

Univerzita Pardubice
Fakulta Chemicko-Technologická

Komplexy železa v radikálových polymeracích s přenosem atomu
Jiří Kvasnička

Bakalářská práce
2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jiří Kvasnička**
Osobní číslo: **C15128**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Komplexy železa v radikálových polymeracích s přenosem atomu**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Literární rešerše zaměřená na využití komplexů železa jako katalyzátorů v radikálových polymeracích s přenosem atomu.
2. Syntéza vybraných komplexů železa.
3. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

A. H. E. Müller, K. Matyjaszewski: Controlled and Living Polymerizations

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Miroslav Novák, Ph.D.

Ústav chemie a technologie makromolekulárních látek

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2018

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. 6. 2018

Jiří Kvasnička

Poděkování

Touto cestou bych rád poděkoval svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Miroslavu Novákovi, Ph.D. za odborné a příjemné vedení, trpělivost, za pomoc a rady při zpracování této práce. A dále pak prof. Ing. Romanu Jamborovi, Ph.D. za měření vzorků pomocí NMR spektroskopie.

ANOTACE

V rámci této bakalářské práce byla vypracována literární rešerše zaměřená na využití komplexů železa v radikálových polymeracích s přenosem atomu (ATRP). Z této rešerše vyplývá, že komplexy železa obsahující ve své struktuře různé ligandy jsou v těchto polymeracích hojně využívány jako katalyzátory s velmi dobrou aktivitou. Polymerace katalyzované těmito komplexy vykazují znaky řízených radikálových polymerací a získané polymery mají experimentální molekulovou hmotnost shodnou s teoretickými hodnotami s úzkou distribucí těchto molekulových hmotností.

V experimentální části byly připraveny ligandy na bázi fosfinu a N,C,N-chelatovaného stannylenu, které byly dále využity pro syntézu železnatých komplexů obsahujících cyklopentadienylový fragment.

KLÍČOVÁ SLOVA

radikálové polymerace, ATRP, železnaté komplexy, ligandy

TITLE

Iron Complexes in Atom Transfer Radical Polymerization

ANNOTATION

In the framework of this bachelor thesis, literary researches focused on the use of iron complexes in atom transfer radical polymerization (ATRP) were elaborated. This research shows that iron complexes containing various ligands in their structure are highly used in these polymerizations as catalysts with very good activity. The polymerizations catalyzed by these complexes exhibit the features of controlled radical polymerization and obtained polymers have an experimental molecular weight identical to theoretical values with a narrow distribution of these molecular weights.

In the experimental part, phosphine-based and N,C,N-chelated stannylene ligands were prepared, which were further used for the synthesis of iron complexes containing the cyclopentadienyl fragment.

KEYWORDS

radical polymerizations, ATRP, iron complexes, ligands

Obsah

1. Úvod	9
2. Teoretická část	10
2.1. ATRP	10
2.1.1. Mechanismus a kinetika ATRP	10
2.1.1.1. Mechanismus ATRP	10
2.1.1.2. Kinetika ATRP	11
2.1.2. Jednotlivé složky systému	13
2.1.2.1. Monomery.....	13
2.1.2.2. Iniciátory	15
2.1.2.3. Katalyzátory.....	17
2.1.2.4. Ligandy	18
2.1.2.5. Rozpouštědla.....	18
2.1.2.6. Teplota a doba reakce.....	19
2.1.3. ATRP s Fe	19
2.1.3.1. Komplexy železa obsahující P-ligandy.....	20
2.1.3.2. Komplexy železa obsahující C-ligandy.....	21
2.1.3.3. Komplexy železa obsahující N-ligandy	22
2.1.3.4. Komplexy železa obsahující O-ligandy	23
2.1.3.5. Komplexy železa obsahující smíšené ligandy	24
2.2. Druhy ATRP	25
2.2.1. Obecná ATRP katalyzovaná železnatými komplexy	25
2.2.2. Reverzní ATRP	25
2.2.3. ICAR ATRP.....	26
2.2.4. AGET ATRP.....	27
2.2.5. GAMA ATRP	27
2.2.6. SARA ATRP	28
2.3. ATRP ve farmacii	28
3. Cíle a záměry	30
4. Experimentální část.....	31
4.1. Použité chemikálie	31
4.1.1. Rozpouštědla.....	31
4.1.2. Výchozí sloučeniny	31
4.2. Připravené sloučeniny.....	32
4.2.1. Příprava sloučeniny L ¹	32

4.2.2. Příprava sloučeniny L ²	33
4.2.3. Příprava sloučeniny 1	33
4.2.4. Příprava sloučeniny 2	34
4.2.5. Příprava sloučeniny 3	35
5. Závěr.....	36
6. Literatura.....	37

1. Úvod

Volná radikálová polymerace je jedna z nejvíce průmyslově používaných polymeračních metod. Výhodou této techniky jsou nízké požadavky na čistotu reaktantů, a také fakt, že pomocí této metody může být polymerována, respektive kopolymerována široká škála monomerů za velmi jednoduchých podmínek. Naproti tomu, výraznou nevýhodou této volné radikálové polymerace je nízká kontrola molekulových hmotností a polydisperzity výsledných polymerních produktů. Vysoká koncentrace reaktivních volných radikálů má za následek vedlejší reakce, jako jsou například terminace nebo přenos aktivního centra v rámci makromolekulárního řetězce, což má velký dopad na výslednou strukturu polymeru.

Pro polymery, u kterých je kladen větší důraz na dobře definovanou strukturu s přesně navrženou molekulární architekturou a nanostrukturovanou morfologií je třeba použít více řízené polymerace. Jako příklad je možné uvést blokové kopolymery syntetizované Swarzovou technikou sekvenčního přidávání, která inspirovala generace fyziků zabývajících se polymery. Potenciál těchto kopolymerů ční v samoorganizaci ve velkém množství. Produkty těchto reakcí byly na trh úspěšně zavedeny jako termoplastické elastomery, kompatibilizátory, povrchově aktivní látky nebo jako složky zdravotnické a osobní péče. Reakce, kde nedochází k terminaci a reakce probíhá řízeným způsobem do doby, než se spotřebují všechny monomery, se označují jako „živé“. Mezi „živé“ polymerace patří například kationtové, aniontové a skupinu přenášející polymerace. Avšak tyto reakce jsou synteticky velmi náročné, protože kladou velký důraz na čistotu reaktantů a stejně tak vyžadují absenci kyslíku a vody v reakčním prostředí, což limituje jejich využití v průmyslu.

V posledních dvou dekáдах byly vyvinuty řízené radikálové polymerační techniky, jako například radikálová polymerace s přenosem atomu (Atom Transfer Radical Polymerization), reverzibilní adiční fragmentační řetězový přenos (Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer Polymerization) nebo proces založený na persistentním radikálovém efektu zahrnující nitroxidové radikály (Nitroxide-Mediated Polymerization).

