua Milli-Q (Estudio 4). Se dializa la disolución durante 2 días (el volumen del tubo de diálisis empleado aumenta hasta los 32 mL) (Estudio 5). La disolución dializada se lleva a sequedad y se añaden 32 mL de agua (Estudio 6).

Apartado 3 de **22a**:

Se añaden al vial de reacción 70 μ L de Buffer de fosfato de pH 7.4 y a continuación se añaden 220 μ L de CH₃I y se agita la disolución durante toda la noche (Estudio 7). Se

añade una disolución de HAuCl_4 (12 mg de HAuCl_4 en 2 mL de DES) y se deja agitando 48 horas, añadir 4 mg de NaBH_4 en 150 μL de agua (Estudio 8). Se toman 200 μL de la disolución en este punto y se le añaden 2 mL de agua (Estudio 9). Se añaden 2 mL de DES (Estudio 10).

Estudio de auto-organización del copolímero $\text{PS}_n\text{-}b\text{-P2VP}_m$ (22b)

Los pasos necesarios para la síntesis de **22b** son análogos a los descritos para el copolímero **22a**, cuyo procedimiento se encuentra recogido en la Parte Experimental-Parte 2. Las cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22b** con una relación de bloques PS/P2VP de 1/0,5 a una concentración de 1 M se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22b**

Copolímero	mL de PS	mL de DES	mL de P2VP (+DES)	Ratio PS/P2VP	Molaridad (M)
22b	0,2	1,74	0,094 (+ 0,05)	1,0/0,5	1

Una vez sintetizado el CBP **22b** se añaden al vial de reacción 110 μL de CH_3I (2 eq. de $\text{MeI}/1\text{eq. } 2\text{VP}$) y se agita 12 horas (Estudio 11). Se añaden 6 mL de agua (Estudio 12). Se toma 1 mL de la disolución y se le añaden 6 mL de agua (Estudio 13).

Estudio de auto-organización del copolímero $\text{PS}_n\text{-}b\text{-P2VP}_m$ (22c)

Los pasos necesarios para la síntesis de **22c** son análogos a los descritos para el copolímero **22a**, cuyo procedimiento se encuentra recogido en la Parte Experimental-Parte 2. Las cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22c** con una relación de bloques PS/P2VP de 1/2 a una concentración de 1 M se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22c**

Copolímero	mL de PS	mL de DES	mL de P2VP (+DES)	Ratio PS/P2VP	Molaridad (M)
22c	0,2	1,74	0,376 (+ 0,2)	1,0/2,0	1

Una vez sintetizado el CBP **22c** se añaden al vial de reacción 440 μL de CH_3I y se agita 12 horas. Se añaden 6 mL de agua. Se toman 0,5 mL de la disolución y se le añaden 6 mL de agua (Estudio 14).

Estudio de auto-organización del copolímero $\text{PS}_n\text{-}b\text{-P2VP}_m$ (**22d**)

Los pasos necesarios para la síntesis de **22d** son análogos a los descritos para el copolímero **22a**, cuyo procedimiento se encuentra recogido en la Parte Experimental-Parte 2. Las cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22d** con una relación de bloques PS/P2VP de 1/1 a una concentración de 5 M se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22d**

Copolímero	mL de PS	mL de DES	mL de P2VP (+DES)	Ratio PS/P2VP	Molaridad (M)
22d	0,2	0,35	0,188 (+ 0,1)	1,0/1,0	5

A continuación, se detallarán los pasos seguidos para cada una de las ocasiones en las que se sintetizó el copolímero **22d**, así como las diluciones y condiciones de cada estudio de auto-organización.

Apartado 1 de **22d**:

Una vez sintetizado el CBP **22d** se añaden al vial de reacción 220 μL de CH_3I y se agita 12 horas. Se añaden 6 mL de agua. Se añaden de nuevo 220 μL más de CH_3I . Se añaden 2 mL de DES (Estudio 15).

Apartado 2 de **22d**:

Se añaden al vial de reacción 1,4 mL de DES y a continuación 220 μL de CH_3I y se agita 12 horas (Estudio 16.) Se añaden 18,4 mL de agua (Estudio 17) y se procede a realizar una diálisis de la muestra (Estudio 18).

Apartado 3 de **22d**:

Se añaden 1,4 mL de Des y a continuación 110 μ L de CH₃I, lo que se corresponde con 1 eq. de CH₃I por cada equivalente de 2VP (Estudio 19).

Apartado 4 de **22d**:

Se añaden 1,4 mL de DES y seguido, 40 μ L de buffer y 220 μ L de CH₃I (disolución inicial, Estudio 20).

- Se toman 200 μ L de esta disolución y se le añaden 2 mL de agua (1DES/10Agua, Estudio 21). Se aumenta la proporción de agua en la mezcla hasta alcanzar una relación 1DES/20Agua (Estudio 22)

Se toma 1 mL de la disolución inicial y se realizar una diálisis en agua durante 4 días (Estudio 23)

- Tomamos 0,5 mL de la disolución dializada y se sónica durante 5 minutos, esperar 1 minuto antes de tirar la gota sobre la *grid* (Estudio 24). La misma disolución se sónica 2 veces, 4 días, durante 5 minutos. Esperar 1 minuto antes de tirar la gota sobre la *grid* (Estudio 25).
- Tomamos 0,5 mL de la disolución dializada y se sónica durante 10 minutos, esperar 1 minuto antes de tirar la gota sobre la *grid* (Estudio 26). Esperar 5 días antes de tirar la gota sobre la *grid* (Estudio 27).
- Tomamos 0,5 mL de la disolución dializada y se sónica durante 15 minutos, esperar 1 minuto antes de tirar la gota sobre la *grid* (Estudio 28). Esperar 5 días antes de tirar la gota sobre la *grid* (Estudio 29).

Apartado 5 de **22d**:

Se añaden 1,4 mL de DES y seguido y 220 μ L de CH₃I (disolución inicial, Estudio 30).

- Se toma 1 mL de la disolución inicial y se le realiza una diálisis frente a agua durante 4 días (Estudio 31)
- Se toman 200 μ L de esta disolución y se le añaden 2 mL de agua (1DES/10Agua, Estudio 32). Se realiza una diálisis frente a agua durante 4 días (Estudio 33).

- Se toma 1 mL de la disolución dializada frente a agua y se dializa frente a THF/Agua (1:1) durante 6 horas y seguido, frente a THF durante 12 horas (Estudio 34).
- Se toma 1 mL de la disolución dializada frente a agua y se dializa frente a Dioxano/Agua (1:1) durante 6 horas y seguido, frente a dioxano durante 12 horas (Estudio 35).
- Se toma 1 mL de la disolución dializada frente a agua y se calienta a 50 °C en un vial durante 2 horas (Estudio 36). Reposar 5 días a temperatura ambiente (Estudio 37).

Apartado 6 de **22d**:

Una vez finalizada la reacción, se lava el copolímero con agua (x 3 veces), se añaden 1,74 mL de agua y 220 µL de CH₃I, agitar 12 horas. Añadir 18,4 mL de agua y 220 µL más de CH₃I (Estudio 38).

Apartado 7 de **22d**:

Una vez finalizada la reacción se extrae el copolímero con DCM y se lleva a sequedad. En un matraz de una boca se disuelve el copolímero **22d** en 5 mL de dioxano seco y a continuación se añaden 1,6 mL de Me₂SO₄ (10 eq. respecto a la 2VP). Agitar, con el matraz sellado, durante 48 horas. Como el exceso de Me₂SO₄ no se puede eliminar por evaporación (bp Me₂SO₄ = 190 °C) se realiza una diálisis frente a agua durante 1 día. Llevar a sequedad.

- Se toman 6 mg del copolímero **22d** y se disuelven en 2 mL de DES (Estudio 39)
- Se toman 10 mg del copolímero **22d** y se disuelven en 1 mL de DES (Estudio 40)
- Se toman 25 mg del copolímero **22d** y se disuelven en 0,5 mL de DES (Estudio 41)

Estudio de auto-organización del copolímero PS_n-*b*-P2VP_m (22e)

Los pasos necesarios para la síntesis de **22e** son análogos a los descritos para el copolímero **22a**, cuyo procedimiento se encuentra recogido en la Parte Experimental-Parte 2. Las cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22e** con una relación de bloques PS/P2VP de 1/0,5 a una concentración de 5 M se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22e**

Copolímero	mL de PS	mL de DES	mL de P2VP (+DES)	Ratio PS/P2VP	Molaridad (M)
22e	0,2	0,35	0,094 (+ 0,1)	1,0/0,5	5

Una vez sintetizado el CBP **22e** se añaden al vial de reacción 1,4 mL de DES y 110 μ L de CH₃I, agitar 12 horas (Estudio 42). Se añaden 6 mL de agua (Estudio 43).

Estudio de auto-organización del copolímero PS_n-*b*-P2VP_m (22f)

Los pasos necesarios para la síntesis de 18f son análogos a los descritos para el copolímero **22a**, cuyo procedimiento se encuentra recogido en la Parte Experimental-Parte 2. Las cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22e** con una relación de bloques PS/P2VP de 1/2 a una concentración de 5 M se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Cantidades empleadas en la síntesis del copolímero **22f**

Copolímero	mL de PS	mL de DES	mL de P2VP (+DES)	Ratio PS/P2VP	Molaridad (M)
22f	0,2	0,35	0,376 (+ 0,1)	1,0/2,0	5

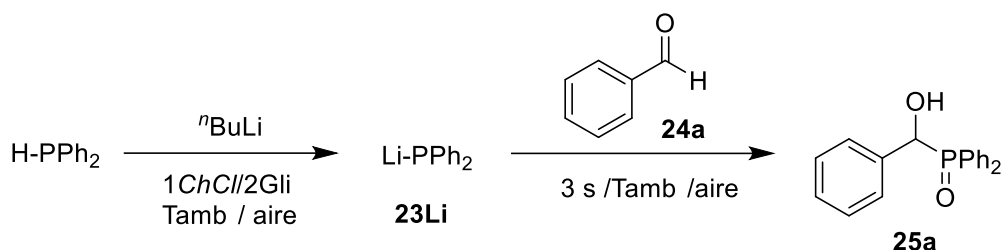
Una vez sintetizado el CBP **22f** se añaden al vial de reacción 1,4 mL de DES y 440 μ L de CH₃I, agitar 12 horas (Estudio 44). Se añaden 6 mL de agua (Estudio 45).

Parte Experimental

Capítulo 4

1. Procedimiento general para la síntesis de α -hidroxi óxidos de fosfano **25a-j**

Síntesis del hidroxi óxido de [(fenil)(metil)]difenilfosfano (**25a**):

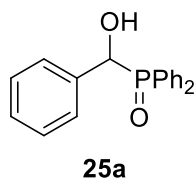


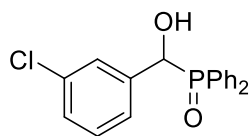
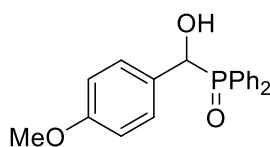
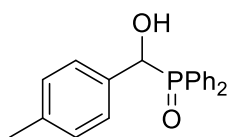
Se añade una disolución de ⁿBuLi comercial (2,5 M en hexanos, 1 eq., 1,62 mmol) sobre la mezcla de HPPh₂ (1 eq., 1,62 mmol) en DES (1ChCl/2Gli), a temperatura ambiente, al aire y con agitación vigorosa, seguido de la adición (después de 3 s de reacción) de benzaldehído (**24a**, 1,62 mmol). Después de 3 s adicionales, la reacción se inactivó con salmuera y esto permitió la precipitación de un sólido blanco en la mezcla acuosa. Dicho sólido se separó por filtración utilizando un embudo Buchner y se lavó con salmuera, dando lugar a una recuperación casi cuantitativa del correspondiente óxido de α -hidroxi-fosfano **25a** con un rendimiento del 90%. Cabe mencionar que la supuesta formación de LiPPh₂ (**23Li**) en DES se describe mediante un cambio del color de la mezcla de reacción (de incolora a amarillo anaranjado) después de la adición de ⁿBuLi. La mezcla se volvió nuevamente incolora después de la adición de **24a**.

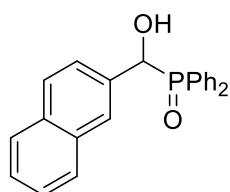
³¹P{¹H}-RMN (DMSO-*d*₆, δ ppm) = 27,90 (s).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm) = 7,84-7,78 (*m*, 4H); 7,58-7,45 (*m*, 6H); 7,25-7,17 (*m*, 5H); 6,52 (*dd*, *J* = 18,0 Hz, 6,0 Hz; 1H); 5,62 (*t*, *J* = 9,0 Hz, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm) = 138,4; 133,8; 132,6; 132,2 (*d*, *J* = 8,3 Hz); 132,1; 131,7 (*d*, *J* = 9,0 Hz); 130,7; 128,8; 128,6 (*d*, *J* = 4,5 Hz); 128,5; 128,1 (*d*, *J* = 4,0 Hz); 127,8 (*d*, *J* = 6,0 Hz); 73,02; 71,9.



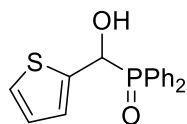
α -Hidroxi óxido de [(3-clorofenil)(metil)]difenilfosfano $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 28,14 (s).**25d** ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 7,85-7,77 (m, 4H); 7,58-7,49 (m, 6H); 7,26-7,16 (m, 5H); 6,65 (dd, J = 17,4; 5,8 Hz; 1H); 5,69 (t, J = 9,0 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 141,14; 132,28 (d , J = 8,6 Hz); 131,7 (d , J = 8,7 Hz); 129,68; 128,73 (dd , J = 16,4; 11,2 Hz); 127,70 (d , J = 9,8 Hz); 126,60; 72,25; 71,12. **α -Hidroxi óxido de [(4-metoxifenil)(metil)]difenilfosfano** $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 27, (s).**25e** ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 7,86-7,77 (m, 4H); 7,58-7,46 (m, 6H); 7,17 (dd , J = 9,0; 3,0 MHz, 2H); 6,76 (d , J = 9,0 MHz, 2H); 6,40 (dd , J = 18,0; 6,0 MHz, 1H); 5,56 (t, J = 6,0 MHz, 1H); 3,69 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 159,0; 134,1; 132,8; 132,2 (d , J = 8,3 Hz); 131,9 (dd , J = 7,3; 2,3 Hz); 131,7 (d , J = 9,0 MHz); 131,0; 130,3; 129,4 (d , J = 5,3 MHz); 128,6 (m); 113,4; 72,5; 71,35; 55,4. **α -Hidroxi óxido de [(4-metoxifenil)(metil)]difenilfosfano** $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 27,67 (s).**25f** ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 7,85-7,77 (m, 4H); 7,58-7,41 (m, 6H); 7,12 (dd , J = 8,1; 1,8 MHz, 2H); 6,99 (d , J = 8,1 MHz, 2H); 6,42 (dd , J = 16,9; 4,4 MHz, 1H); 5,63-5,52 (m, 1H); 2,22 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 136,8 (d , J = 2,3 Hz); 135,5; 134,0; 132,8; 132,3 (d , J = 8,3 MHz); 131,9 (m); 131,7 (d , J = 8,3 Hz); 130,9; 128,8; 128,6 (d , J = 3,8 MHz); 128,5; 128,1 (d , J = 4,5 Hz); 72,8; 71,6; 21,4.

α -Hidroxi óxido de [(naftalen-1-il)(metil)]difenilfosfano**25g**

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 28,64 (*s*).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 8,30 (*d*, J = 7,4 Hz, 1H); 7,87-7,84 (*m*, 6H); 7,49-7,44 (*m*, 10H); 6,56 (*dd*, J = 18,8; 5,5 Hz, 1H); 6,41 (*t*, J = 9 Hz, 1H).

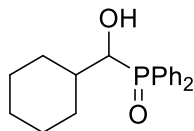
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 135,08; 133,33; 132,77 (*d*, J = 8,2 Hz); 131,91 (*dd*, J = 26,1; 9,6 Hz); 128,60 (*dd*, J = 23,5; 11,0 Hz); 126,66; 125,84; 125,37 (*d*, J = 17,9 Hz); 69,34; 68,17.

 α -Hidroxi óxido de [(tiofen-2-il)(metil)]difenilfosfano**25h**

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 27,00 (*s*).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 7,90-7,78 (*m*, 4H); 7,60-7,48 (*m*, 6H); 7,37-7,35 (*m*, 1H); 6,93-6,88 (*m*, 3H); 5,90 (*t*, J = 6,0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 141,9; 133,5; 132,3 (*d*, J = 8,3 Hz); 131,7 (*d*, J = 8,3 Hz); 130,6; 128,7 (*t*, J = 11,3 Hz); 126,8 (*d*, J = 1,5 Hz); 126,3 (*d*, J = 6,0 Hz); 69,7; 68,5.