2. Teoretická část

2.1. ATRP

Radikálová polymerace s přenosem atomu (ATRP)^[1a-b] je jedna z nejvíce přijatelných a příznivých metod řízené radikálové polymerace pro syntézu účinných funkčních polymerů s předdefinovanou architekturou a nízkým indexem polydisperzity (PDI). Díky této metodě lze připravovat celou řadu blokových^[2a-b], roubovaných nebo hvězdicovitých polymerů.^[3] Kontrola molekulových hmotností a distribuce molekulových hmotností polymerů během ATRP, ale i všech řízených radikálových polymeračních metodách, je dosažena prostřednictvím dynamické rovnováhy mezi aktivními částicemi (rostoucí radikály) a „dormant“ částicemi.^[4]

2.1.1. Mechanismus a kinetika ATRP

2.1.1.1. Mechanismus ATRP

Obecný mechanismus ATRP, lze popsat uvedeným reakčním schématem (Schéma 1). Aktivní částice (radikály) jsou generovány pomocí reversibilního, oxidačně-redukčního procesu, který je v případě ATRP katalyzován komplexy přechodných kovů ($M_t^n\text{-Y/Ligand}$, kde Y je zpravidla jiný ligand nebo opačný ion). Iniciační krok zahrnuje jedoelektronovou oxidaci katalyzátoru současně s abstrakcí skupiny X, která je součástí „dormant“ částice R-X (iniciátor). Během tohoto kroku dochází k tvorbě zoxidované formy katalyzátoru $X\text{-}M_t^{n+1}\text{-Y/Ligand}$. Generované radikály následně reagují s monomerní jednotkou a dochází k růstu řetězce (propagace). Propagační krok se děje pouze v malém časovém okamžiku, neboť díky dynamické rovnováze, která je silně posunuta ve prospěch výchozích látek, je rostoucí radikálový řetězec transformován zpět do „dormant“ částice.

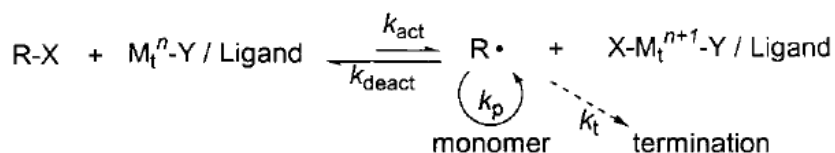


Schéma 1: ATRP katalyzovaná přechodným kovem.

Tento proces je silně závislý na rychlostních konstantách k_{act} (aktivační) a k_{deact} (deaktivační). Polymerní řetězce rostou přidáváním meziproductových radikálů k monomerům způsobem, který je podobný běžné radikálové polymeraci s rychlostní konstantou propagace k_p . V procesu ATRP se vyskytují i terminační reakce (k_t), a to zejména při rekombinaci a disproportionaci. Avšak díky tomu, že je proces ATRP řízený, podstupuje terminaci pouze

několik procent polymerních řetězců. Obvykle dochází k terminaci během iniciace nanejvýše u 5 % polymerních řetězců. Další vedlejší reakce mohou navíc limitovat dosažitelné molekulové hmotnosti.^[5] Tvorba $X-M_t^{n+1}-Y/Ligand$, jakožto persistentního radikálu, snižuje stacionární koncentrace rostoucích radikálů, a tím minimalizuje příspěvek terminace v reakčním procesu.^[6] Úspěšný proces ATRP nemá za následek pouze malý příspěvek terminačních řetězců, ale také podporuje jednotný růst všech řetězců, čehož je dosahováno pomocí rychlé iniciace a rychlé reversibilní deaktivace.^[5]

2.1.1.2. Kinetika ATRP

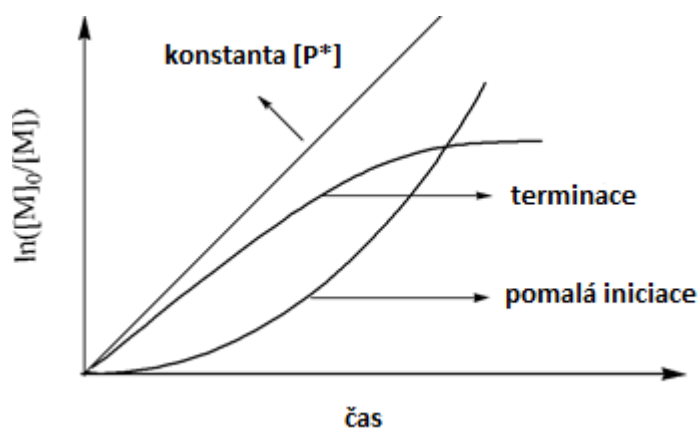
Rychlost ATRP je dána vztahem:

$$R_p = k_p [M][P^*] = k_p [M] K_{ATRP} \frac{[PX][Mt^z L_n]}{[XMt^{z+1} L_n]}$$

kde R_p ... rychlost polymerace, k_p ... rychlostní konstanta propagace, $[P^*]$... koncentrace rostoucích řetězců, $[M]$... koncentrace monomeru, K_{ATRP} ... rovnovážná konstanta (poměr k_{act} a k_{deact}), $[PX]$... koncentrace „dormant“ částic, $[Mt^z L_n]$... koncentrace komplexu přechodného kovu, $[XMt^{z+1} L_n]$... koncentrace kovového komplexu ve vyšším oxidačním stavu

Rovnice 1: Vztah pro určení rychlosti ATRP.

Vzhledem k tomu, že koncentrace rostoucích řetězců $[P^*]$ zůstává v ideálním případě konstantní, kinetika ATRP vykazuje charakter reakce prvního řádu. Závislost koncentrace monomeru na čase je pak lineární funkcí jak naznačuje lineární křivka na semilogaritmickém grafu (Obrázek 1).



Obrázek 1: Graf závislosti $\ln([M]_0/[M])$ na čase.

Tento stav je však velmi citlivý na jakoukoliv změnu koncentrace $[P^*]$, která je v ATRP stanovena vyvážením rychlostí aktivace a deaktivace a nikoliv vyvážením rychlostí iniciace a terminace jako v případě konvenční radikálové polymerace. Odchýlení od linearity může být dvojího typu. Konvexní zakřivení indikuje zvýšení koncentrace $[P^*]$, které je způsobeno

pomalou iniciací. Naproti tomu, konkávní zakřivení naznačuje pokles $[P\bullet]$, který může být důsledkem terminačních reakcí nebo dalších vedlejších reakcí spojených s redoxními procesy na radikálu. Důležité je také poznamenat, že semilogaritmický graf není citlivý na přenosové reakce nebo pomalou výměnu mezi různými aktivními částicemi, neboť neovlivňují počet aktivních rostoucích řetězců.

Vedle kinetiky ATRP je dalším důležitým rysem také stupeň polymerace (DP), se kterým úzce souvisí číselně střední molekulová hmotnost (M_n). Ta je v ATRP lineární funkcí konverze monomeru a platí vztah:

$$DP = M/M_0 = \Delta[M]/[I]_0 = [M]_0/[I]_0 \cdot q,$$

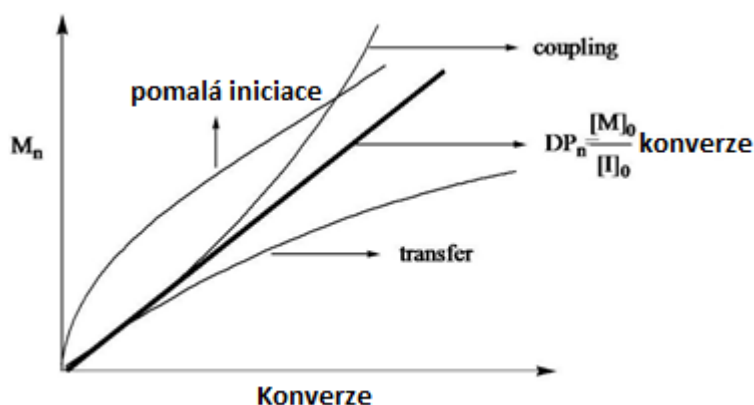
kde $[M]_0$...výchozí koncentrace monomeru, $[I]_0$...výchozí koncentrace iniciátoru, q ...konverze

Rovnice 2: Vztah pro určení stupně polymerace.

Tato linearita je výsledkem zachování konstantního počtu rostoucích řetězců během polymerace, což vyžaduje následující podmínky:

- 1) Iniciace by měla být dostatečně rychlá, aby došlo k propagaci všech řetězců před zastavením polymerace.
- 2) Absence přenosových reakcí, které zvyšují celkový počet řetězců.

Následující obrázek (Obrázek 2) ilustruje ideální růst číselně střední molekulové hmotnosti s konverzí, stejně jako účinky pomalé iniciace a přenosových reakcí na vývoj molekulové hmotnosti polymeru.



Obrázek 2: Graf závislosti molekulové hmotnosti na konverzi.

Dalším znakem ATRP je nízký index polydisperzity (PDI). Přestože je tento rys velmi žádoucí, není přímo výsledkem řízené polymerace, která vyžaduje pouze absenci terminačních

a přenosových reakcí. Předchozí studie naznačují, že pro získání polymeru s úzkou distribucí molekulových hmotností je třeba splnit následující požadavky:

- 1) Rychlost iniciace je ve srovnání s rychlostí propagace rychlá, což umožňuje současný růst všech polymerních řetězců.
- 2) Výměna mezi různě reaktivními částicemi musí být v porovnání s rychlostí propagace rychlá. Tento stav zajišťuje, že všechny aktivní koncové řetězce jsou stejně citlivé na reakci s monomerem umožňující rovnoměrný růst řetězce.
- 3) Absence terminačních a přenosových reakcí.
- 4) Rychlost depropagace musí být podstatně nižší než propagace. To zaručuje, že polymerace je prakticky nevratná.

Následující rovnice (Rovnice 3) ilustruje, jak index polydisperzity polymeru připraveného pomocí procesu ATRP závisí na koncentraci iniciátoru (R-X), deaktivátoru (D), rychlostních konstantách propagace (k_p) a deaktivace (k_{deact}) a konverzi monomeru (q).^[39]

$$\frac{M_w}{M_n} = 1 + \left(\frac{([RX]_o - [RX]_t)k_p}{k_{deact}[D]} \right) \left(\frac{2}{q} - 1 \right),$$

kde [RX]...koncentrace iniciátoru, k_p ...rychlostní konstanta propagace, k_{deact} ...rychlostní konstanta deaktivace, [D]...deaktivátor, q ...konverze monomeru

Rovnice 3: Závislost indexu polydisperzity na ostatních složkách systému.

Z toho vyplývá, že pro tentýž monomer bude katalyzátor, který deaktivuje rostoucí řetězce rychleji, produkovat polymery s nižšími indexy polydisperzity (menší k_p/k_{deact}). Stejně tak, se index polydisperzity snižuje s rostoucí koncentrací deaktivátoru, i když za cenu pomalejších rychlostí polymerace.^[40a-b]

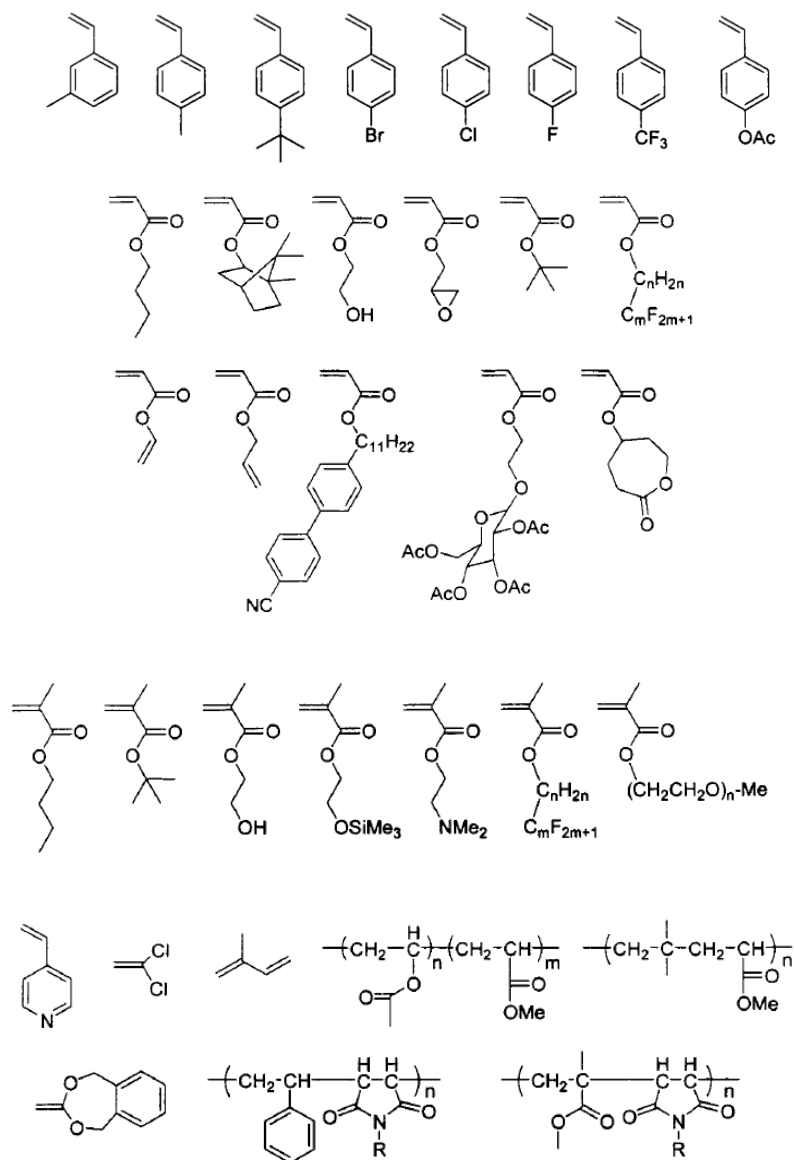
2.1.2. Jednotlivé složky systému

Jakožto vícesložkový systém je proces ATRP složen z monomeru, iniciátoru a katalyzátoru, který je složen z určitého přechodného kovu a vhodného ligandu. Někdy se používají i přísady. Aby byl proces ATRP úspěšný, je taktéž třeba brát v úvahu, jaké použít rozpouštědlo a při jaké teplotě reakce probíhá.^[5]