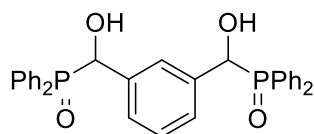
 α -Hidroxi óxido de [(ciclohexil)(metil)]difenilfosfano**25i**

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 27,71 (*s*).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 7,89-7,72 (*m*, 4H); 7,45 (*s*, 6H); 5,72 (*m*, 1H); 4,18 (*s*, 1H); 1,66-0,97 (*m*, 11H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): = 135,4; 134,2; 133,9; 132,7; 131,9 (*d*, J = 8,3 Hz); 131,7; 131,2 (*d*, J = 8,3 Hz); 28,7 (*dd*, J = 16,6, 11,3 Hz); 74,2; 73,0; 30,4 (*d*, J = 8,3 Hz); 28,08 (*d*, J = 5,3 Hz); 26,2 (*d*, J = 6,0 Hz); 26,0.

α -Bis(hidroxi óxido) de [(fenilenbis(metilen)]difenilfosfano



25j

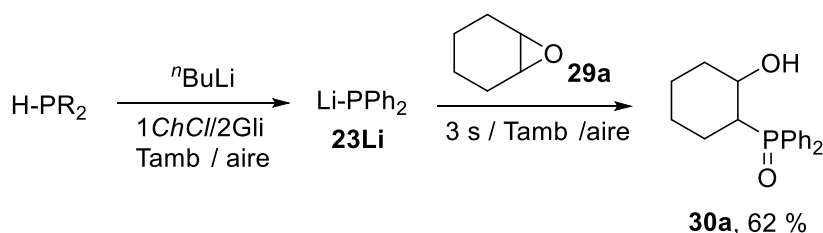
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO- d_6 , δ ppm) = 27,96 (*s*).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 7,84-7,69 (*m*, 8H); 7,58-7,43 (*m*, 13H); 7,02-6,98 (*m*, 3H); 6,51 (*dd*, $J=17,6$; 5,9 Hz, 2H); 5,46 (*t*, $J=7,5$ Hz, 2H).

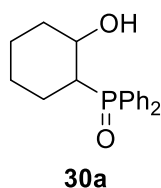
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 136,98; 132,61; 132,11; 132,04; 131,56; 131,44; 130,78; 130,17; 28,92 (*t*, $J=11,5$ Hz); 127,45 (*d*, $J=32,8$); 72,82; 71,54.

2. Procedimiento general para la síntesis de óxido de β -hidroxi-fosfano 30a-d y 31d.

Síntesis de óxido de (2-hidroxiciclohexil)difenilfosfano 30a:



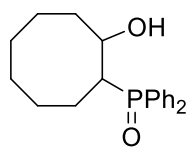
Se añadió rápidamente una disolución comercial de $^n\text{BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 1 eq., 1,62 mmol) sobre la mezcla de HPPH_2 (1 eq., 1,62 mmol) en el DES (1 CHCl_3 /2 GLi), a temperatura ambiente, al aire y con agitación vigorosa, seguido de la adición (después de 3 s de reacción) de óxido de ciclohexeno (**29a**, 1,62 mmol). Después de 3 s adicionales, la reacción se inactivó con salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el correspondiente óxido de β -hidroxi-fosfano **8a** como un sólido blanco con un rendimiento del 62%.



30a

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ ppm) = 40,85 (*s*).

^1H -NMR (CDCl_3 , δ ppm) = 7,81-7,68 (*m*, 4H); 7,60-7,49 (*m*, 6H); 3,84 (*dd*, $J=11,8$, 6,6 Hz, 1H); 2,60-2,49 (*m*, 1H); 1,75-0,84 (*m*, 8H).



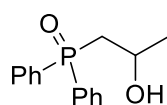
30b

β-Hidroxi óxido de (2-cilooctil)difenilfosfano

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (Acetona- d_6 , δ ppm) = 41,36 (*s*).

^1H -NMR (Acetona- d_6 , δ ppm) = 7,87-7,49 (*m*, 10H); 4,17-4,08 (*m*, 1H); 2,80 (*t*, $J = 3,0$ Hz, 1H); 2,10-1,18 (*m*, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) = 136,98; 132,61; 132,11; 132,04; 131,56; 131,44; 130,78; 130,17; 128,92 (*t*, $J = 11,5$ Hz); 127,45 (*d*, $J = 32,8$); 72,82; 71,54.



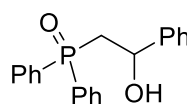
30c

β-Hidroxi i óxido de (2-metil-2-etil)difenilfosfano

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl $_3$, δ ppm) = 33,97 (*s*).

^1H -NMR (CDCl $_3$, δ ppm) = 7,74-7,64 (*m*, 4H); 7,52-7,38 (*m*, 6H); 4,21 (*tqd*, $J = 9,1$; 6,2; 2,9 Hz, 1H); 3,74 (*s*, 1H); 2,41 (*qdd*, $J = 11,0$; 9,8; 6,1 Hz, 2H); 1,23 (*dd*, $J = 6,0$; 3,0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl $_3$, δ ppm) = 132,1; 130,8 (*d*, $J = 9,0$ Hz); 130,3 (*d*, $J = 9,8$ Hz); 128,7 (*d*, $J = 11,3$ Hz); 63,1 (*d*, $J = 4,5$ Hz); 38,6; 37,7; 24,8 (*d*, $J = 12,8$ Hz).



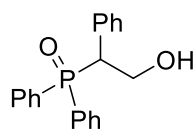
30d

β-Hidroxi óxido de (2-fenil-2-etil)difenilfosfano

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl $_3$, δ ppm) = 34,27 (*s*).

^1H -NMR (CDCl $_3$, δ ppm) = 7,90-7,27 (*m*, 15H), 4,21 (*dd*, $J = 12,0$; 6,0 MHz, 2H); 3,85-3,77 (*dt*, $J = 10,0$; 6,0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl $_3$, δ ppm) = 143,8 (*d*, $J = 13,4$ Hz); 132,6 (*d*, $J = 99,6$ Hz); 132,1 (*d*, $J = 2,7$ Hz); 132,0 (*d*, $J = 2,7$ Hz); 131,0; 130,9 (*d*, $J = 9,3$ Hz); 130,3 (*d*, $J = 9,9$ Hz); 128,8 (*d*, $J = 11,8$ Hz); 128,7 (*d*, $J = 11,9$ Hz); 128,5; 127,6; 125,5; 69,1 (*d*, $J = 4,3$ Hz); 39,7 (*d*, $J = 68,0$ Hz).



31d

β-Hidroxi óxido de (1-fenil-2-etil)difenilfosfano

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl $_3$, δ ppm) = 33,83 (*s*).

^1H -NMR (CDCl $_3$, δ ppm) = 7,84-7,31 (*m*, 15H), 5,16 (*m*, 1H); 2,83-2,56 (*m*, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl $_3$, δ ppm) = 143,9 (*d*, $J = 13,5$ MHz); 132,6 (*d*, $J = 3,0$ MHz); 132,1 (*m*); 130,7 (*m*); 128,7 (*dd*, $J = 24,8$; 12,8 Hz); 127,6; 125,5; 69,1; 39,7; 38,8; 30,9.

Conclusiones Generales

1. Se ha conseguido diseñar una metodología “Click” muy eficiente, basada en una reacción de acoplamiento cadena-cadena de tipo CuAAC, para la síntesis de copolifosfacenos de bloques lineales que mejora notablemente los rendimientos encontrados para este tipo de acoplamientos en la síntesis de polifosfacenos de bloques. Los copolímeros de bloques polifosfaceno-*b*-polioxazolona (PP-*b*-POx) sintetizados mostraron índices de polidispersidad muy bajos, lo que les habilita para ser empleados en procesos de auto-organización para la generación de nanoestructuras.

2. La auto-organización de los copolímeros de bloque PP-*b*-POx en medios acuosos generó morfologías no esféricas, difícilmente obtenidas cuando se utilizan cadenas de POx como bloques hidrosolubles. El empleo de cadenas de polifosfaceno cristalino permitió el control de la morfología formada variando el grado de polimerización del bloque POx. Así, geometrías de menor curvatura que la esférica (cilindros y bicapas) se estabilizaron empleando bloques de POx cuya fracción en volumen es muy baja ($f_{PETox} < 0,25$). Por otra parte, la morfología esférica se favorece en copolímeros cuya fracción en volumen del POx es elevada ($f_{PETox} > 0,6$). Cuando se utilizan bloques de polifosfaceno quirales con estructura secundaria helicoidal, la auto-organización en medios acuosos viene determinada por la transmisión de información quiral supramolecularmente desde las cadenas poliméricas hasta las nanoestructuras (“efecto quiral”) resultando en la formación de cilindros con estructura helicoidal resultante de su enrollamiento sobre su eje longitudinal.

3. Se demostró por primera vez la viabilidad de las polimerizaciones aniónicas “vivas” en líquidos eutécticos profundos de estirenos, 2-vinilpiridina y 4-vinilpiridina iniciadas por reactivos organolíticos. Estas polimerizaciones transcurren con buenos rendimientos, obteniéndose polímeros con grados de polimerización de hasta 100 unidades repetidas. Además, son extensibles a la síntesis de copolímeros de bloques y aleatorios (“random”). Esta metodología abrió la puerta a la formación “*in-situ*” de vesículas basadas en copolímeros de bloques poliestireno-*b*-poli(2-vinilpiridina) que pudieron estabilizarse en mezclas eutécticas a concentraciones muy elevadas (170 % (w/w))

4. Se ha extendido la química organolítica en líquidos eutécticos profundos a reactivos litiados del Grupo 15 para la formación de enlaces C-P. La adición de fosfuros de litio a cetonas y epóxidos da lugar, de forma quimioselectiva, a α - y β -hidroxi óxidos de fosfano con rendimientos de buenos a excelentes (62-95%).

TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

Técnicas analíticas y espectroscópicas de caracterización

1. Resonancia magnética nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H y ^{13}C , fueron realizados en los espectrómetros Bruker DPX-300, AV-300, NAV-400 y AV-400. Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron calibrados utilizando la señal del disolvente deuterado usado como referencia. Los valores utilizados fueron: CDCl_3 : 7.26 ppm (^1H -RMN) y 77.36 ppm (^{13}C -RMN); CD_2Cl_2 : 5.30 ppm (^1H -RMN) y 53.52 ppm (^{13}C -RMN). Para los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN se utilizó como referencia externa una disolución acuosa de ácido fosfórico al 85 %.

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 D_2O como referencia externa para fijar el campo magnético. El disolvente deuterado utilizado para el resto de espectros se indica en cada caso.

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios. Para indicar la multiplicidad de las señales se emplearon las siguientes abreviaturas: *s* (singulete), *d* (doblete), *c* (cuatriplete), *dd* (doble doblete), *dc* (doble cuatriplete), *q* (quintuplete), *m* (multiplete), *a* (ancho) y *ma* (muy ancho).

2. Espectroscopía infrarroja (FT-IR).

Los espectros FT-IR se han obtenido en un espectrómetro Perkin-Elmer Paragon 1000, siendo el error en la determinación de bandas de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Las muestras se prepararon en pastillas de KBr (previamente secado a 140°C). Los espectros se registraron entre 4000 cm^{-1} y 500 cm^{-1} . Los valores indicados se corresponden con números de onda a los que la absorbancia es un máximo relativo y se expresan en cm^{-1} . Las vibraciones de tensión se indican como ν y las de flexión como δ . La intensidad relativa de las señales se indica mediante las siguientes abreviaturas: *mf* (muy fuerte), *f* (fuerte), *m* (media), *d* (débil), *md* (muy débil), *a* (ancha), *ma* (muy ancha) y *h* (hombro).

3. Cromatografía de exclusión de tamaño (GPC).

El peso molecular medio de los copolímeros de bloque y homopolímeros preparados en la presente memoria fue determinado utilizando un equipo de cromatografía de exclusión de tamaño Perkin-Elmer, constituido por una bomba isocrática modelo LC-250 y un detector del índice de refracción modelo LC-30.

Las muestras fueron preparadas en THF (Aldrich) de calidad HPLC, con 0.1 % en peso (*w/w*) de bromuro de tetra-*n*-butilamonio, a una concentración de 1-2 mg/ml para los copolímeros de bloques y 1 mg/mL para los homopolímeros. Los copolímeros **P_{COOH}** (**1-3**) dada su insolubilidad se eluyeron preparando disoluciones de 0.5 mg/mL en THF que se centrifugaron inyectando sólo la disolución transparente. Las muestras fueron eluidas con la misma disolución a través de columnas Perkin-Elmer PLGel (Protección, 10⁵, 10⁴ y 10³A) a 30 °C a un flujo constante de 1ml /min.

4. Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM y HR-TEM).

Microscopio Electrónico de Transmisión (MET JEOL-2000 EX-II) de kilovoltaje máximo 200 kV. Poder de resolución 3.4 Å entre líneas. Sistema fotográfico: cámara de placas 6,5x9,5 y película 35 mm, e imagen digitalizada con salida a PC (sistema digital micrograph GATAN).

Para mayor resolución se empleó el HR-TEM (JEOL JEM-FS2200 HRP) operando a 200 Kv y equipado con una cámara digital GATAN con análisis EDX (detector de 129 eV y un área de 80 mm²)

Los sustratos empleados fueron rejillas de cobre recubiertas de una lámina fina de carbono (200 *mesh*, cuadrados de 105µm de lado).

5. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

Microscopio Electrónico de Barrido con cañón de electrones de filamento de wolframio (0,5 a 30 kV). Resolución máxima de 3.0 nm. Equipo de microanálisis integrado en el microscopio MEB JEOL-6610LV, con detector SDD modelo Xmax 50 (resolución de energías inferior a 125 eV a 5,9 keV y a 20.000 cps) y área activa de 50 mm². Posee ventana ultra fina para detección y análisis de ultraligeros (C, N, O...).

Como sustratos se emplearon láminas de cuarzo de 26x76 mm y de entre 1.0-1.2 mm de espesor.

6. Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM y HR-TEM).

Microscopio Electrónico de Transmisión (MET JEOL-2000 EX-II) de kilovoltaje máximo 200 kV. Poder de resolución 3.4 Å entre líneas. Sistema fotográfico: cámara de placas 6,5x9,5 y película 35 mm, e imagen digitalizada con salida a PC (sistema digital micrograph GATAN).

Para mayor resolución se empleó el HR-TEM (JEOL JEM-FS2200 HRP) operando a 200 Kv y equipado con una cámara digital GATAN con análisis EDX (detector de 129 eV y un área de 80 mm²)

Los sustratos empleados fueron rejillas de cobre recubiertas de una lámina fina de carbono (200 *mesh*, cuadrados de 105µm de lado).

7. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

Microscopio Electrónico de Barrido con cañón de electrones de filamento de wolframio (0,5 a 30 kV). Resolución máxima de 3.0 nm. Equipo de microanálisis integrado en el microscopio MEB JEOL-6610LV, con detector SDD modelo Xmax 50 (resolución de energías inferior a 125 eV a 5,9 keV y a 20.000 cps) y área activa de 50 mm². Posee ventana ultra fina para detección y análisis de ultraligeros (C, N, O...).

Como sustratos se emplearon láminas de cuarzo de 26x76 mm y de entre 1.0-1.2 mm de espesor.

8. Análisis de las imágenes obtenidas por microscopía.

El análisis de las imágenes fue realizado manualmente usando el software ImageJ. Se realizó un conteo de cada imagen y de cada micela. Los parámetros D_n y D_w se calcularon del siguiente modo:

$$Dn = \frac{\sum_{i=1}^n NiDi}{\sum_{i=1}^n Ni} \quad Dw = \frac{\sum_{i=1}^n NiDi^2}{\sum_{i=1}^n NiDi}$$

Cada imagen del TEM se analizó completamente (cada micela) para reducir la subjetividad. Se analizó el mayor número de objetos (N) posible en cada imagen para evitar subjetividad en la medida (generalmente se indicará en el texto el número de objetos medidos en cada caso).

9. Dispersión dinámica de luz (DLS).

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

10. Rotación óptica específica.

Las medidas de rotación óptica específica se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer-343, con lámpara de Na/Hal ($\lambda=589$ nm) y con sistema calefactor acoplado a la celda polarimétrica.

11. Dicroísmo circular (DC).

El equipo de dicroísmo circular utilizado es un Jasco-815 CD Spectrometer, con una sensibilidad de 100 medg, en el rango de 400-220 nm, con un data pitch de 0.1 nm, una velocidad de escaneo de 20 nm/min acoplado a su vez a un sistema termostático Peltier Jasco CDF-426S/15 y un sistema de flujo parado (stop-flow) Biologic MPS-60. Se realizaron 3 repeticiones tanto para los blancos como para las muestras

12. Microscopía de fuerza atómica (AFM).

Se empleó un microscopio Nanoscope IIIa Multimode (Veeco Instruments) en modo tapping. Utilizando cantilevers rectangulares de Si con una constante de fuerza ~ 40 N/m y una frecuencia de resonancia entre 250 y 300 kHz.

Las muestras fueron preparadas depositando una gota de la disolución de estudio sobre un sustrato de grafito pirolítico altamente orientado, dejándolas secar y finalmente lavando el sustrato con agua desionizada.

13. Difracción de rayos X de polvo cristalino (WAXs)

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

Las muestras se prepararon mediante deposición gota a gota de disoluciones de PCF31 a distintas concentraciones y evaporación del disolvente a temperatura ambiente. Los sólidos correspondientes se rascaron y emplearon en el experimento.

Anexo I

VIP Very Important Paper



Organolithium-Initiated Polymerization of Olefins in Deep Eutectic Solvents under Aerobic Conditions

Alba Sánchez-Condado,^[a] Gabino A. Carriedo,^[a] Alejandro Presa Soto,^{*,[a]} María J. Rodríguez-Álvarez,^[b] Joaquín García-Álvarez,^{*,[b]} and Eva Hevia^{*,[c]}

Dedicated to Prof. Pablo Espinet, a pioneer of Organometallic Chemistry in Spain, on the occasion of his 70th birthday

Despite their ubiquitous presence in synthesis, the use of polar organolithium reagents under environmentally benign conditions constitutes one of the greatest challenges in sustainable chemistry. Their high reactivity imposes the use of severely restrictive protocols (e.g., moisture- and oxygen-free, toxic organic solvents, inert atmospheres, low temperatures, etc.). Making inroads towards meeting this challenge, a new air- and moisture-compatible organolithium-mediated methodology for the anionic polymerization of different olefins (e.g., styrenes and vinylpyridines) was established by pioneering the use of deep eutectic solvents (DESs) as an eco-friendly reaction medium in this type of transformation. Fine-tuning of the con-

ditions (sonication of the reaction mixture at 40 °C in the absence of protecting atmosphere) along with careful choice of components of the DES [choline chloride (ChCl) and glycerol (Gly) in a 1:2 ratio] furnished the desired organic polymers (homopolymers and random copolymers) in excellent yields (up to 90%) and low polydispersities (IPD 1.1–1.3). Remarkably, the in situ-formed polystyryl lithium intermediates exhibited a great resistance to hydrolysis in the eutectic mixture 1ChCl/2Gly (up to 1.5 h), hinting at an unexpected high stability of these otherwise highly reactive organolithium species in these unconventional reaction media. This unique stability can be exploited to create well defined block-copolymers.

Introduction

As today's world pursues greener, more sustainable, and safer chemical transformations, synthetic chemists face even greater challenges. In addition to the ever-present requirements in reactions of maximizing chemo- and regioselectivity, functional group tolerance, and product yield, minimizing the ecological footprint of the process has also been added to the "to do"

list. It is estimated that up to 80–85% of the total mass involved in typical pharmaceutical syntheses is owing to organic solvents, with solvent recovery usually only in the range of 50 to 80%, causing waste and environmental hazards.^[1] Replacing toxic organic solvents with renewable, safer alternatives is a major aim in Green Chemistry alongside with reduction of waste and minimization of energy requirements.^[2] This challenge rises steeply if polar organometallic reagents are considered, in particular organolithium compounds.^[3] Endowed with an exceptional high reactivity (owing to the significant polarity within the Li–C bonds), nearly every sector of the chemical industry directly relies on them. However, controlling their high reactivity as well as maintaining their selectivity imposes severely restrictive protocols, which include the use of low temperatures as well as dry and hazardous organic solvents and protective inert atmospheres to limit side reactions (typically, hydrolysis or oxidation of the reagents, decomposition of intermediates, or functional group attacks).^[4]

What was thought impossible just a few years ago, an aerobic, sustainable, polar, organometallic chemistry, is now starting to look distinctly possible.^[5,6] Thus, we recently uncovered the potential of deep eutectic solvents (DESs) by utilizing the nontoxic and biorenewable ammonium salt choline chloride [ChCl, (Me₃NCH₂CH₂OH)⁺Cl⁻] as an unique and green reaction medium for chemoselective ketone alkylation/arylation with organolithium or Grignard reagents at room temperature under air (Scheme 1).^[7a] Comparing these reactions in DESs with those in neat water revealed a kinetic activation in the former, favoring addition reactions over hydrolysis. These C–C bond-

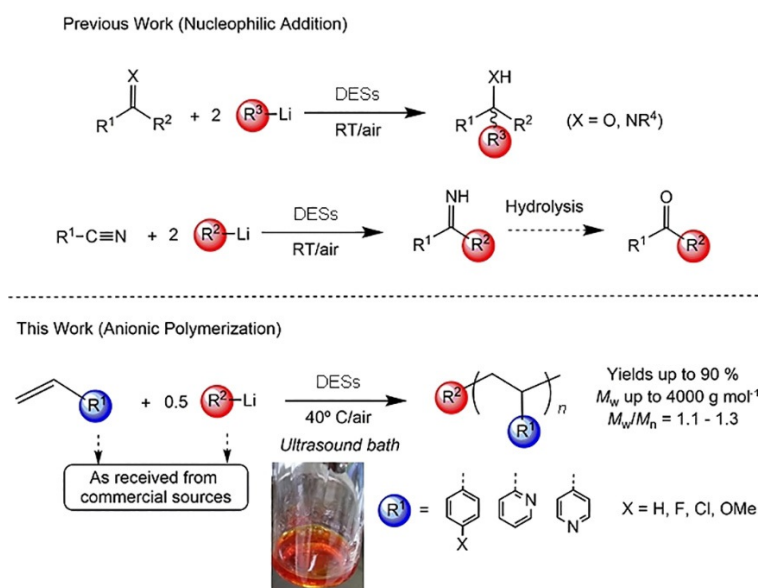
[a] A. Sánchez-Condado, Prof. G. A. Carriedo, Prof. A. Presa Soto
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
(Facultad de Química/IUQOEM)
Universidad de Oviedo
Julián Clavería, 8, 33006, Oviedo (Spain)
E-mail: presaalejandro@uniovi.es

[b] M. J. Rodríguez-Álvarez, Prof. J. García-Álvarez
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)
E-mail: garciajoaquin@uniovi.es

[c] Prof. E. Hevia
WestCHEM, Department of Pure and Applied Chemistry
University of Strathclyde
Glasgow, G1 1XL (UK)
E-mail: eva.hevia@strath.ac.uk

Supporting Information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/cssc.201900533>.

This publication is part of a Special Issue on "Sustainable Organic Synthesis".
Please visit the issue at <http://doi.org/10.1002/cssc.v12.13>



Scheme 1. Nucleophilic addition of RLi reagents to carbonyl compounds and organolithium promoted anionic polymerization of olefins in different ChCl-based eutectic mixtures.

forming processes in DESs have also been extended to more challenging nitrogen-based substrates (imines, quinolines), providing an unmatched sustainable methodology to obtain amines (Scheme 1).^[7b] Remarkably, as well as these operational breakthroughs, higher yields and selectivities were achieved in some cases compared with those under inert atmosphere protocols. Most DESs are combinations of two or three safe, inexpensive, and nature-inspired components able to engage in reciprocal hydrogen bond interactions to generate an eutectic mixture with a melting point degrees lower than that of either individual component.^[8] Compared with conventional volatile organic solvents, DESs display high thermal stability, non-flammability, practically no vapor pressure, and therefore low volatility.^[8] Typical DES components (e.g., choline chloride, urea, natural carboxylic acids, amino acids, carbohydrates, polyalcohols, etc.) come from renewable sources. Thus, their biodegradability is extraordinarily high, and their toxicity is very low or even nonexistent. Furthermore, the atom economy in DES formation is the highest possible because all initial components are included in the final mixture.^[8] Our previous studies suggest that the DES innovation appears linked to forming kinetically activated lithium and magnesium ammonium salts obtained by cocomplexation of RLi or RMgX with ChCl (H-bond acceptor component of the DESs studied). In parallel with this work, Capriati and co-workers have reported lithiation of diaryltetrahydrofurans in DESs under air, finding it competitive with protonolysis^[9a] as well as the use of Grignard and organolithium reagents for nucleophilic additions to γ -chloroketones to form 2,2-disubstituted tetrahydrofurans with ChCl-based DESs.^[9b]

Exporting DESs as a green reaction medium for aerobic organometallic chemistry in a new area, here we exploit the unique partnership of these environmentally benign solvents and organolithium reagents to pioneer their application in olefin anionic polymerization processes (Scheme 1). Since the

seminal discovery of Szwarc et al. in 1956 of the living anionic polymerization of styrene initiated by sodium naphthalenide,^[10] anionic polymerizations have emerged as the most powerful synthetic tool to create well-defined polymers with highly precise macromolecular features (molecular weight, architecture, microstructure, composition, etc.), and, very importantly, with a narrow distribution of molecular weights (i.e., polydispersity indexes $\mathcal{D} = M_w/M_n \approx 1$).^[11] This unique control over the polymeric parameters allows the creation of imaginative and complex architectures (star, comb, graft, cyclic, dendritic, etc.), which, undoubtedly, have contributed to the enormous expansion witnessed by polymer chemistry from fundamental academic knowledge (mechanical and viscoelastic properties) to high-technology applications such as electronics, stimuli-responsive surfaces, and biomedical materials, among others.^[12] Anionic polymerization of olefins proceeds through organometallic end-chain propagation sites, which, beyond the different structural diversity and nature of these reactive centers, are

composed by carbanions with metallic counterions. Although the ability of *n*BuLi to act as an initiator for the anionic polymerization of styrene has been known for over six decades, and despite the fact that several other initiators have been developed since then, organolithium compounds still remain the most popular choice for these processes.^[13] Amongst their main advantages are their high availability as well as their excellent solubility in organic solvents, including hydrocarbons. However, their high reactivity at both initiation and propagation sites towards atmospheric and solvent contaminants (moisture, oxygen, carbon dioxide, etc.) may lead to premature and undesired living chain termination. To overcome these limitations, extremely pure monomers, solvents, and initiators, together with high vacuum and inert-atmosphere Schlenk-line techniques, are required for organolithium-initiated anionic polymerization of olefins, which constitutes a major drawback to their deployment for industrial applications.^[13]

Building on recent breakthroughs made by us and others^[7,9] concerning the successful arylation/alkylation of unsaturated organic substrates with organolithium reagents in DESs under bench-conditions, here we take another step forward towards developing more sustainable organometallic chemistry by reporting the first applications of organolithium-initiated anionic olefin polymerization in these sustainable, highly polar, and protic solvents and under air. Under these unconventional conditions typically disallowed in polar organometallic chemistry, the synthesis of various polyolefins, including polystyrene (**1a**, PS), 4-aryl substituted polystyrenes [PS-X; X = F (**1b**), Cl (**1c**), OMe (**1d**)], poly(2-vinylpyridine) (**2a**, P2VP), poly(4-vinylpyridine) (**2b**, P4VP), random copolymers PS-*r*-P2VP (**3**), and block copolymers PS-*b*-P2VP (**4**), is presented. It should be noted that all reactions were performed in open vials, under air, with protic DESs, and with unpurified monomers (see the Experimental Section for details).

Results and Discussion

Among the synthetic polyolefins, PS is probably the most ubiquitous polymer in daily life, making its production through controlled polymerization of great commercial significance. Thus, we first examined the anionic polymerization of styrene. First attempts with the optimized experimental conditions previously found by us in the aforementioned addition processes of organolithium reagents to unsaturated organic substrates^[7] [styrene/*n*BuLi=2.5; DES=1ChCl/2glycerol (Gly); 25 °C; air; conventional magnetic stirring; see entry 1, Table S1 in the Supporting Information] led to no reaction, resulting in unreacted styrene as the only product (see the Experimental Section and Figures S1 and S2 in the Supporting Information). Similar results were also observed if we: 1) changed the hydrogen-bond donor of the eutectic mixture to urea (entry 2, Table S1) or ethylene glycol (EG, entry 3, Table S1); 2) decreased the amount of the organolithium reagent (from 2.5 to 0.5 equiv., entry 4, Table S1); 3) increased the temperature of the reaction mixture to 40 °C (entry 5, Table S1); or 4) increased the concentration of styrene in the reaction media (entry 6, Table S1).

Independent studies reported by Dilauro et al. and us have demonstrated that organolithium-mediated organic reactions "on-water"^[14] or "on-glycerol"^[15] can be dramatically affected by the surface and the volume of the organic droplets formed by the water- or glycerol-insoluble reagents involved in the process.^[16] These studies have confirmed that the yields of the reactions can be improved by employing vigorous stirring (vortex) to generate an emulsion of the organic reactants in aqueous media. Taking into account these previous findings, we decided to study the effect of physical mixing parameters in our model reaction (entry 1, Table S1 in the Supporting Information) by using sonication techniques operating at 35 kHz and 160 W. Thus, the reaction mixture containing the eutectic mixture (1ChCl/2Gly) and styrene was sonicated (prior to the addition of *n*BuLi) in a vial open to air during 40 min, during which time period the temperature of the reaction was increased to 40 °C (entry 1, Table 1). Then, 2.5 equiv. of *n*BuLi were quickly added to the as-obtained cloudy dispersion of styrene in the eutectic solvent (Figure 1), immediately resulting in the formation of a reddish viscous mixture that unequivocally confirmed the formation of polystyryl lithium (PS-Li, Figure 1). Astonishingly, this red color (PS-Li) persisted even after 20 min of sonication under air and in the presence of the protic eutectic mixture 1ChCl/2Gly (see Figure 1). After disappearance of the color, the reaction was quenched with water, and **1a** was isolated in moderate yields (30%; entry 1, Table 1).

The as-prepared **1a** exhibited a very low molecular weight ($M_w=1400\text{ g mol}^{-1}$) corresponding to approximately 14 repeating units. Moreover, the polydispersity index was quite high ($\mathcal{D}=1.4$) compared with those usually achieved by anionic polymerization of styrene initiated by *n*BuLi in conventional organic solvents ($\mathcal{D}<1.1$).^[10,17] Encouraged by this promising result, we reduced the amount of *n*BuLi from 2.5 to 0.5 equiv. (entry 2, Table 1) to attain PS with a higher degree of polymerization (*n*). Under these conditions, **1a** was isolated in good

Table 1. Optimization of the reaction conditions in the anionic polymerization of styrene in DES initiated by *n*BuLi.