2.1.2.1. Monomery

Pomocí ATRP byla úspěšně polymerována široká škála monomerů. Mezi typické monomery se řadí styreny, akryláty, methakryláty, methakrylamidy nebo akrylonitrily

(Obrázek 3). Tyto monomery mohou disponovat substituenty stabilizující rostoucí radikály. Důležitým typem monomerů jsou i monomery obsahující různé funkční skupiny, jako například 4-vinylpyridin. Polymery obsahující pyridin jsou použitelné pro širokou škálu aplikací, ať už je to jejich rozpustnost ve vodě nebo slouží jako koordinační činidla pro přechodné kovy. Nevýhodou těchto sloučenin je, že jak 4-vinylpyridin, tak i poly(4-vinylpyridin) se mohou chovat jako koordinační ligandy pro přechodné kovy a mohou „soutěžit“ o vazbu s kovovými katalyzátory v procesu ATRP. ^{[5] [7a-b]}



Obrázek 3: Různé typy monomerů polymerovaných prostřednictvím ATRP.

Každý monomer má svoji unikátní rovnovážnou konstantu přenosu atomu pro jeho aktivní a „dormant“ částice, a to i za předpokladu, že byly použity stejné podmínky a stejný katalyzátor. V případě absence nežádoucích reakcí jiných než terminace nebo disproportionace

určuje velikost rovnovážné konstanty ($K_{eq} = k_{act}/k_{deact}$) rychlost polymerace. Pokud je hodnota rovnovážné konstanty příliš nízká, ATRP neproběhne nebo proběhne velmi pomalu. V opačném případě, kdy je hodnota rovnovážné konstanty příliš vysoká, dochází k nárůstu terminačních reakcí v důsledku vysoké koncentrace radikálů.^[5] To bude doprovázeno velkým množstvím deaktivovaného kovového komplexu s vyšším oxidačním stavem, což posune rovnováhu směrem k „dormant“ částicím a může mít za následek zjevně pomalejší polymeraci.^[9] Každý monomer má svou vlastní vnitřní propagační rychlost. Tím pádem, pro získání specifického monomeru je nutné, aby byla udržována kontrola nad koncentrací rostoucích radikálů a rychlostí radikálové deaktivace. Vzhledem k tomu, že ATRP je katalytickým procesem, celková pozice rovnováhy nezávisí pouze na radikálu (monomeru) či „dormant“ částicích, ale také může být ovlivněna množstvím a reaktivitou přidaného katalyzátoru přechodného kovu.^[5]

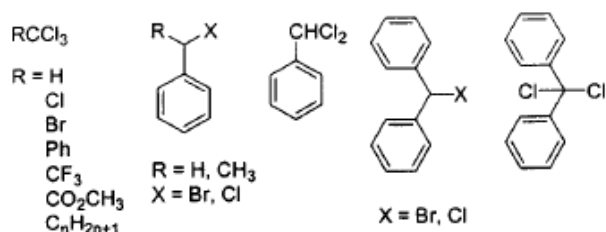
2.1.2.2. Iniciátory

Hlavním úkolem iniciátoru v procesu ATRP je určit počet rostoucích makromolekulárních řetězců a konečnou molekulovou hmotnost polymeru při úplné konverzi monomeru. Je-li iniciace rychlá, přenos a terminace zanedbatelné, počet rostoucích řetězců je pak konstantní a navíc rovný počáteční koncentraci iniciátoru.^[5]

Typicky používanými iniciátory v ATRP jsou alkyl halogenidy (R-X). Nejdůležitějším faktorem je dosažení co nejrychlejší polymerace s ohledem na koncentraci iniciátoru. Pro získání polymerů s dobře definovanou strukturou a s úzkou distribucí molekulových hmotností musí halogenidová skupina X rychle a selektivně migrovat mezi rostoucím řetězcem a komplexem přechodného kovu. Pro dosažení nejlepší kontroly molekulových hmotností se doposud osvědčily zejména alkylchloridy a alkylbromidy.^[5] Alkyljodidy se dobře uplatňují pouze při Cu-katalyzované polymeraci akrylátů nebo Ru a Rh-katalyzované polymeraci styrenu.^[12,13] Naproti tomu, alkylfluoridy se nepoužívají, a to z důvodu příliš silné vazby uhlík-fluor, která jen velmi neochotně podléhá homolytickému štěpení.^[5] Při polymeracích styrenů a akrylátů byly jako iniciátory použity také některé pseudohalogeny, zejména pak thiokyanáty a thiokarbamáty.^[24,25a-b] Je třeba poznamenat, že vazby R-X mohou být štěpeny nejen homolyticky, ale také heterolyticky, což závisí hlavně na struktuře iniciátoru a volbě komplexu přechodného kovu. Například u Cu-katalyzované polymerace p-methoxystyrenu jsou z důvodu heterolytického štěpení vazby C-X v iniciátoru pozorovány vedlejší reakce.^[26a]

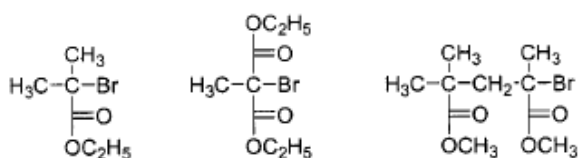
Běžně užívanými alkylhalogenidy v procesu ATRP jsou CHCl_3 a CCl_4 , které byly mezi prvními studovanými iniciátory.^[14,18] Vedle těchto dvou iniciátorů, jsou pro polymerace styrenu

a jeho derivátů díky jejich strukturální podobnosti vhodné benzyl-substituované halogenidy (Obrázek 4). Tyto iniciátory však selhávají při polymeracích více reaktivních monomerů jako je například methylmethakrylát (MMA).^[5]