(1a)

Entry ^[a]	[styrene] [mol/L]	<i>n</i> -BuLi ^[g] [equiv.]	<i>t</i> [min]	<i>T</i> [°C]	1a ^[h] [%]	M_w (\mathcal{D}) ^[i]
1 ^[b]	1.0	2.5	40	40	30	1400 (1.4)
2 ^[c]	1.0	0.5	40	40	60	4000 (1.2)
3 ^[d]	1.0	0.5	40	40	65	3900 (1.2)
4 ^[e]	1.0	0.5	40	40	58	3700 (1.2)
5 ^[f]	1.0	0.5	40	40	37	3500 (1.2)
6	1.0	1.0	40	40	41	3500 (2.0)
7	1.0	2.0	40	40	20	< 1000 (-) ^[j]
8	1.0	4.0	40	40	20	< 1000 (-) ^[j]
9	1.0	6.0	40	40	10	< 1000 (-) ^[j]
10	1.0	0.25	40	40	< 1	-
11	1.0	0.1	40	40	< 1	-
12	2.0	0.5	40	40	45	2400 (1.5)
13	5.0	0.5	40	40	84	2600 (1.7)
14	10.0	0.5	40	40	90	2600 (1.7)
15	1.0	0.5	1	25	9	4500 (1.2)
16	1.0	0.5	5	25	4	4000 (1.1)
17	1.0	0.5	15	30	20	1800 (1.7)
18	1.0	0.5	30	35	23	2400 (1.5)
19	1.0	0.5	2	40	20	1700 (1.5)
20 ^[k]	1.0	0.5	40	40	27	2000 (1.2)
21 ^[l]	1.0	0.5	40	40	16	2000 (1.2)
22 ^[m]	1.0	0.5	40	40	8	4000 (1.2)

[a] Blank reaction using the conditions of entry 2 but without initiator (*n*BuLi), did not yield any polymerization product (styrene was the only product observed). [b] In a typical procedure, 1.7 mmol styrene was used. [c] Repeated 3 times. [d] Reaction was scaled up to 8.5 mmol styrene. [e] Reaction with non-distilled styrene (as received from commercially available sources). [f] 2-Methyltetrahydrofuran instead of CH₂Cl₂ was used in the extraction of polystyrene from reaction medium. [g] 2.3 mol L⁻¹ in hexane (the concentration was established by titration just before the reaction). [h] Yield of the isolated and purified polystyrene **1a**. [i] Calculated by GPC calibrated with polystyrene standards (eluent: THF). [j] M_w and \mathcal{D} could not be exactly measured because the chromatographic peak appeared at high retention time together with the system peak. Molecular weight corresponds to polystyrene oligomers (*n*<10). [k] TMEDA (1 equiv.) was used as additive. [l] PDMETA (1 equiv.) was used as additive. [m] LiCl (1 equiv.) was used as additive.

yields (60%) and, more importantly, exhibiting higher molecular weight ($M_w=4000\text{ g mol}^{-1}$, $n\approx 40$ repeating units; Figure 1) and very low polydispersity ($\mathcal{D}=1.2$). GC analysis of the crude reaction mixture showed only unreacted styrene as byproduct (Figure S3 in the Supporting Information). Low values of \mathcal{D} can be caused by very fast initiation and propagation rates of the styrene polymerization in highly polar DES. Indeed, almost identical yield, M_w and \mathcal{D} were achieved if the polymerization was quenched (water) 2 min after the addition of *n*BuLi (55% yield; $M_w=3800\text{ g mol}^{-1}$; $\mathcal{D}=1.2$). Thus, propagation is faster than termination in DES media, which leads, under these specific experimental conditions, to narrow distributions of molecular weight. Moreover, and in accordance with the observed discrepancy between M_w of isolated PS and the initial styrene/*n*BuLi feed ratio, a fraction of *n*BuLi must be quenched by reac-

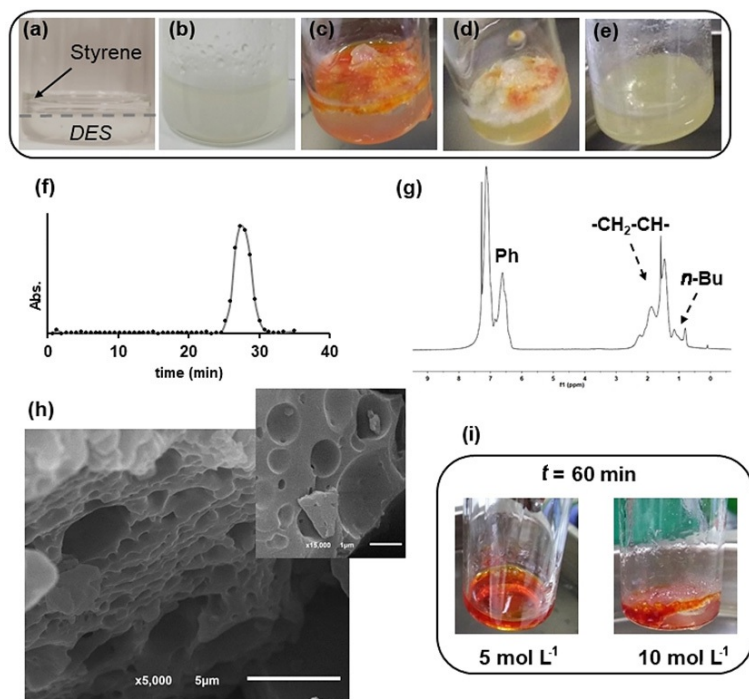


Figure 1. Pictures of the mixture of styrene and DES (1ChCl/2Gly) (a) before and (b) after sonication treatment. Pictures of the reaction (c) 5 s, (d) 10 min, and (e) 20 min after the addition of *n*BuLi over the mixture of styrene and DES (1ChCl/2Gly). (f) GPC trace, (g) ^1H NMR spectrum, and (h) SEM images of **1a** isolated from the reaction of styrene (1 equiv.) with *n*BuLi (0.5 equiv.) in 1ChCl/2Gly ([styrene] = 1 mol L^{-1}). (i) Pictures of the reaction 60 min after the addition of *n*BuLi over the mixture of styrene and DES (1ChCl/2Gly) at different initial concentrations of styrene (left = 5 mol L^{-1} ; right = 10 mol L^{-1}).

tion with protic species in DES,^[18] which further facilitates the propagation step and hampers the termination step by the expected reaction of PS-Li with these reactive protic species. Bearing in mind the inhomogeneity of the reaction medium (see Figure 1), we studied the reproducibility and scale-up of the anionic polymerization. The yield, M_w and \mathcal{D} of **1a** were consistently reproducible in three different reaction batches and also in a reaction working at five times the original scale (maintaining constant the time and temperature of the sonication procedure; entry 3, Table 1). Significantly, the ^1H NMR spectrum of the isolated **1a** (Figure 1) showed characteristic signals of the *n*Bu groups from the initiator (*n*BuLi).^[12d] Moreover, the relative integration of these signals with respect to that of **1a** provided a degree of polymerization of $n=36$, which is consistent with that previously calculated by gel permeation chromatography (GPC), and clearly disproved the presence of other initiation species in the reaction medium during the polymerization. The effect of the sonication process on the microstructure of the prepared PS was also studied by electronic microscopy. To that end, samples of **1a** were directly precipitated from the reaction medium (see the Experimental Section) and examined by SEM (Figure 1). The micrographs showed a porous structure for **1a**. The rather homogeneous spherical shape of the pores together with the observation of spherical voids at the surface of PS (Figure 1) suggests that the

sonication induces an initial formation of densely packed styrene droplets in the DES. The subsequent addition of initiator (*n*BuLi) leads to PS monoliths trapping droplets of the eutectic mixture in the inner part, which causes the observed spherical pores at the PS surface.

In the search for a facile and environmentally friendly protocol, the polymerization was performed with unpurified styrene monomer (i.e., as received from commercially available sources; entry 4, Table 1) and also by using 2-methyltetrahydrofuran, instead of CH_2Cl_2 as extracting solvent during the reaction work-up (entry 5, Table 1). In both cases, **1a** with comparable chemical features (i.e., yield, M_w and \mathcal{D}) was obtained. The use of larger amounts of initiator (*n*BuLi, entries 6–9, Table 1) led to low-molecular-weight PS (i.e., oligomers of $n < 10$). Interestingly, the mono-addition product (1-phenylhexane) was not observed in the crude reaction mixtures (see the Experimental Section and Figure S4 in the Supporting Information) even if a large excess of *n*BuLi (6 equiv.) was employed (entry 9, Table 1). However, reduction of the amount of *n*BuLi (entries 10 and 11, Table 1) led to no appreciable polymerization products (styrene was the only observable product in the crude reaction mixtures). Higher styrene concentrations led to **1a** with higher polymerization yields (up to 90%; entries 12–14, Table 1). However, **1a** exhibited lower M_w ($\approx 2500\text{ g mol}^{-1}$; $n \approx 25$) and a broader distribution of molecular weight ($\mathcal{D} \approx 1.7$). The observed lower molecular weights are consistent with the higher concentration of monomer in the eutectic mixture, which increases the available surface of styrene to the organolithium initiator (more *n*BuLi molecules are able to initiate the polymerization of styrene, thus providing lower M_w). However, the broader distribution of molecular weight is related to the very quick gelation of the reaction medium after the addition of the initiator, which reduces the polymer chain mobility and, therefore, the homogeneity of the reaction medium. The gelation, which is more pronounced for higher concentrations of styrene (i.e., 5 or 10 mol L^{-1} ; entries 13 and 14, Table 1), occludes and protects the active propagating end-groups of the PS-Li from the surrounding environment, leading to long-time living (up to 60 min) PS-Li gels (see Figure 1 and below for further details). Modification of the parameters of the sonication process (time and temperature; entries 15–19, Table 1) led to **1a** in lower yields and, in general, with lower M_w and higher polydispersity indexes. Finally, the presence of additives such as *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA), *N,N,N',N',N''*-pentamethyldiethylenetriamine (PMDETA), or LiCl, commonly used in the anionic polymerization of styrene^[19] and known to affect the structure and hence reactivity of organolithium reagents,^[4] did not improve the polymerization performance (entries 20–22, Table 1). Although M_w and \mathcal{D} of **1a** prepared in the presence of additives are rather similar to those synthesized without them, the yields of isolated PS were significantly lower. This effect is more pro-

nounced with LiCl (entry 22, Table 1), which leads to high molecular weight ($M_w = 4000 \text{ g mol}^{-1}$), narrow polydispersity index ($\mathcal{D} = 1.2$), and very low polymerization yields (8%). These findings are consistent with an effective interaction of additives with both *n*BuLi initiators and propagation sites of PS-Li even in DES medium, which enhances their respective reactivity, leading to very fast initiation and propagation rates (high M_w and low \mathcal{D}) as well as a very fast termination process (low yields).

Building on these promising results, we next extended our studies to other organolithium initiators and DESs (Table 2) by using the polymerization conditions described in entry 2 of Table 1. If *tert*- or *sec*BuLi, which are commonly used as initiators in conventional polar organic solvents,^[12d] were employed in combination with 1ChCl/2Gly, we obtained **1a** in moderate-to-low yields (entries 1 and 2, Table 2) and with very low de-

ficult to rationalize in depth the experimentally observed behavior.

The change of the hydrogen-bond donor of the eutectic mixture from glycerol to urea, lactic acid (LAC), or oxalic acid (OxAc) yielded, in all cases, decreased polymerization performance. In the light of these experimental findings, the optimized polymerization conditions for styrene monomer in DES under air conditions are those described in entry 2 of Table 1, which implies the use of *n*BuLi as initiator, 1ChCl/2Gly as reaction solvent, and sonication of the reaction mixture at 40 °C for 40 min.

Having established the optimal experimental conditions leading to **1a** in DESs, with an organolithium initiator, and working under aerobic conditions, the scope of the reaction was examined by using a variety of different olefins such as *para*-substituted styrene monomers ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$; X = F, Cl, OMe), 2-vinylpyridine, and 4-vinylpyridine (see Table 3). The anionic polymerization of these monomers, initiated by *n*BuLi, proceeded smoothly, leading, in all cases, to the expected polymer with moderate-to-good yields. Thus, substituted polystyrene bearing both electron-withdrawing (EWG) or electron-donating groups (EDG) at the *para* position of the phenyl rings [PS- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$; X = EWG = F (**1b**), Cl (**1c**); X = EDG = OMe (**1d**)], were synthesized with high molecular weights ($M_w > 2500 \text{ g mol}^{-1}$) and moderate polydispersity indexes ($\mathcal{D} < 2.0$; see entries 1–3, Table 3). As expected, and similar to behavior observed in conventional toxic organic solvents,^[11c,21]

Table 2. Anionic polymerization of styrene by using different organolithium initiators (R-Li) and different DES as solvent.

Entry ^[a]	R-Li	DES	1a ^[h] [%]	M_w (\mathcal{D}) ^[i]
1	<i>sec</i> BuLi ^[b]	1ChCl/2Gly	42	< 1000 (–) ^[j]
2	<i>tert</i> BuLi ^[c]	1ChCl/2Gly	14	< 1000 (–) ^[j]
3	MeLi ^[d]	1ChCl/2Gly	24	5500 (2.3)
4	$\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$ ^[e]	1ChCl/2Gly	< 1	–
5	<i>n</i> BuLi	1ChCl/2EG	6	10 500 (5.0)
6	<i>n</i> BuLi	1ChCl/2Urea	20	2500 (1.5)
7	<i>n</i> BuLi	1ChCl/2LAC ^[f]	36	5300 (1.3)
8	<i>n</i> BuLi	1ChCl/2OxAc ^[g]	< 1	–

[a] Typically: [styrene] = 1 mol L^{-1} (1.7 mmol styrene); 0.5 equiv. R-Li. [b] 1.4 mol L^{-1} in cyclohexane. [c] 1.05 mol L^{-1} in pentane. [d] 1.3 mol L^{-1} in diethyl ether. [e] 1.0 mol L^{-1} in pentane. [f] LAC = lactic acid. [g] OxAc = oxalic acid. [h] Yield of isolated polystyrene **1a**. [i] Calculated by GPC calibrated with polystyrene standards (eluent: THF). [j] M_w and \mathcal{D} could not be exactly measured because the chromatographic peak appeared at high retention time together with the system peak. Molecular weight corresponds to polystyrene oligomers ($n < 10$).

grees of polymerization ($n < 10$), which corresponds mainly to PS oligomers. Although higher-molecular-weight PS was obtained by using MeLi as initiator (entry 3, Table 2), both the broad distribution of molecular weight and the low yields observed clearly indicated the lower initiation performance of MeLi. If the reaction was performed with $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$, which shows a gentle reactivity compared to the other basic organolithium reagents,^[20] no polymerization product was observed (entry 4, Table 2). Thus, on the basis of the experimentally obtained data (yield, M_w and \mathcal{D}), we can establish the activity of the initiator organolithium reagents in the polymerization of styrene with 1ChCl/2Gly as follows: $n\text{BuLi} > \text{secBuLi} > \text{tertBuLi} > \text{MeLi} \gg \text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$. Because the activity of the organolithium initiators in commonly used organic polar solvents is mainly owing to their structure in solution,^[12d] and very little is known about the structure of organolithium reagents in DESs, it is dif-

Table 3. Anionic polymerization of different substituted olefins with *n*BuLi as initiator in DES.

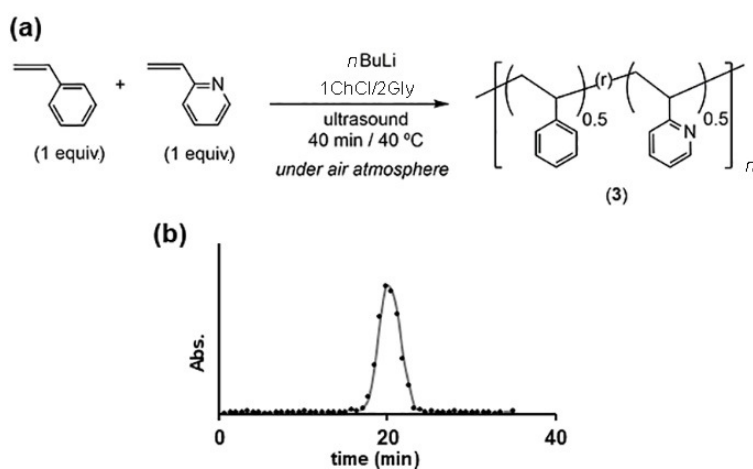
Entry ^[a]	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$ ^[b]	Polymer	Yield ^[c] [%]	M_w (\mathcal{D}) ^[d]
1			60	4000 (1.9)
2			43	8000 (1.9)
3			25	2500 (1.2)
4			65	7500 (2.8)
5			25	6800 (1.6)

[a] Typically: [olefin] = 1 mol L^{-1} (1.7 mmol olefin); 0.5 equiv. *n*BuLi (2.3 mol L^{-1} in hexanes). [b] All olefins were used as received from commercially available sources. [c] Yield of the isolated and purified polymer. [d] Calculated by GPC calibrated with polystyrene standards (eluent: THF).

EWG groups on the phenyl rings of the styrene monomers promoted the anionic polymerization. Thus, higher molecular weights and yields were achieved for PS bearing EWGs (**1b** and **1c**; entries 1 and 2, Table 3) than for **1d** bearing electron-donating OMe groups (entry 3, Table 3). NMR spectroscopic analysis of the prepared *para*-substituted PSs further confirmed the proposed structure for **1b–d** (see the Supporting Information). Very importantly, although **1b** and **1d** have been previously synthesized by anionic polymerization,^[11c,22] to the best of our knowledge, this is the first example of synthesis of **1c** initiated by organolithium reagents.^[23] This unexpected finding is of significant interest in polymer science because halogenated PS exhibits excellent properties such as flame retardancy, thermal stability, and easy transformation to other functionalized polystyrenes.^[24] **2a** and **2b**, bearing coordinative pyridine moieties, were also successfully prepared by following this procedure (entries 4 and 5, Table 3).

Encouraged by the versatility of this green and straightforward protocol for the organolithium-mediated anionic polymerization of nonpurified olefins in the absence of protecting atmosphere, we next applied this approach to the more challenging synthesis of random and block-copolymers. Thus, treatment of equimolar ratios of styrene and 2-vinylpyridine with *n*BuLi (50 mol %) in 1ChCl/2Gly under sonication (40 min/40 °C), afforded the random copolymer **3** in good yield (70%) as a white fibrous material (see Scheme 2). GPC analysis confirmed the random nature of this polymer by showing a unique peak in the chromatogram corresponding to $M_w = 26\,000\text{ g mol}^{-1}$,^[25] in contrast to the two signals expected in the case of separate polymerization of both monomers (see the GPC chromatogram in the inset of Scheme 2). Moreover, relative integration of characteristic signals of both monomers in the ¹H NMR spectrum of **3** led to a molecular formula having exactly the same molar ratio as that used in its synthesis, $[(\text{polystyrene})_{0.5}\text{-co-(poly-2-vinylpyridine)}_{0.5}]_n$ ($[\text{PS}_{0.5}\text{-}r\text{-P2VP}_{0.5}]_n$), which further confirmed the random nature of the material and disproved the concurrence of competitive homopolymerization processes.

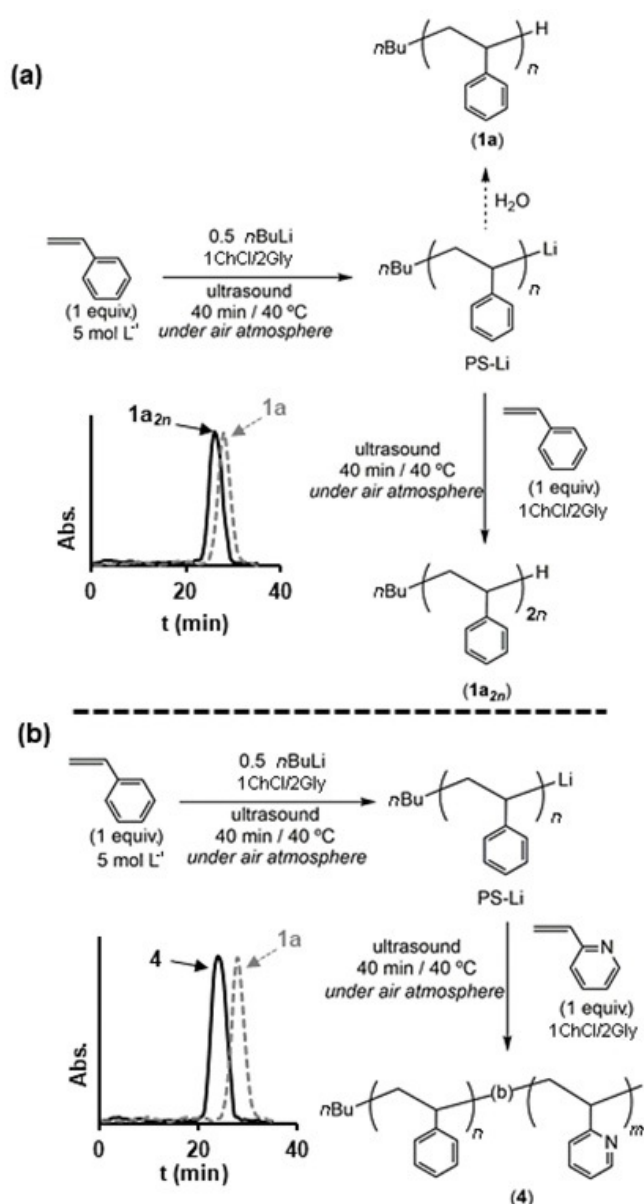
Taking advantage of the aforementioned long-time living PS-Li prepared under higher-monomer-concentration conditions ($[\text{styrene}] = 5$ and 10 mol L^{-1} , see entries 13 and 14 of Table 1 and Figure 1), we studied the possibility to create block-copolymers. First, we examined the living nature of the PS-Li gels by their further reaction with styrene monomers (Scheme 3a, see also the Experimental Section). Therefore, after 30 min of gel formation, a DES solution containing an equimolar amount of styrene was quickly added to the gels. Although the highly compacted gel (10 mmol mL^{-1}) was completely immiscible with the styrene/DES mixture and, therefore, unreactive, the other (5 mmol mL^{-1}) reacted quickly as evidenced by the homogeneous reddish color of the reaction medium immediately after the styrene/DES addition. Analysis of the GPC traces of the PS isolated after the red color disappeared (see inset of Scheme 3a) showed almost double the molecular weight (**1a_{2n}**; $M_w = 5600\text{ g mol}^{-1}$) than that previously obtained by treating the gel directly with water (**1a**; $M_w = 2600\text{ g mol}^{-1}$; entry 2, Table 1), which is in agreement with the equimolar amount of styrene added, demonstrating the living nature of the PS-Li gels. Moreover, and despite the significant difference of the M_w values, the polydispersity indexes were very similar for both PS materials **1a_{2n}** and **1a** ($D = 1.6$), which supports the active nature of the majority of end-groups in the PS-Li gel. Thus, if 2-vinylpyridine was added instead of styrene, the block-copolymer polystyrene-*b*-P2VP (PS-*b*-P2VP, **4**, Scheme 3b) was obtained. The relative integration of the characteristic signals of both blocks in the ¹H NMR spectra allowed us to calculate the relative block ratio, PS₂₅-*b*-P2VP₃₅ (numbers in subscripts refer to the polymerization degree of each block; see the Experimental Section for further details). The GPC chromatogram showed only one chromatographic peak ($M_w = 10\,000$, $D = 2.8$)^[24] at lower retention time (i.e., higher M_w) than that corresponding to the first block (**1a**), which further confirms the nature of the block-copolymer (see inset of Scheme 3b). These results are most remarkable considering the reaction conditions employed, revealing an astonishing stability of the PS-Li intermediates in this green reaction medium.



Scheme 2. (a) Synthesis of random copolymer $[(\text{polystyrene})_{0.5}\text{-co-(poly-2-vinylpyridine)}_{0.5}]_n$ (**3**, $[\text{PS}_{0.5}\text{-}r\text{-P2VP}_{0.5}]_n$). (b) GPC trace of isolated random copolymer **3**.

Conclusions

By pioneering the use of deep eutectic solvents (DESs) as a sustainable reaction medium for anionic olefin polymerization, we have established a new air- and moisture-compatible method that uses organolithium reagents as initiators to access a range of synthetically relevant polyolefins. Fine-tuning of the reaction conditions and careful choice of the DES components allowed the isolation of polystyrene (PS), 4-substituted polystyrenes (PS-X; X = F, Cl, OMe), poly(2-vinylpyridine) (P2VP), and poly(4-vinylpyridine) (P4VP) in high yields (up to 90%) and, in general, with low polydispersities. Synthesis of random copolymers PS-*r*-P2VP was also possible, for which the final composition was determined by the initial monomer feed ratio. Remarkably, the in situ-formed pol-



Scheme 3. (a) Reaction of gels containing living PS-Li chains with styrene monomer. GPC traces of polystyrenes **1a** and **1a_{2n}** are also shown. (b) Synthesis of block-copolymer PS₂₅-*b*-P2VP₃₅ (**4**) from living PS-Li chains. GPC trace of block copolymer **4** is also shown.

ystyryl lithium intermediates exhibited an unexpected resistance to hydrolysis in the eutectic mixture of choline chloride and glycerol (1ChCl/2Gly) (up to 1.5 h), which in turn could be exploited to prepare well-defined diblock-copolymers of the type PS-*b*-P2VP. Breaking new ground for the applications of organolithium reagents in DES, this work unlocks countless scenarios for the development of more sustainable polymer syntheses.

Experimental Section

Materials: All reagents were obtained from commercial suppliers. Styrene, 4-fluorostyrene, 4-chlorostyrene, 4-methoxystyrene, 2-vi-

nylpyridine, and 4-vinylpyridine were used without further purification. Purified styrene was dried with CaH₂, freshly distilled, and degassed prior to use in anionic polymerizations. DESs were prepared by following the methods reported in the literature.^[26] Organolithium reagents were obtained from commercial suppliers: *n*-butyl lithium (2.5 M solution in hexane), methyl lithium (1.6 M solution in diethyl ether), *sec*-butyl lithium (1.4 M solution in cyclohexane), and *tert*-butyl lithium (1.7 M solution in pentane). The concentration of these solutions was established just before the reactions by titration with salicylaldehyde phenylhydrazone.^[27] Rochelle salt (sodium potassium tartrate tetrahydrate) and MeOH were used as received.

1-phenylhexane for GC analysis was prepared as follows. Under N₂ atmosphere, styrene (0.5 mL, 4.4 mmol) was dissolved in diethyl ether (20 mL) at -78 °C. Then, *n*BuLi (17.4 mmol) was quickly added under vigorous magnetic stirring. The reaction mixture turned red and was stirred at -78 °C during 40 min and at 20 °C during 2.5 h. The reaction was quenched with MeOH, and saturated solution of the Rochelle salt in water was added. The organic layer was washed several times (3×) with water. The organic extracts were dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure (20 °C and 30 mbar). The resulting yellowish oily residue was distilled under reduced pressure (150 mbar) at 120 °C, affording the desired product as a colorless viscous oil (yield 60%). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 2.4 (m, 2H, Ph-CH₂), 1.7 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂), 1.4 (m, 6H, -(CH₂)₃-), 1.0 ppm (m, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃): δ = 143.0, 128.5, 128.3, and 125.7 (Ph), 36.1 (Ph-CH₂), 31.9, 31.7, 29.2, and 22.8 (CH₂), 14.3 ppm (CH₃). See NMR spectra and GC chromatograms in the Supporting Information.

General methods: Reactions were performed in open vials (22 mL volume) with a conventional 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. ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra are given relative to Si(CH₃)₄, ¹⁹F NMR resonances are given relative to an external reference (CF₃COOH). GPC traces were measured with a PerkinElmer 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 wt % solution of tetra(*n*-butyl)ammonium bromide in THF through PerkinElmer PLGel (Guard, 10⁵, 10⁴, and 10³ Å) at 30 °C. Approximate molecular weight calibration was obtained by using narrow molecular weight distribution of PS standards. Samples were typically prepared by dissolving the polymer sample (10 mg) in micro-filtered (Millipore-Millex 0.45 μm) HPLC-grade THF (10 mL). The mixture was sonicated for 5 min and magnetically stirred for 2 h. 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 (1 mL min⁻¹). SEM images were obtained with a MEB-JEOL-6610LV microscope.

General procedure for homopolymerization of olefins with R-Li initiators in DESs: Typically, styrene (0.2 mL, 1.7 mmol) and 1ChCl/2Gly (1.7 mL) were placed in an open vial. The mixture was then sonicated for 40 min, during which the temperature of the water bath was raised to 40 °C. At this point, *n*BuLi (0.85 mmol) was quickly added, and the reaction medium turned immediately from colorless to reddish (indicative of the presence of PS-Li). The mixture was sonicated at 40 °C until the red color disappeared (≈ 20 min). The reaction was stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt in water, and the organic products were extracted with CH₂Cl₂ or 2-methyltetrahydrofuran (3×10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. **1a** was purified by precipitation of the concentrated solution of **1a** in THF into water (3×) and MeOH (3×). Analysis of the crude reaction mixture by

NMR spectroscopy and GC was performed on the combined organic extracts before solvent evaporation. Yield, M_w and \bar{D} of **1a–d** and **2a,b** are included in Tables 1, 2, and 3 of the main text. They are known compounds, and their NMR spectroscopic data (^1H and ^{13}C NMR) matched that reported in the literature.^[21,23,28] NMR spectra of the compounds are included in the Supporting Information.

Scale-up of the anionic polymerization: Styrene (1.0 mL; 8.5 mmol) and DES (8.5 mL, 1ChCl/2Gly) were placed in a 100 mL graduated glass beaker. The mixture was then sonicated for 40 min, during which the temperature of the water bath was raised to 40 °C. At this point, *n*BuLi (4.25 mmol) was quickly added. The mixture was sonicated at 40 °C until the red color disappeared (\approx 40 min). The reaction was stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt in water, and the organic products were extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. **1a** was purified by precipitation of the concentrated solution of **1a** in THF into water ($3 \times$) and MeOH ($3 \times$).

SEM analysis: Samples of **1a** for SEM analysis were obtained as follows: Styrene (1.0 mL; 8.5 mmol) and DES (8.5 mL, 1ChCl/2Gly) were placed in a 100 mL graduated glass beaker. The mixture was then sonicated for 40 min, during which the temperature of the water bath was raised to 40 °C. At this point, *n*BuLi (4.25 mmol) was quickly added. The mixture was sonicated at 40 °C until the red color disappeared (\approx 40 min). At this point, **1a** was directly precipitated from the reaction medium with water (80 mL). The as-obtained white gummy **1a** was washed with water several times (5×10 mL) under magnetic stirring, affording a white powder that was dried in air at room temperature for 48 h. The white powder was directly analyzed by SEM after gold staining.

General procedure for copolymerization of styrene and 2-vinylpyridine

Random copolymer [(PS)_{0.5-r}-(P2VP)_{0.5}]_n (3**):** Styrene (0.2 mL, 1.7 mmol) and 2-vinylpyridine (0.19 mL, 1.7 mmol) were mixed at 20 °C in an open vial with magnetic stirring. Then, 1ChCl/2Gly (1.7 mL) was added, and the mixture was sonicated for 40 min, during which the temperature of the water bath was raised to 40 °C. At this point, *n*BuLi (1.7 mmol) was quickly added, and the reaction medium turned immediately from colorless to reddish. The mixture was sonicated at 40 °C until the red color disappeared (\approx 40 min). The reaction was stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt in water, and the organic products were extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. **3** was purified by precipitation of a concentrated solution of **3** in THF into water ($3 \times$), diethyl ether ($3 \times$), and MeOH ($3 \times$). Yield: 70%; $M_w = 26\,000 \text{ g mol}^{-1}$; $\bar{D} = 2.6$. NMR spectroscopic data of **3** (^1H and ^{13}C NMR) matched that reported in the literature.^[29] NMR spectra of **3** are included in the Supporting Information. The molecular formula (i.e., monomer ratio of PS/P2VP) was determined by relative integration of the characteristic signals of P2VP and PS units in the ^1H NMR spectrum of **3** (see the Supporting Information).

Studies of the living nature of PS-Li gels and synthesis of **1a_{2n}:** Styrene (0.2 mL, 1.7 mmol) and 1ChCl/2Gly (0.35 mL) were placed in an open vial. The mixture was then sonicated for 40 min, during which the temperature of the water bath was raised to 40 °C. At this point, *n*BuLi (0.85 mmol) was quickly added, and the reaction medium turned immediately from colorless to reddish (indicative

of the presence of PS-Li). Just after the *n*BuLi addition the reaction mixture became a gel, which was sonicated at 40 °C for 30 min. Then, a solution of styrene (0.2 mL, 1.7 mmol) in 1ChCl/2Gly (0.1 mL), was quickly added. The mixture was sonicated at 40 °C until the red color disappeared (\approx 30 min). The reaction was stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt in water, and the organic products were extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. **1a_{2n}** was purified by precipitation of a concentrated solution of **1a_{2n}** in THF into water ($3 \times$) and MeOH ($3 \times$). Yield: 70%; $M_w = 5600 \text{ g mol}^{-1}$; $\bar{D} = 1.6$. An aliquot (\approx 0.1 mL) of PS-Li (before styrene addition) was directly taken from the reaction medium and quenched with water. The resultant **1a** was analyzed by GPC. $M_w = 2600 \text{ g mol}^{-1}$; $\bar{D} = 1.7$.

Block-copolymer PS₂₅-b-P2VP₃₅ (4**):** Styrene (0.2 mL, 1.7 mmol) and 1ChCl/2Gly (0.35 mL) were placed in an open vial. The mixture was then sonicated for 40 min, during which the temperature of the water bath was raised to 40 °C. At this point, *n*BuLi (0.85 mmol) was quickly added, and the reaction medium turned immediately from colorless to reddish (indicative of the presence of PS-Li). Just after the *n*BuLi addition the reaction mixture became a gel, which was sonicated at 40 °C for 30 min. Then, a solution of 2-vinylpyridine (0.19 mL, 1.7 mmol) in 1ChCl/2Gly (0.1 mL) was quickly added. The mixture was sonicated at 40 °C until the red color disappeared (\approx 60 min). The reaction was stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt in water, and the organic products were extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. **4** was purified by precipitation of a concentrated solution of **4** in THF into water ($3 \times$), diethyl ether ($3 \times$), and MeOH ($3 \times$). Yield: 90%; $M_w = 10\,000 \text{ g mol}^{-1}$; $\bar{D} = 2.8$. NMR spectroscopic data of **4** (^1H and ^{13}C NMR) matched that reported in the literature.^[29] NMR spectra of **4** are included in the Supporting Information. The molecular formula of PS₂₅-b-P2VP₃₅ was determined as follows: 1) The degree of polymerization of the PS block ($n = 25$) was calculated on the basis of a GPC chromatogram of a PS sample obtained after quenching an aliquot (\approx 0.1 mL) of reacting PS-Li ($M_w = 2500$, $\bar{D} = 1.6$) with water. The sample was collected 30 min after the *n*BuLi addition directly from the reaction medium. The block ratio was calculated by relative integration of the characteristics signals of P2VP and PS blocks in the ^1H NMR spectrum of **4** (see the Supporting Information).