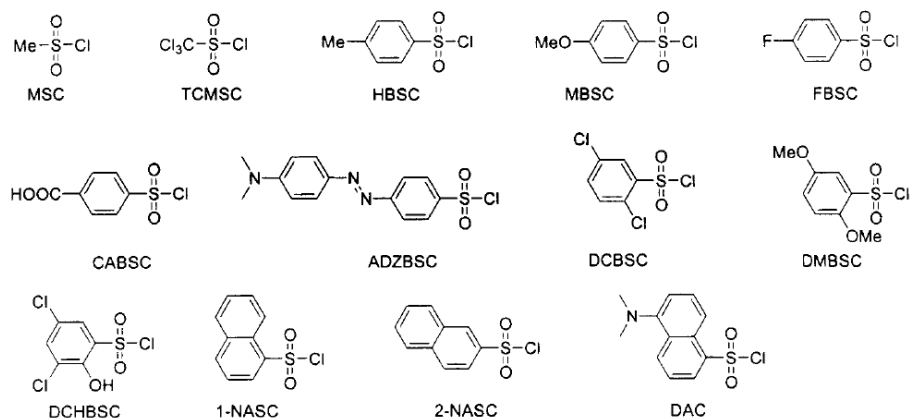
Obrázek 4: Různé typy alkylhalogenidů a benzylhalogenidů používaných v ATRP.

Pro iniciaci polymerace akrylátů v procesu ATRP se využívají různé typy α -halogenesterů, zejména pak alkyl- α -halogenisobutyryáty a alkyl- α -halogenpropionáty (Obrázek 5). Obecně lze říci, že alkyl- α -halogenisobutyryáty iniciují radikály rychleji než odpovídající alkyl- α -halogenpropionáty. To je způsobené lepší stabilizací generovaných radikálů. Je tedy zřejmé, že pokud se pro polymeraci methakrylátů použijí alkyl- α -halogenpropionáty, bude docházet k pomalé iniciaci. Na druhou stranu, alkyl- α -halogenpropionáty jsou dobrými iniciátory pro polymerace akrylátů z důvodu jejich strukturální podobnosti.^[5]



Obrázek 5: Různé typy α -bromoesterů používaných jako iniciátory.

Další významnou skupinou iniciátorů pro proces ATRP jsou sulfonyl chloridy (Obrázek 6), které vykazují vyšší rychlost iniciace než je propagace monomeru.^[27] Rychlostní konstanty iniciace jsou asi o čtyři řády (pro styren a methakryláty) či o tři řády (pro akryláty) vyšší než rychlostní konstanty propagace. Výsledkem jsou dobře řízené polymerace velkého počtu monomerů.^[10c,27] Unikátní vlastnost sulfonyl halogenidů jakožto iniciátorů je, že ačkoli jsou snadno generovány, tak jen velmi pomalu dimerizují a disproportionují. Tím pádem mohou reagovat s monomery a efektivně iniciovat polymeraci.^[28]



Obrázek 6: Různé typy sulfonylchloridů používaných jako iniciátory procesu ATRP.

Jako další iniciátory se mohou použít například α -halogenketony nebo α -halogenitrily.^[5]

2.1.2.3. Katalyzátory

Pravděpodobně nejdůležitější složkou ATRP je katalyzátor, kterým jsou komplexy přechodných kovů. Je to klíčová část ATRP, protože určuje polohu rovnováhy přenosu atomů a dynamiku výměny mezi „dormant“ a aktivními částicemi. Existuje několik předpokladů pro účinný katalyzátor:

- 1) Kovové centrum musí mít alespoň dva snadno přístupné oxidační stavy oddělené jedním elektronem.
- 2) Kovové centrum by mělo mít rozumnou afinitu vůči halogenu.
- 3) Koordinační oblast kovu by měla být při oxidaci snadno expandovatelná pro selektivní navázání (pseudo)halogenu.
- 4) Ligand by měl s kovem vytvořit silný komplex.
- 5) Pozice a dynamika rovnováhy ATRP by měla odpovídat danému systému.

Na rozdíl od konvenční redox-iniciované polymerace, v procesu ATRP by měl katalyzátor ve své oxidované formě rychle deaktivovat rostoucí řetězce za vzniku „dormant“ částic.^[5]

Nejlepšími katalyzátory v procesu ATRP jsou komplexy mědi vzhledem k jejich všestrannosti a ceně. Pomocí Cu-katalyzované polymerace byly úspěšně polymerovány styreny, akryláty, methakryláty, amidy, akrylonitril a další.^[7a-b,29] Vedle komplexů mědi, byly v ATRP hojně studovány také komplexy ruthenia, železa, rhenia nebo rhodia.

Další skupinou katalyzátorů je skupina niklu a palladia, které patří do 10. skupiny periodického systému. Komplexy niklu a palladia byly v organokovové chemii studovány

především jako katalyzátory C-C couplingu. Přestože nikl a palladium mají své stabilní oxidační stavy oddělené dvěma elektrony, byly komplexy niklu a palladia taktéž studovány v procesu ATRP.^[5]

2.1.2.4. Ligandy

Ligandy mohou být ještě důležitější než kovová centra, protože mohou jemně ovlivnit selektivitu a vynutit komplex účastnit se procesu přenosu jednoho elektronu potřebného pro ATRP v porovnání s více preferovaným procesem přenosu dvou elektronů, jako je například oxidativní adice a redukční eliminace nikelnatých či palladnatých komplexů.^[5]

Ligandy slouží k několika účelům. Kromě primární role, což je ovlivnění konstant rovnováhy přenosu atomů, dynamiky a selektivity, řídí rozpustnost v reakčních směsích a zajišťují stabilitu komplexů v odlišných monomerech, rozpouštědlech a za rozdílné teploty. To je zvláště důležité při polymeraci kyselých monomerů a monomerů, které mohou vytvářet silný komplex s přechodnými kovy, což jsou například monomery obsahující pyridinovou, amidovou nebo aminovou skupinu. Při heterogenních polymeracích ve vodě nebo iontových kapalinách, je také velmi důležitým faktorem správná konstrukce ligandu. Rozdělovací koeficienty a jejich závislost na teplotě budou definovat účinnost katalyzátoru. Ligandy mohou také usnadnit odstraňování a recyklaci katalyzátoru. Mohou také umožnit imobilizaci katalyzátoru a také distribuci mezi dvěma fázemi.^[5]

Ligandů použitých v ATRP je celá řada a mezi nejpoužívanější ligandy patří ty, které ve své struktuře obsahují jako donorové atomy dusík, fosfor, kyslík, uhlík nebo jejich kombinaci^[5]

2.1.2.5. Rozpouštědla

ATRP se může provádět buď v monomeru, v roztoku, nebo v heterogenním systému (například emulzi, suspenzi). Pro různé monomery byla použita různá rozpouštědla, jako je benzen, toluen, anisol, difenylether, ethylacetát, aceton, dimethylformamid, ethylenkarbonát, alkohol, voda, oxid uhličitý a mnoho dalších. Někdy je rozpouštědlo nezbytné, zejména pokud je získaný polymer nerozpustný v monomeru (např. polyakrylonitril). Přenos radikálu z řetězce na rozpouštědlo by měl být minimální.^[5] V některých případech může probíhat interakce mezi rozpouštědlem a katalytickým systémem. Proto je při ATRP důležité zvážit typ rozpouštědla. Například v Cu-katalyzovaných polymeracích při použití karboxylové kyseliny nebo fosfinu jako rozpouštědla dochází k znehodnocení katalyzátoru.^[10b] Dále může vlivem rozpouštědla

docházet i k vedlejším reakcím, jako je například eliminace HX z polystyryl halogenidů, což se výrazněji projevuje v polárních rozpouštědlech.^[34]

2.1.2.6. Teplota a doba reakce

Rychlost polymerace v ATRP se zvyšuje se zvýšením teploty díky nárůstu hodnot rychlostní konstanty radikálové propagace a rovnovážné konstanty přenosu atomu. V důsledku vyšší aktivační energie radikálové propagace než radikálové terminace může být pozorováno zvýšení hodnoty poměru k_p/k_t a lepší kontrola reakce.^[5] Avšak, při zvýšených teplotách dochází častěji k vedlejším reakcím.^[30,31] Rozpustnost katalyzátoru se obecně zvyšuje se zvýšenou teplotou, avšak může dojít i k rozkladu katalyzátoru.^[32a-b] Optimální teplota závisí většinou na monomeru, katalyzátoru a cílené molekulové hmotnosti.^[5]

Při vysokých konverzích monomerů se rychlost propagace výrazně snižuje, avšak rychlost jakékoliv vedlejší reakce se nijak významně nemění a jako většina látek jsou monomery na koncentraci nezávislé.^[5] Dlouhé reakční časy vedoucí téměř ke kompletní konverzi monomeru, nemají za následek zvýšení polydisperzity konečného polymeru, ale zapříčiní ztrátu koncových skupin.^[33] Tím pádem, aby byly získány polymery s vysokou funkčností koncových skupin či bylo možné následně syntetizovat blokové polymery, nesmí konverze přesáhnout 95%, aby se zamezilo ztrátám koncových skupin.^[5]

2.1.3. ATRP s Fe

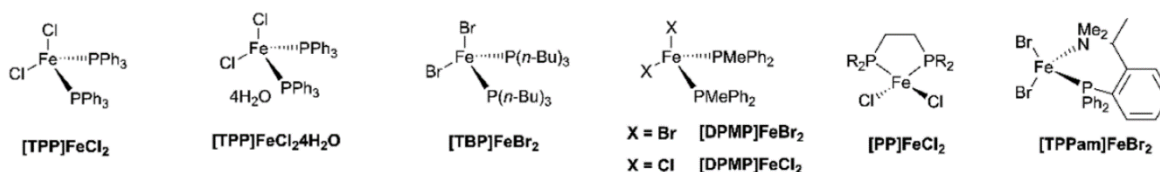
Z hlediska environmentálních aspektů je železo, vzhledem k jeho specifickým a nenahraditelným vlastnostem jedním z nejslibnějších kovových kandidátů pro proces ATRP.^[41] Železo je hojně se vyskytující kov v zemské kůře, má nízkou toxicitu a má také důležitou funkci v živých systémech, kdy působí jako kofaktor pro metaloproteiny.^[46a-d] Nejdůležitější však je, že železo lze snadno získat ve velkém množství za nízkou cenu, což vede k široké škále aplikací železa v anorganické, organické a polymerní chemii.^[47a-e] Další důležitou vlastností železa je, že obsahuje částečně zaplněné d-orbitály, a je tedy schopný přijímat elektrony od ligandu. Elektronové a sterické vlastnosti centrálního železa v jeho komplexech jsou řízeny elektronovou (donor-akceptorová vazba) a strukturální charakteristikou ligandu (objemnost, symetrie a chiralita). Substituce ligandu nebo vytvoření vakantního místa v komplexu železa má za následek mnoho významných chemických reakcí. Aktivita, účinnost a selektivita komplexů železa silně závisí na kombinaci železo-ligand.^[48]

Většina chemie železa zahrnuje atom železa v oxidačním stavu +II ($[\text{Ar}] 3d^6 4s^0$) nebo +III ($[\text{Ar}] 3d^5 4s^0$). Jakožto prvek 8. skupiny, železo nikdy nedosáhne svého maximálního

oxidačního stavu +VIII. Pro železnaté komplexy je výhodné koordinační číslo 6 s oktaedrickým geometrickým uspořádáním. Tyto železnaté komplexy na vzduchu snadno oxidují na železité komplexy schopné koordinovat 3 až 8 ligandů s obdobnou oktaedrickou strukturou. Díky rovnováze mezi železnatými a železitými komplexy je možné pozorovat rovnovážné organické a polymerační reakce. Železo v nízkých oxidačních stavech je pro katalytické procesy nejzajímavější, protože může vytvářet více reaktivní komplexy, avšak železité komplexy mají tu výhodu, že na rozdíl od železnatých nejsou náchylné k oxidaci.^[41]

Aktivita komplexu pro Fe-katalyzovanou ATRP může být vyladěna zavedením elektron-donorních či elektron-akceptorních skupin do struktury ligandu.^[41] Gibson a jeho spolupracovníci^[49] zjistili, že α -diiminové železnaté komplexy s elektron-donorovými substituenty přispěly k vyšším rychlostem a vyšší kontrole při ATRP procesu.^[41] Naproti tomu, analogické sloučeniny s elektron-akceptorními skupinami měly za následek nižší rychlost polymerace.^[41]

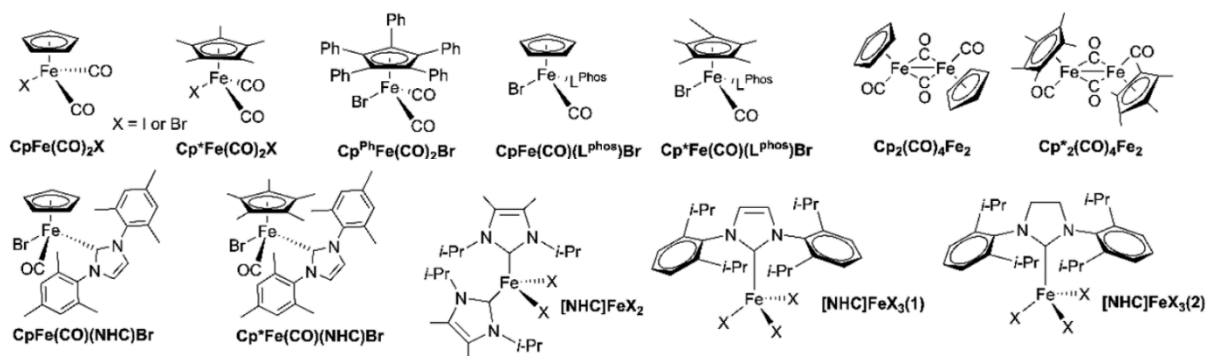
2.1.3.1. Komplexy železa obsahující P-ligandy



Obrázek 7: Komplexy železa obsahující P-ligandy.