Acknowledgements

A.S.-C. and A.P.S. are indebted to 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”,^[30] and ii) PhosAgro/UNESCO/IUPAC for the award of a “Green Chemistry for Life Grant”. EH thanks the ERC (Stg MixMetApps) for its generous sponsorship of this research.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: anionic polymerization · deep eutectic solvents · green chemistry · organolithium compounds · polystyrene

- [1] C. J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J. P. Hallett, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747.
- [2] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **2000**; b) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **2001**; c) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807; d) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Publishing, Cambridge, **2002**.
- [3] For a pioneering study dealing with the use of 2-methyltetrahydrofuran as alternative reaction medium to conventional ethereal solvents in s-block (RLi, RMgX) chemistry, see: A. Kadam, M. Nguyen, M. Kopach, P. Richardson, F. Gallou, Z. K. Wan, W. Zhang, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1880.
- [4] a) *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**; b) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* Pergamon, Elsevier Science Ltd., Oxford, **2002**.
- [5] For recent reviews and concept articles dealing with the use of polar organometallic compounds in unconventional reaction media, see: a) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779; b) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14854.
- [6] For examples of the employment of organolithium reagents in the presence of water, see: a) R. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 435; b) R. Levine, M. J. Karten, W. M. Kadunce, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1770; c) S. C. Kuo, F. Chen, D. Hou, A. Kim-Meade, C. Bernard, J. Liu, S. Levy, G. G. Wu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4984; d) D. Barr, P. R. Raithby, P. v. R. Schleyer, R. Snaith, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 643; e) C. Lambert, P. v. R. Schleyer, U. Pieper, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 77; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 78; f) V. Juste-Navarro, I. Delso, T. Tejero, P. Merino, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11527; g) Y. Gimbert, D. Lesage, C. Fressigné, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8141. Recently, Stalke and co-workers have reported organopotassium compounds that contain water in their solid-state structure: h) I. Koehne, S. Bachmann, R. Herbst-Irmer, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15141; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15337; i) J. Kretsch, A. Kreyenschmidt, R. Herbst-Irmer, D. Stalke, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 12606.
- [7] a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 16379; b) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6079.
- [8] a) M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3074; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3152; b) E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11060; c) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5147; d) D. A. Alonso, A. Baeza, C. Chinchilla, R. G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612.
- [9] a) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8655; b) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9459; c) L. Cicco, S. Sblendorio, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192.
- [10] a) M. Szwarc, *Nature* **1956**, *178*, 1168; b) M. Szwarc, M. Levy, R. Milkovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656.
- [11] a) G. Polymeropoulos, G. Zapsas, K. Ntetsikas, P. Bilalis, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Macromolecules* **2017**, *50*, 1253; b) *Anionic Polymerization: Principles, Practice, Strength, Consequences and Applications* (Eds.: N. Hadjichristidis, A. Hirao), Springer Japan, Tokyo, **2015**; c) A. Hirao, R. Goseki, T. Ishizone, *Macromolecules* **2014**, *47*, 1883.
- [12] a) C. Feng, Y. Li, D. Yang, J. Hu, X. Zhang, X. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1282; b) N. B. Bowden, *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 1917; c) N. Hadjichristidis, S. Pispas, G. Floudas, *Block Copolymers: Synthetic Strategies, Physical Properties and Applications*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2003**; d) D. Baskaran, A. H. E. Müller, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 173; e) H. Feng, X. Lu, W. Wang, N.-G. Kang, J. W. Mays, *Polymers* **2017**, *9*, 494.
- [13] N. Hadjichristidis, H. Iatrou, S. Pispas, M. Pitsikalis, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, *38*, 3211.
- [14] G. Dilauro, M. Dell'Aera, P. Vitale, V. Capriati, F. M. Perna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10200; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10334.
- [15] M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, M. Uzelac, M. Fairley, C. T. O'Hara, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1720.
- [16] "On-water" phenomenon refers to a remarkable rate acceleration observed if insoluble reactants are vigorously stirred in aqueous suspension. a) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339; b) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725; c) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302; d) R. N. Butler, A. G. Coyne, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1809; e) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9945.
- [17] M. Van Beylen, S. Bywater, G. Smets, M. Szwarc, D. J. Worsfold, *Developments in anionic polymerization. A critical review in Polysiloxane Copolymers/Anionic Polymerization. Advances in Polymer Science*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1988**.
- [18] Although a fraction of nBuLi initiator was quenched by side-reaction with DES, no dangerous highly exothermic reaction was observed at any of the scales studied in this work.
- [19] a) N. Hadjichristidis, M. Pitsikalis, S. Pispas, H. Iatrou, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3747; b) N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis, J. Mays, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 1068; c) D. Presa-Soto, G. A. Carriedo, R. de la Campa, A. Presa Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10102; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10256.
- [20] a) T. Tatić, S. Hermann, D. Stalke, *Organometallics* **2012**, *31*, 5615; b) W. Clegg, B. Conway, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, L. Russo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 721; c) T. Simler, L. Karmazin, C. Bailly, P. Braunstein, A. A. Danopoulos, *Organometallics* **2016**, *35*, 903; d) A. Doudouh, C. Woltermann, P. C. Gros, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4978.
- [21] T. Ishizone, A. Hirao, S. Nakahama, *Macromolecules* **1993**, *26*, 6964.
- [22] A. Hirao, H. Shione, T. Ishizone, S. Nakahama, *Macromolecules* **1997**, *30*, 3728.
- [23] Poly(4-chlorostyrene) can be successfully prepared by both cationic and radical polymerization. For selected examples of living cationic polymerization, see: a) P. De, R. Faust, *Macromolecules* **2004**, *37*, 9290; b) J. P. Kennedy, J. Kurian, *Macromolecules* **1990**, *23*, 3736; c) J. P. Kennedy, J. Kurian, *Polym. Bull.* **1990**, *23*, 259; d) J. P. Kennedy, J. Kurian, *J. Polym. Sci. Part A* **1990**, *28*, 3725; e) A. Nagy, I. Majoros, J. P. Kennedy, *J. Polym. Sci. Part A* **1997**, *35*, 3341; f) S. Kanaoka, Y. Eika, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1778; g) K. Satoh, J. Nakashima, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules* **2001**, *34*, 396; h) X. Cao, R. Faust, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5487. For selected examples of radical polymerization, see: i) Y. Kotani, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules* **2000**, *33*, 6746; j) M. Wiacek, D. Wesolek, S. Rojewski, K. Bujnowicz, E. Schab-Balcerzak, *Polym. Int.* **2014**, *63*, 1982; k) J. Areephong, K. M. Mattson, N. J. Treat, S. O. Poelma, J. W. Kramer, H. A. Sprafke, A. A. Latimer, J. Read de Alanizab, C. J. Hawker, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 370.
- [24] a) P. Zinck, F. Bonnet, A. Mortreux, M. Visseaux, *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 369; b) M. Jaymand, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 2663; c) I. McNeill, M. Coskun, *Polym. Degrad. Stab.* **1989**, *25*, 1; d) L. Sessions, B. Cohen, R. Grubbs, *Macromolecules* **2007**, *40*, 1926; e) J. Shin, Y. Chang, T. Nguyen, S. Noh, C. Bae, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 4335; f) M. Wiacek, S. Jurczyk, M. Kurcok, H. Janeczek, E. Schab-Balcerzak, *Polym. Eng. Sci.* **2014**, *54*, 1170.
- [25] Note that the M_w of random copolymer **3** and block-copolymer **4** are overestimated by GPC owing to the significantly different nature of the main chain in polymers **3** and **4** with respect to that of the polystyrene standards used for the GPC calibration.
- [26] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheeda, V. Tambyrajaha, *Chem. Commun.* **2003**, 70–71.
- [27] B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.
- [28] a) T. Aida, *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 469; b) P. De, R. Faust, *Macromolecules* **2004**, *37*, 7930; c) F. Guo, N. Jiao, L. Jiang, Y. Li, Z. Hou, *Macromolecules* **2017**, *50*, 8398; d) S. Nakahama, A. Hirao, *Prog. Polym. Sci.* **1990**, *15*, 299; e) K. Soga, H. Nekatani, T. Monoi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 953; f) T. Qu, S. Guan, C. Zhang, X. Zheng, Y. Zhao, A. Chem, *Soft Matter* **2018**, *14*, 7107; g) A. J. Perkowski, W. You, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7580.

[29] a) C.-T. Lo, P.-W. Chou, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 12763; b) S. G. Jang, A. Khan, C. J. Hawker, E. J. Kramer, *Macromolecules* **2012**, *45*, 1553.

[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.

Manuscript received: February 22, 2019

Revised manuscript received: March 19, 2019

Accepted manuscript online: March 20, 2019

Version of record online: May 2, 2019

VIP Very Important Paper



Fast and Chemoselective Addition of Highly Polarized Lithium Phosphides Generated in Deep Eutectic Solvents to Aldehydes and Epoxides

Luciana Cicco,^[a] Alba Fombona-Pascual,^[b, c] Alba Sánchez-Condado,^[b] Gabino A. Carriedo,^[b] Filippo M. Perna,^[a] Vito Capriati,^{*[a]} Alejandro Presa Soto,^{*[b]} and Joaquín García-Álvarez^{*[c]}

Highly polarized lithium phosphides (LiPR₂) were synthesized, for the first time, in deep eutectic solvents as sustainable reaction media, at room temperature and in the absence of protecting atmosphere, through direct deprotonation of both aliphatic and aromatic secondary phosphines (HPR₂) by *n*-BuLi. The subsequent addition of in-situ generated LiPR₂ to aldehydes

or epoxides proceeded quickly and chemoselectively, thereby allowing the straightforward access to the corresponding α - or β -hydroxy phosphine oxides, respectively, under air and at room temperature (bench conditions), which are traditionally considered as textbook-prohibited conditions in the field of polar organometallic chemistry of *s*-block elements.

Introduction

Polar organometallic chemistry, and in particular the chemistry of compounds of *s*-block elements (typically organolithium and organomagnesium reagents), constitutes one of the most commonly used instruments within the synthetic organic chemist's toolbox to forge new C–C bonds.^[1] In this sense, it is estimated that 95 % of drugs in the pharmaceutical industry are manufactured making use of organolithium reagents at least in one of the steps of their synthesis.^[2] In order to minimize the undesired and frequently occurring decomposition of these highly reactive organometallic compounds, these commodity reagents are traditionally employed: i) under inert atmosphere; ii) using rigorously dry aprotic organic solvents; and iii) at low temperatures (up to -78°C).^[1] However, recently reported synthetic advances in this field have revealed the possibility to promote organic transformations with these reagents using unconventional solvents (e.g., water or bio-based solvents) and bench reaction conditions (air atmosphere and room

temperature).^[3] Building new bridges between green chemistry^[4] and *s*-block organometallic chemistry, we have recently reported on the successful generation of C–C bonds through the direct nucleophilic addition of organolithium (RLi) or organomagnesium (RMgX) reagents to different unsaturated organic electrophiles (e.g., ketones,^[5] imines or nitriles,^[6] and alkenes^[7]), at room temperature and in the absence of protecting atmosphere, using the so-called deep eutectic solvents (DESs) as sustainable reaction media.^[8] These eutectic mixtures can be easily obtained by mixing in a fixed molar ratio hydrogen bond acceptors (HBAs) [e.g., the non-toxic and biorenewable ammonium salt choline chloride (ChCl; 2-hydroxyethyl(trimethyl)ammonium chloride)] with different hydrogen bond donors (HBDs) [e.g., glycerol (Gly), water, urea].^[9]

Although a wide variety of synthetic methods have been developed to create C–N,^[10] C–O,^[11] and C–S^[12] bonds, the number of useful protocols available to form new C–P connections is much more limited. Since the pioneering work of Hirao et al.,^[13] transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions^[14] involving various phosphorous sources like dialkyl/diaryl phosphites, H-phosphonates, or secondary phosphine oxides, have been privileged over oxidative^[15] or radical^[16] protocols for the construction of C–P bonds. In this context, the metal-catalyzed addition of phosphorus-nucleophiles to unsaturated bonds emerged as a flourishing research area.^[17] Very recently, Mulvey et al.^[18] have extended this field to main-group-mediated organic transformations by developing an efficient and smart methodology to create C–P bonds by metalation of HPPH₂ with mixed-metal lithium aluminates followed by reaction with a variety of alkynes.^[18,19] However, these synthetic methodologies: i) usually require a large excess of catalyst/oxidant, ligand, or a P–H source (low atom and step economies); ii) need to be conducted under strictly anhydrous conditions; iii) involve expensive metal catalysts; and iv) are limited by a poor functional group tolerance. These shortcomings (among which is also included the notorious strong coordination of the phosphorus moiety to the metal catalyst)

[a] Dr. L. Cicco, Dr. F. M. Perna, Prof. V. Capriati
Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco
Università di Bari "Aldo Moro", Consorzio C.I.N.M.P.I.S.
Via E. Orabona, 4, 70125 Bari (Italy)
E-mail: vito.capriati@uniba.it

[b] A. Fombona-Pascual, A. Sánchez-Condado, Prof. G. A. Carriedo,
Prof. A. Presa Soto
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, (IUQOEM) Facultad de
Química
Universidad de Oviedo
Julián Clavería, 8, 33006, Oviedo (Spain)
E-mail: presaaalejandro@uniovi.es

[c] A. Fombona-Pascual, Prof. J. García-Álvarez
Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis (Unidad Asociada
al CSIC), Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, (IUQOEM),
Facultad de Química
Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA)
Julián Clavería, 8, 33006, Oviedo (Spain)
E-mail: garciajoaquin@uniovi.es

Supporting information for this article is available on the WWW under
<https://doi.org/10.1002/cssc.202001449>

have precluded the wide application of these synthetic methodologies. Therefore, the development of sustainable and effective transition-metal-free protocols for the selective formation of new C–P bonds is highly desirable especially because phosphorus-containing organic scaffolds are key players in medicine, biochemistry, material science, catalysis, and organic synthesis.^[20]

Among the variety of organophosphorus compounds, particular attention has recently been paid to tertiary phosphine oxides [P(=O)R₃]. In addition to their high air and moisture stability in comparison to phosphines, their weak coordinating abilities to various metal centers have been extensively exploited on a wide variety of catalyzed organic transformations.^[21] Interestingly, the Lewis base character of the phosphorus oxide moiety, which is derived from the highly polarized P=O bond, assists on controlling various organo-catalyzed reactions.^[22] For instance, chiral 2,2'-bis(diphenylphosphino oxide)-1,1'-binaphthyl (BINAPO, Figure 1) is widely used as efficient organocatalyst in asymmetric transformations,^[22] whereas (2-hydroxybenzyl)diphenylphosphine oxide (Figure 1) promotes nucleophilic substitution reactions of primary and secondary alcohols (Mitsunobu-type reactions).^[23] In addition, the phosphine oxide moiety has recently been employed as a perspective functional group in medicinal chemistry.^[24] Indeed, its incorporation into the scaffold of targeted drugs is known to enhance their medicinal properties. For instance, the presence of the phosphine oxide functional group in both Brigatinib (Figure 1), an active inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK),^[25] and AP23464 (Figure 1), a potent adenosine 5'-triphosphate (ATP)-based inhibitor of Src and Abl kinases,^[26] decreased lipophilicity, increased aqueous solubility, reduced protein binding, and enhanced the metabolic stability.