Prvním příkladem izolovaného komplexu železa pro Fe-katalyzovanou ATRP methylmethakrylátu byl chlorid bis(trifenylfosfin)železnatý [TPP]FeCl₂.^[50] Vedle [TPP]FeCl₂ byl pro polymeraci butylmethakrylátu použit také jeho tetrahydrát [TPP]FeCl₂.4H₂O, a to společně s chloridem železitým jako deaktivátorem, který zajišťuje lepší kontrolovatelnost polymerace. Pro zvýšení aktivity fosfinových komplexů, byl TPP nahrazen jinými fosfinovými ligandy jako např. tributylfosfin (TBP) nebo difenylmethylfosfin (DPMP).^[52] [TBP]FeBr₂ přispívá k rychlejší a preciznější polymeraci MMA (PDI = 1,2-1,3). Polymerace MMA byla dokonce prováděna i při nízké teplotě (40 °C). Konverze polymerace MMA katalyzované pomocí [DPMP]FeCl₂ dosáhla 91 % za pouhých 13 hodin a rychlost reakce byla větší než u [TPP]FeCl₂. Dalšími železnatými komplexy obsahující P-ligandy, které byly studovány v ATRP, jsou například [PP]FeCl₂ a [TPPam]FeBr₂ (Obrázek 7).

2.1.3.2. Komplexy železa obsahující C-ligandy



Obrázek 8: Komplexy železa obsahující C-ligandy.

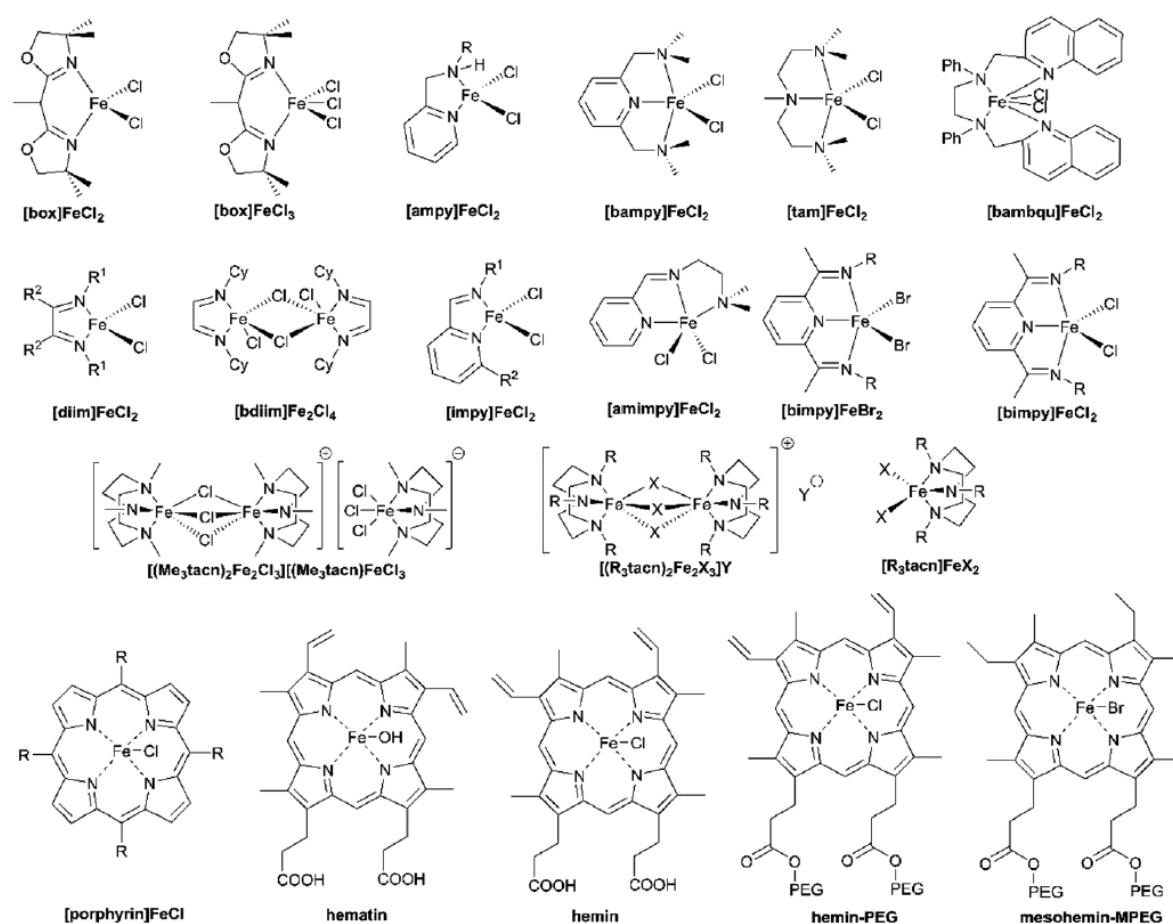
Vybrané železnaté komplexy obsahující C-ligandy používané v ATRP jsou uvedeny na Obrázku 8. V roce 1999 Sawamoto^[53] poprvé publikoval polymeraci styrenu pomocí železnatého komplexu half-metallocenového typu CpFe(CO)₂I jako katalyzátoru. Díky tomuto katalyzátoru bylo dosaženo úzké distribuce molekulových hmotností (PDI = 1,06-1,09). Proces ATRP styrenu byl poté studován v přítomnosti sloučenin hliníku i se sérií dalších half-metallocenových komplexů železa jako jsou například CpFe(CO)₂Br, Cp*Fe(CO)₂I, Cp*Fe(CO)₂Br, Cp₂(CO)₄Fe₂ a Cp*₂(CO)₄Fe₂.^[54a-c] Rychlost polymerace a kontrolovatelnost většinou závisí na struktuře těchto komplexů, což dokazují katalyzátory s elektron-donorovým ligandem (Cp*), které poskytují nižší hodnoty PDI. Cp*Fe(CO)₂I poskytuje z této série komplexů nejužší PDI (1,05-1,09). Dinukleární half-metallocenové komplexy, jmenovitě Cp₂(CO)₄Fe₂ a Cp*₂(CO)₄Fe₂ mohou indukovat rychlejší polymerace dokonce i při absenci sloučenin hliníku. Úspěšného výsledku dosáhly i suspenzní polymerace akrylátů a styrenu ve vodě pomocí komplexů CpFe(CO)₂I, CpFe(CO)₂Br nebo Cp*Fe(CO)₂I.^[55] Pomocí systému CpFe(CO)₂I mohou být v rámci suspenzní polymerace připraveny blokové a různé kopolymery.^[41] Taktéž polymerace vinyl acetátu (VAc) proběhla úspěšně při použití Cp₂(CO)₄Fe₂ jakožto katalyzátoru.^[60] Jako další komplex pro Fe-katalyzovanou ATRP methylmethakrylátu za přítomnosti katalytického množství fosfinu (TPP, TBP, DPMP, dimethylfenyl fosfin (DMPP) nebo tri-*m*-tolylfosfin (T^mTP)), produkující PMMA s očekávanými molekulovými hmotnostmi a úzkými PDI, byl použit Cp^{Ph}Fe(CO)₂Br.^[41]