Bearing this idea in mind and trying to take the aforementioned aerobic organolithium-DESs partnership^[5–8] into a new territory in synthetic organic chemistry, we decided to focus our attention on the organolithium-promoted formation of C–P bonds under greener and bench conditions (presence of air and at room temperature). Herein, we first describe the chemoselective and fast addition of lithium phosphides (LiPR₂)

generated in DES to either aldehydes or epoxides (Scheme 1), under air and at room temperature (bench conditions), using DESs as environmentally responsible reaction media. This new one-pot methodology: i) allows the straightforward utilization of in-situ formed highly reactive lithium phosphides, thus minimizing both the required time and energy; ii) simplifies the practical aspects of the whole synthetic procedure (bench conditions); and, more importantly, iii) efficiently transfers the nucleophilicity from commercially available organolithium solutions to a variety of disubstituted phosphines (R₂PH), eventually leading to the incorporation of the phosphine oxide functional group (R₂P=O) into different organic electrophiles by selective C–P bond formation reactions. The resulting α - and β -hydroxy phosphine oxides (Scheme 1), in which the hydroxy functional group is responsible for the hydrophilicity of the molecule, are attractive candidates for designing phase-transfer catalysts.^[27] α -Hydroxy phosphine oxides are also useful precursors of phosphorylated vinyl ethers, which are interesting monomers to prepare phosphorus-containing polymers.^[28]

Results and Discussion

We firstly examined the operationally simple direct addition of an equimolar amount of a preformed LiPPh₂ (**1a**) to benzaldehyde (**2a**), at room temperature and in the presence of air (see Experimental Section), using the prototypical eutectic mixture 1ChCl/2Gly (Scheme 2a). The formation of α -hydroxy phosphine oxide **3a** occurred in high yield (92%) after only 3 s reaction time as a result of the fast and selective addition of **1a** to **2a** followed by concomitant and spontaneous oxidation of the corresponding putative α -hydroxy phosphine intermediate Ph₂P–C(OH)Ph₂. With regard to that, it has been reported that hydroxy phosphines are species “especially sensitive to air and moisture and must be handle with extreme care”.^[29] Thus, it comes as no surprise that, following this methodology, α -hydroxy phosphine oxides are obtained as sole reaction products.

In light on this result, we decided to investigate whether the oxidized lithium phosphide LiP(=O)Ph₂ (**4**) could also undergo addition to **2a** to produce directly the expected

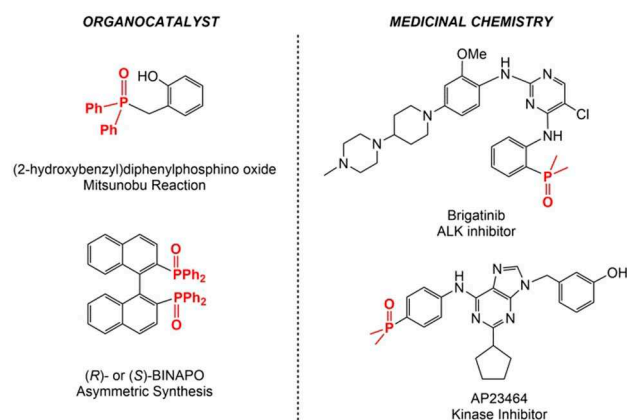
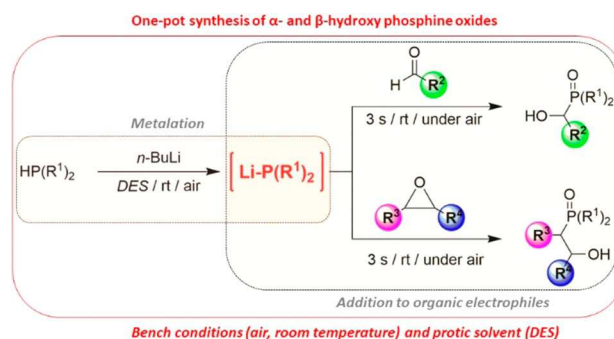
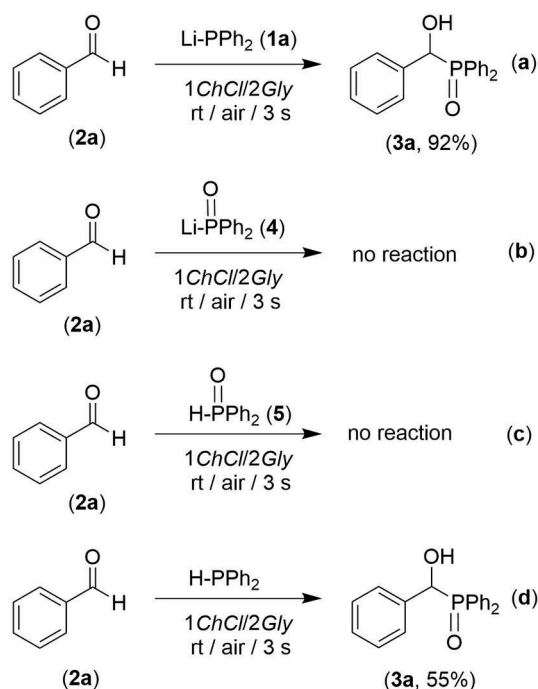


Figure 1. Representative examples of phosphine oxide-containing molecules in synthetic and medicinal chemistry.



Scheme 1. In situ generation of lithium phosphides and their one-pot chemoselective addition to aldehydes and epoxides, under air and at room temperature, in DESs as sustainable reaction media.



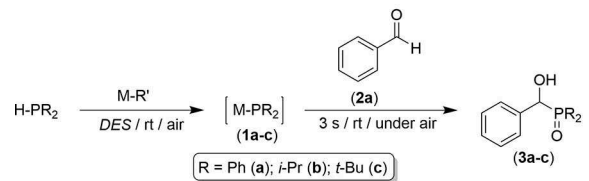
Scheme 2. Addition of different organophosphorus reagents to benzaldehyde (**2a**), at room temperature and under air, in the eutectic mixture 1ChCl/2Gly as the solvent.

phosphine oxide **3a** (Scheme 2b). Under the aforementioned conditions, however, the reaction led to unreacted **2a** and the protonated phosphine oxide HP(=O)Ph_2 (**5**), likely generated by a spontaneous acid/base reaction between **4** and the protic eutectic mixture 1ChCl/2Gly [i.e., quenching of LiP(=O)Ph_2 (**4**) by the protic eutectic mixture is faster than the addition reaction to **2a**]. In a subsequent experiment, we observed that phosphine oxide **5** did not react with **2a** in the eutectic mixture to produce **3a** (Scheme 2c). All these experimental evidences point towards a fast and selective addition of the putative lithium phosphide **1a** to **2a** as the first step of the process, which is then followed by a spontaneous oxidation of the fleeting α -hydroxy phosphine $\text{Ph}_2\text{P-C(OH)Ph}_2$.

Finally, by directly reacting the secondary phosphine HPPH_2 with **2a**, adduct **3a** could be isolated, but only in a 55% yield (Scheme 2d). This observation is consistent with the fact that LiPPH_2 is essential to synthesize α -hydroxy phosphine oxide **3a** in high yields. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR analysis also disclosed the presence in the crude of a mixture of **3a** ($\delta_{\text{p}}=28$ ppm) and **5** ($\delta_{\text{p}}=22$ ppm). Relative integration of both peaks revealed a **3a**/5 ratio of 1:1.

At this point, we explored the feasibility of developing a straightforward, one-pot protocol in which lithium phosphide could be directly generated in-situ by deprotonating the secondary phosphine HPPH_2 with *n*-BuLi in the eutectic mixture 1ChCl/2Gly (see Table 1). The direct addition of *n*-BuLi to a solution of the secondary phosphine in the 1ChCl/2Gly, under air and at room temperature, produced an instantaneous change of color (from colorless to orange) in the reaction vessel,

Table 1. Direct conversion of secondary phosphines (HPR_2) into the corresponding anionic phosphides (M-PR_2) through in-situ deprotonation with *s*-block reagents (M-R') and concomitant chemoselective and fast addition to benzaldehyde (**2a**) in different sustainable solvents.^[a]



Entry	Solvent	R	M-R'	M-PR ₂ (equiv.)	Yield [%] ^[b]
1	1ChCl/2Gly	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 95 ^[d]
2	1ChCl/2Gly	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (2)	3a : 72
3	1ChCl/2Gly	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (3)	3a : 65
4	1ChCl/2Gly	Ph	NaH	Na-PPh ₂ (1)	3a : 91
5	1ChCl/2Gly	Ph	KH	K-PPh ₂ (1)	3a : 85
6	1ChCl/2Urea	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 90
7	1ChCl/2Fru ^[e]	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 28
8	1ChCl/1Sor ^[f]	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 52
9	2Pro/5Gly ^[g]	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 26
10	H ₂ O	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 65
11	Gly	Ph	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-PPh ₂ (1)	3a : 93
12	1ChCl/2Gly	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-P(<i>i</i> -Pr) ₂ (1)	3b : 72
13	1ChCl/2Gly	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -BuLi ^[c]	Li-P(<i>t</i> -Bu) ₂ (1)	3c : 76

[a] General conditions: reactions performed under air, at room temperature, using 1.62 mmol of H-PR₂ and 1.62 mmol of the polar organometallic reagent M-R', in 1.6 mL of the desired solvent. [b] Yields determined by ¹H NMR spectroscopy using CH₂Br₂ as the internal standard. [c] Commercial solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes) was added at room temperature and under air. [d] Yield of **3a** after isolation and purification: 90%. [e] Fru: D-fructose. [f] Sor: sorbitol. [g] Pro: L-proline.

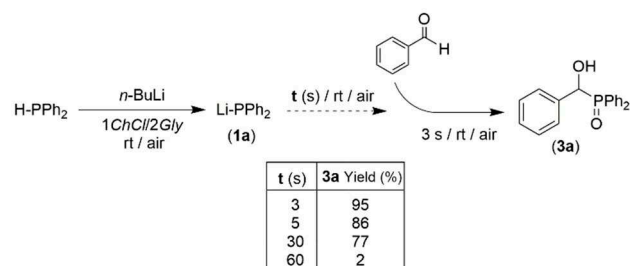
while the subsequent addition of **2a** resulted in the instantaneous disappearance of the orange color and the almost quantitative formation of **3a** (95% yield, ¹H NMR analysis; entry 1, Table 1). These results are consistent with an in DES formation of the lithium phosphide **1a**. A higher amount of the putative LiPPH_2 was detrimental on both the yield of **3a** (2 equiv.: 72%; 3 equiv.: 65%; entries 2 and 3, Table 1) and the overall chemoselectivity of the addition process as a variety of by-products also formed ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR analysis). We then explored the effect of the *s*-block alkaline metal on the outcome of the reaction. By performing the deprotonation of HPPH_2 with solid hydrides (e.g., NaH, KH) in the absence of any volatile organic compound (VOC) under strict stoichiometric conditions, immediately followed by the addition of **2a**, adduct **3a** formed in remarkable 85–91% yields (entries 4 and 5, Table 1).^[30] Although similar yields were attained compared to *n*-BuLi, we decided to employ the latter in the further optimization of protocol design, especially because of the easier handle of stock solutions of this commercially available reagent.

The employment of 1ChCl/2Urea as the eutectic mixture provided **3a** in 90% yield (entry 6, Table 1). On the other hand, by changing the HBD for sugar-based alcohols [e.g., D-fructose (Fru), sorbitol (Sor)] or the HBA for an amino acid like L-proline (Pro), the yield of **3a** dropped down to 26–52%, the remaining being only starting material (entries 7–9, Table 1). Considering the recently described successful and unprecedented addition of organolithium and Grignard reagents to organic electrophiles using water as reaction medium,^[5b,6b] we have investigated

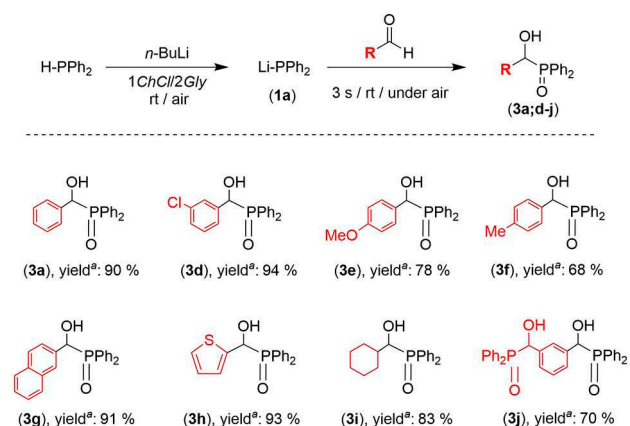
other protic solvents different from DESs. Thus, when bulk water or pure Gly were employed, although α -hydroxy phosphine **3a** was successfully prepared, no improvements in terms of yield were observed (entries 10 and 11, Table 1). Pleasingly, not only aromatic (HPPh₂) but also aliphatic secondary phosphines like HP(*i*-Pr)₂ or HP(*t*-Bu)₂ proved to be effective in promoting the addition of the corresponding phosphides to **2a** as they furnished the desired α -hydroxy phosphine oxides **3b, c** in 72–76% yields (entries 12 and 13, Table 1).

In order to support these results, we studied the lifetime of the LiPPh₂ reagent in the protic eutectic mixture 1ChCl/2Gly. By stirring the in-situ generated LiPPh₂ for 5 s before adding **2a**, adduct **3a** was still isolated in a remarkable yield (86%). Even after a half a minute interval, the yield of **3a** was still good (77%). Conversely, the formation of **3a** was almost totally suppressed (< 5% yield) after 1 min reaction time (Scheme 3).

With these optimized conditions (equimolecular amounts of LiPPh₂ and aldehyde, ambient temperature, under air), we sought to capitalize on this process by exploring the scope of the reaction with a variety of aldehydes (Scheme 4). With **1a**, very good yields (68–94%) of the desired adducts (**3d–f**) were obtained after 3 s reaction time with aryl aldehydes bearing an alkyl substituent (Me, **3f**), electron-donating (MeO, **3e**) or



Scheme 3. Lifetime of LiPPh₂ in the protic eutectic mixture 1ChCl/2Gly.

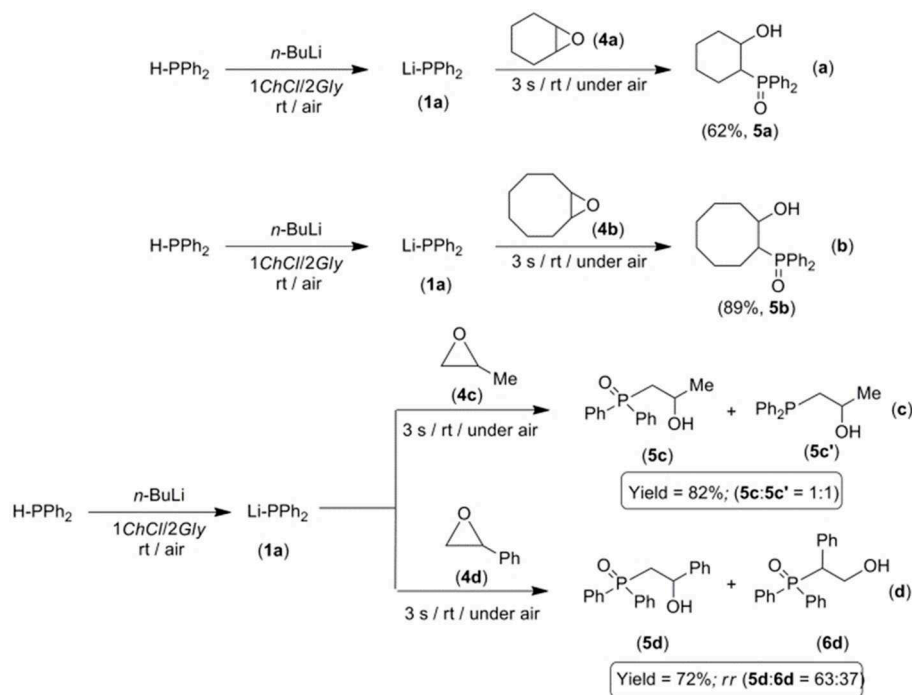


Scheme 4. Chemoselective and fast (3 s) addition of LiPPh₂ prepared in DESs to various aldehydes. General reaction conditions: 1.6 mL of DES per 1.62 mmol of HPR₂, 1.62 mmol *n*-BuLi and 1.62 mmol of the desired aldehyde, under air and at room temperature. [a] The yields reported are for isolated products.

electron-withdrawing (Cl, **3d**) groups despite potential competitive side reactions like: i) a Li–Cl halogen-exchange reaction (**3d**); or ii) a deprotonation at the benzylic position (**3f**). Aldehydes decorated with a naphthyl or a heteroaromatic (thiophene) group as well as aliphatic aldehydes like cyclohexane carbaldehyde also participated smoothly in the nucleophilic addition triggered by **1a** to afford α -hydroxy substituted phosphine oxides **3g–i** in 83–93% yield after 3 s reaction time (Scheme 4). Importantly, all the above products could be isolated by simply adding a brine aqueous solution to the eutectic mixture, which favored their precipitation. Therefore, they could be purified directly by filtration without using organic toxic VOCs. Even the addition of the solid aromatic dialdehyde isophthalaldehyde to a solution of **1a** (2 equiv.) in 1ChCl/2Gly straightforwardly furnished the bis(hydroxy phosphine oxide) **3j** in 70% yield (Scheme 4).

To further explore the utility of this new protocol using eutectic mixtures, we investigated the nucleophilic addition of the in-situ generated LiPPh₂ to epoxides, at room temperature and under air, for the preparation of β -hydroxy phosphines as a result of the concomitant opening of the three-membered ring (Scheme 5). It is worth noting that such addition has always been reported to take place under strict Schlenk-type reaction conditions (that is, at low temperature, using anhydrous VOCs and inert atmospheres).^[29] In contrast, under the aforementioned reaction conditions, lithium phosphide **1a** was found to add instantaneously to symmetric cyclohexene (**4a**) or cyclooctane (**4b**) epoxides to produce the corresponding cyclic β -hydroxy phosphine oxides **5a, b** in good (62%) to excellent (89%) yields, and after only 3 s reaction time (Scheme 5a,b).

We then explored the regiochemistry of this ring-opening reaction in DES towards non-symmetrical epoxides. The reaction of **1a** with propylene oxide (**4c**) was found to proceed with complete regioselectivity, thus giving rise only to the adduct deriving by an exclusive attack at the less-substituted carbon atom, however, as an almost 1 : 1 mixture of the oxidized (**5c**) and unoxidized (**5c'**) form [**5c** (³¹P NMR: $\delta \approx 34$ ppm) and **5c'** (³¹P NMR: $\delta \approx -23$ ppm)] with an 82% overall yield (Scheme 5c). These adducts could be separated and isolated by column chromatography on silica gel (see the Supporting Information). On the other hand, the addition of **1a** to styrene oxide (**4d**), provided a regioisomeric mixtures of adducts **5d** (³¹P NMR: $\delta = 34.2$ ppm) and **6d** (³¹P NMR: $\delta = 33.8$ ppm) with a 72% overall yield, as the result of an attack at either the less- or the more-substituted carbon atom of **4d**, respectively. ¹H and ³¹P NMR analysis of the reaction crude showed a regioisomeric ratio (rr) **5d/6d** of 63:37 (Scheme 5d, Supporting Information). Overall, the above described results mirror the outcome of ring-opening of mono-substituted epoxides with LiPPh₂ already reported in the literature in hazardous VOCs and under inert atmospheres. Indeed, i) Pizzano and co-workers disclosed the regioselective formation of enantiopure **5c'** by reaction of LiPPh₂ with (*R*)- or (*S*)-propylene oxide in THF, at 0 °C, and under argon or nitrogen atmosphere,^[31] whereas ii) Müller and Sanz^[29] and, more recently, Vidal-Ferrán and co-workers^[32] reported that a 70:30 mixture of regioisomers formed by reacting **1a** with **4d** in THF at –30 °C.



Scheme 5. Addition of LiPPh₂ to symmetric and non-symmetrical epoxides at room temperature, under air and in 1ChCl/2Gly. Yields of **5a** and **5b** refer to isolated products. Yield of reaction of LiPPh₂ (**1a**) with styrene oxide (**4d**) refers to the crude reaction mixture containing both the regioisomers **5d** and **6d**. Regioisomeric ratio (rr) was calculated by ¹H and ³¹P{¹H} NMR analysis of the reaction crude.

Conclusion

In summary, this work demonstrates that the biorenewable eutectic mixture 1ChCl/2Gly can be used as an environmentally friendly reaction medium to promote a fast (within 3 s reaction time) and chemoselective addition of in-situ generated highly polarized lithium phosphides (LiPR₂) to both aldehydes and epoxides, at room temperature and under air, thereby granting access to α - and β -hydroxy-phosphine oxides, respectively, in very good yields (62–94%). This new contribution reinforces the argument that it is possible to merge main-group polar organometallic chemistry with aerobic conditions and protic bio-based solvents, thus fulfilling several important principles of green chemistry.

Experimental Section

All reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification with the exception of DESs [choline chloride (ChCl)/glycerol (Gly) (1:2 mol/mol); ChCl/D-fructose (Fru) (1:2 mol/mol); ChCl/D-sorbitol (Sor) (1:1 mol/mol); ChCl/urea (1:2 mol/mol); ChCl/L-proline (Pro) (5:2 mol/mol)], which were prepared by heating under stirring at 75 °C for 10–30 min the corresponding individual components until a clear solution was obtained. NMR spectra were obtained using a Bruker DPX-300 instrument at 300 MHz (¹H), 121.5 MHz (³¹P), or 75.4 MHz (¹³C) with SiMe₄ or 85% H₃PO₄ as standard. CDCl₃, [D₆]-DMSO, or [D₆]-acetone were used as the deuterated solvents. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated 0.25 mm thick plates of Kieselgel 60 F254; visualization was accomplished by UV

light (254 nm). Microanalyses were carried out with a Perkin Elmer 2400 microanalyzer.

Representative procedure for the synthesis of α -hydroxy phosphine oxides **3a–j**

Synthesis of [hydroxy(phenyl)methyl]diphenylphosphine oxide (3a): A commercially available solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.62 mmol) was added by rapidly spreading it out over a mixture of HPPH₂ (1.62 mmol) in the eutectic mixture 1ChCl/2Gly, at room temperature, under air and with vigorous stirring, followed by the addition (after 3 s of reaction) of benzaldehyde (**2a**, 1.62 mmol). After additional 3 s, the reaction was quenched with brine, and this allowed the precipitation of a white solid from the aqueous mixture. The latter was filtered off by using a Büchner funnel and washed with brine, giving rise to an almost quantitative recovery of the corresponding α -hydroxy phosphine oxide **3a** in 90% yield.

Representative procedure for the synthesis of β -hydroxy phosphine oxides **5a–d** and **6d**

Synthesis of (2-hydroxycyclohexyl)diphenylphosphine oxide 5a: A commercially available solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.62 mmol) was added by rapidly spreading it out over a mixture of HPPH₂ (1.62 mmol) in the eutectic mixture 1ChCl/2Gly, at room temperature, under air and with vigorous stirring, followed by the addition (after 3 s of reaction) of cyclohexene oxide (**4a**, 1.62 mmol). After additional 3 s, the reaction was quenched with brine and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, and then filtered off and evaporated under reduced pressure. The resultant crude was purified by silica gel column chromatography

to afford the corresponding β -hydroxy phosphine oxide **5a** as a white solid in 62% yield.

Acknowledgements

L.C. and J.G.A thank the Spanish MINECO (Project CTQ2016-75986-P and CTQ2016-81797-REDC). A.F. A.S.-C., G.A.C and A.P.S are indebted to 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”,^[33] and ii) PhosAgro/UNESCO/IUPAC for the award of a “Green Chemistry for Life Grant”. This work was carried out under the framework of the project “Development of Sustainable Synthetic Processes in Unconventional Solvents for the Preparation of Molecules of Pharmaceutical Interest” realized with the contribution of Fondazione Puglia, which is gratefully acknowledged by L.C. and V.C.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: deep eutectic solvents · organolithium · organophosphorus · phosphine oxide · sustainable chemistry

- [1] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Elsevier, Oxford, **2002**; b) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, **2008**; c) H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130; d) V. Capriati, F. M. Perna, A. Salomone, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14204; e) E. Carl, D. Stalke, *Lithium Compounds in Organic Synthesis-From Fundamentals to Applications* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [2] U. Wietelmann, J. Klett, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2018**, *644*, 194.
- [3] For recent reviews/concept articles covering this topic see: a) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5147; b) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779; c) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14854.
- [4] a) P. T. Anastas, 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. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807; d) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Publishing, Cambridge, **2002**.
- [5] a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6079; b) L. Cicco, S. Sblendorio, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192; c) L. Cicco, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. M. Perna, J. García-Álvarez, V. Capriati, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3069.
- [6] a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 16379; b) G. Dilauro, M. Dell'Aera, P. Vitale, V. Capriati, F. M. Perna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10200; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10334; c) M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, M. Uzelac, M. Fairley, C. T. O'Hara, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1720.
- [7] A. Sánchez-Condado, G. A. Carriedo, A. Presa Soto, M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, E. Hevia, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3134.
- [8] For other examples of use of DESs in the field of s-block chemistry, see: a) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8655; b) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9459; c) C. Prandi, S. Ghinato, G. Dilauro, F. M. Perna, V. Capriati, M. Blangetti, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7741.
- [9] a) A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2003**, 70; b) *Deep Eutectic Solvents: Synthesis, Properties, and Applications*, (Eds.: D. J. Ramón, G. Guillena), Wiley-VCH, Weinheim, **2019**; c) F. M. Perna, P. Vitale, V. Capriati, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *21*, 27.
- [10] a) J. Bariwal, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283; b) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564; c) A. F. Quivelli, P. Vitale, F. M. Perna, V. Capriati, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 723.
- [11] a) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718; b) E. Torracca, X. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770; c) S. Kuwabe, K. E. Torracca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202.
- [12] a) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205; b) F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517; c) C. G. Bates, R. K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803; d) G. Dilauro, L. Cicco, F. M. Perna, P. Vitale, V. Capriati, *C. R. Chim.* **2017**, *20*, 617.
- [13] T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Synthesis* **1981**, 56.
- [14] For recent examples, see: a) T. Wang, S. Sang, L. Liu, H. Qiao, Y. Gao, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 608; b) T. Fu, H. Qiao, Z. Peng, G. Hu, X. Wu, Y. X. Gao, Y. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2895; c) J. Yang, T. Chen, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1782; d) J.-S. Zhang, T. Chen, J. Yang, L.-B. Han, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7540; e) W. C. Fu, C. M. So, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5906.
- [15] a) Y.-M. Li, M. Sun, H.-L. Wang, Q.-P. Tian, S.-D. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3972; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4064; b) Y.-R. Chen, W.-L. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16754; c) C. Li, T. Yano, N. Ishida, M. Murkami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9801; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9983; d) C.-G. Feng, M. Ye, K.-J. Xiao, S. Li, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9322; e) Z.-Q. Lin, W.-Z. Wang, S.-B. Yan, W.-L. Duan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6265; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6363.
- [16] a) D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacote, M. Malacria, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 858; b) J. Ke, Y.-L. Tang, H. Yi, Y.-L. Li, Y.-D. Chen, C. Lu, A.-W. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6604; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6704; c) X.-Q. Pan, J.-J. Zou, W.-B. Yi, W. Zhang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481.
- [17] a) D. Zhao, R. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2095; b) M. Hatano, T. Horibe, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4549; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4647; c) J. Lu, J. Ye, W.-L. Duan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 698; d) A. M. Geer, A. L. Serrano, B. de Bruin, M. A. Ciriano, C. Tejel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 472; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 482.
- [18] V. A. Pollard, A. Young, R. McLellan, A. R. Kennedy, T. Tuttle, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12291; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 12419.
- [19] In this context, we would like to highlight an elegant reductive rearrangement reaction reported by Stalke and Steiner of a lithium iminophosphorane to a lithium phosphine amide; see: a) A. Steiner, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1752; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1908. Interestingly, iminophosphoranes have also been proven to be much more bio-compatible than phosphine oxides, with the P=N bond being equally polar as the P=O bond; see: b) N. Kocher, D. Leusser, A. Murso, D. Stalke, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3622.
- [20] a) S. Van der Jeught, C. V. Stevens, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672; b) C. S. Demmer, N. Krogsgaard-Larsen, L. Bunch, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981; c) C. Queffelec, M. Petit, P. Janvier, D. A. Knight, B. Bujoli, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3777; d) J. L. Montchamp, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 77; e) H. Zhang, R.-B. Hu, X.-Y. Zhang, S.-X. Li, S.-D. Yang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4686; f) M. V. V. Duro, D. Mustafa, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, *Phosphorus in Chemical Biology and Medicinal Chemistry, in Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications* (Ed. V. Iaroshenko), Wiley-VCH, Weinheim, **2019**.
- [21] a) T. M. Shaikh, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 771; b) P. E. Sues, A. J. Lough, R. H. Morris, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9322; c) K. Miyata, Y. Hasegawa, Y. Kuramochi, T. Nakagawa, T. Yokoo, T. Kawai, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4777; d) H. D. Amberger, L. Zhang, H. Reddmann, C. Apostolidis, O. Z. Walter, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2006**, *632*, 2467; e) L. D. Henderson, G. D. MacInnis, W. E. Piers, M. Parvez, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 162; f) J. C. Berthet, M. Nierlich, M. Ephritikhine, *Polyhedron* **2003**, *22*, 3475; g) N. J. Hill, W. Levason, M. C. Popham, G. Reid, M. Webster, *Polyhedron*, **2002**, *21*, 445; h) N. Burford, *Coord. Chem.*

- Rev. **1992**, *112*, 1; i) A. Bader, E. Lindner, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108*, 27; j) C.-M. Che, T.-F. Lai, W.-C. Chung, W. P. Schaefer, H. B. Gray, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3907; k) R. J. Coyle, Y. L. Slovokhotov, M. Y. Antipin, V. V. Grushin, *Polyhedron* **1998**, *17*, 3059; l) J. S. L. Yeo, J. J. Vittal, T. S. A. Hor, *Chem. Commun.* **1999**, 1477; m) D. C. Billington, I. M. Helps, P. L. Pauson, W. Thomson, D. Willison, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 233; n) W. J. Evans, J. W. Grate, R. J. Doedens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1671.
- [22] a) S. Kotani, M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151421; b) T. Ayad, A. Gernet, J.-L. Pirat, D. Virieux, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4385; c) M. Banaglia, S. Rossi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3824.
- [23] R. H. Beddoe, K. G. Andrews, V. Magné, J. D. Cuthbertson, J. Saska, A. L. Shannon-Little, S. E. Shanahan, H. F. Sneddon, R. M. Denton, *Science* **2019**, *365*, 910.
- [24] S. Demkowicz, J. Rachon, M. Daśkoa, W. Kozak, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 7101.
- [25] W.-S. Huang, S. Liu, D. Zou, M. Thomas, Y. Wang, T. Zhou, J. Romero, A. Kohlmann, F. Li, J. Qi, L. Cai, T. A. Dwight, Y. Xu, R. Xu, R. Dodd, A. Toms, L. Parillon, X. Lu, R. Anjum, S. Zhang, F. Wang, J. Keats, S. D. Wardwell, Y. Ning, Q. Xu, L. E. Moran, Q. K. Mohemmad, H. G. Jang, T. Clackson, N. I. Narasimhan, V. M. Rivera, X. Zhu, D. Dalgarno, W. C. Shakespeare, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4948.
- [26] T. O'Hare, R. Pollock, E. P. Stoffregen, J. A. Keats, O. M. Abdullah, E. M. Moseson, V. M. Rivera, H. Tang, C. A. Metcalf III, R. S. Bohacek, Y. Wang, R. Sundaramoorthi, W. C. Shakespeare, D. Dalgarno, T. Clackson, T. K. Sawyer, M. W. Deininger, B. J. Druker, *Blood* **2004**, *104*, 2532.
- [27] O. Herd, A. Hebler, M. Hingst, P. Machnitzki, M. Terrer, O. Stelzer, *Catal. Today* **1998**, *42*, 413.
- [28] N. I. Ivanova, P. A. Volkov, K. O. Khrapova, L. I. Larina, I. Y. Bagryanskaya, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov, *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 772.
- [29] G. Müller, D. Sanz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495*, 103.
- [30] Interestingly, Stalke and co-workers recently succeeded in the crystallization of water-containing organopotassium complexes, which surprisingly revealed to be strongly recalcitrant to hydrolysis; see: a) I. Koehne, S. Bachmann, R. Herbst-Irmer, D. A. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15141; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15337; b) J. Kretsch, A. Kreyenschmidt, R. Herbst-Irmer, D. A. Stalke, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 12606.
- [31] I. Arribas, S. Vargas, M. Rubio, A. Suárez, C. Domene, E. Álvarez, A. Pizzano, *Organometallics* **2010**, *29*, 5791.
- [32] H. Fernández-Pérez, P. Etayo, J. L. Núñez-Rico, B. Balakrishna, A. Vidal-Ferrán, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 58440.
- [33] 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.

Manuscript received: June 11, 2020
Revised manuscript received: July 9, 2020
Accepted manuscript online: July 14, 2020
Version of record online: August 18, 2020