Karbonylový ligand v CpFe(CO)₂Br může být nahrazen za jakýkoliv jiný ligand a může tak být získána celá řada katalyzátorů obsahující různé typy ligandů v rámci jedné molekuly. Izolované katalyzátory s kombinací karbonyl-fosfin, jmenovitě CpFe(CO)(L^{Phos})Br či Cp*Fe(CO)(L^{Phos})Br (L^{Phos} = TPP, TBP, DPMP, DMPP, T^mTP nebo T^PTP), byly připraveny reakcemi CpFe(CO)₂Br nebo Cp*Fe(CO)₂Br s fosfinem za použití UV záření^[61a-b] a byly shledány aktivními a účinnými katalyzátory pro ATRP methylmethakrylátu, methylakrylátu a

poly(ethylenglykol)methakrylátu (PEGMA). Komplexy $\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{CO})(\text{L}^{\text{Phos}})\text{Br}$ navíc vykazovaly lepší kontrolovatelnost polymerací MA a PEGMA než analogické $\text{CpFe}(\text{CO})(\text{L}^{\text{Phos}})\text{Br}$.

Dalším použitým komplexem pro proces ATRP methylmethakrylátu a methakrylátu, byl half-metalocenový železnatý komplex obsahující místo karbonylové skupiny 1,3-bis(2,4,6-trimethylfenyl)imidazol-2-yliden ($\text{CpFe}(\text{CO})(\text{NHC})\text{Br}$).^[62] Komplex byl jakožto katalyzátor pro proces ATRP velmi efektivní ($\text{PDI} \sim 1,3$) a NHC ligand byl více elektron-donorním ligandem než Cp^* .

2.1.3.3. Komplexy železa obsahující N-ligandy



Obrázek 9: Komplexy železa obsahující N-ligandy.

Komplexy železa stabilizované dusíkatými ligandy jsou asi největší skupinou katalyzátorů používaných v ATRP (Obrázek 9). V roce 2002 Gibson a další^[56] použili α -diiminové komplexy železa ($[\text{diim}]\text{FeCl}_2$) ke zprostředkování ATRP procesu styrenu. Během studie byla izolována série komplexů s odlišnými substituenty na atomech dusíku. Ukázalo se, že katalyzátory s alkylovými substituenty jsou pro proces ATRP styrenu velmi účinné.

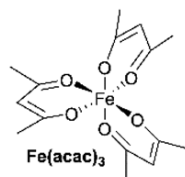
Výsledky těchto testů ukázaly lineární závislost $\ln([M_0]/[M])$ na čase, dobrou shodu experimentálních molekulových hmotností s teoretickými a nízké hodnoty PDI ($< 1,5$). Nicméně pokud byly polymerace styrenu prováděny v přítomnosti katalyzátorů s arylovými substituenty, bylo dosaženo špatné kontroly molekulových hmotností (PDI $> 1,5$). Polymerace MMA za použití $[\text{diim}]\text{FeCl}_2$ s aryl substituenty je méně řízená a poskytuje PMMA s nízkými molekulovými hmotnostmi, což je pravděpodobně zapříčiněno kvůli catalytic chain transfer (CCT).

Pro proces ATRP styrenu a MMA byla Gibsonovou skupinou taktéž syntetizována a aplikována série iminopyridinových ($[\text{impy}]\text{FeCl}_2$) a aminopyridinových ($[\text{ampy}]\text{FeCl}_2$) komplexů železa s různými substituenty na atomu dusíku (n-Pr, Cy, $\text{C}_{12}\text{H}_{23}$ a 2,6-*i*-Pr $_2\text{C}_6\text{H}_3$).^[57] Komplexy $[\text{ampy}]\text{FeCl}_2$ byly pro polymeraci styrenu účinnějšími ATRP katalyzátory než komplexy $[\text{impy}]\text{FeCl}_2$. Komplexy $[\text{impy}]\text{FeCl}_2$ s alkyl substituenty mohou produkovat polystyren s kontrolovanými molekulovými hmotnostmi a relativně nízkými PDI (1,3-1,8). Při polymeracích katalyzovaných $[\text{impy}]\text{FeCl}_2$ s aryl substituenty, docházelo k procesu CCT. Kromě toho, dinukleární struktura 2,6-*i*-Pr $_2\text{C}_6\text{H}_3$ substituovaného komplexu $[\text{impy}]\text{FeCl}_2$ má za následek, že tento komplex je schopen katalyzovat pouze polymeraci styrenu. Mononukleární struktury tohoto komplexu s n-Pr a $\text{C}_{12}\text{H}_{23}$ byly schopny polymerovat styren i MMA.^[41]

Izolované penta-koordinované železnaté komplexy s tridentátními dusíkatými ligandy ($[\text{bimpy}]\text{FeCl}_2$, $[\text{amimpy}]\text{FeCl}_2$, $[\text{bampy}]\text{FeCl}_2$ a $[\text{tam}]\text{FeCl}_2$) byly taktéž zkoumány v procesu ATRP styrenu.^[58] Komplexy s alkylaminovými nebo pyridinovými substituenty byly pro proces ATRP styrenu nejaktivnější, avšak PDI byly široké ($\sim 1,6$). Polymerace styrenu katalyzované těmito penta-koordinovanými železnatými komplexy byly pomalejší, než tomu bylo u $[\text{diim}]\text{FeCl}_2$ komplexů, a to v důsledku nepříznivých sterických interakcí.^[41]

Dalšími používanými železnatými komplexy obsahující N-ligandy mohou být například $[\text{bdim}]\text{Fe}_2\text{Cl}_4$, $[\text{bimpy}]\text{FeBr}_2$, $[\text{box}]\text{FeCl}_2$, $[\text{box}]\text{FeCl}_3$, $[\text{bambqu}]\text{FeCl}_2$, $[\text{R}_3\text{tacn}]\text{FeX}_2$, $[\text{porphyrin}]\text{FeCl}$, hemin, hemin-PEG, mesohemin-MPEG a další (Obrázek 9).^[41]

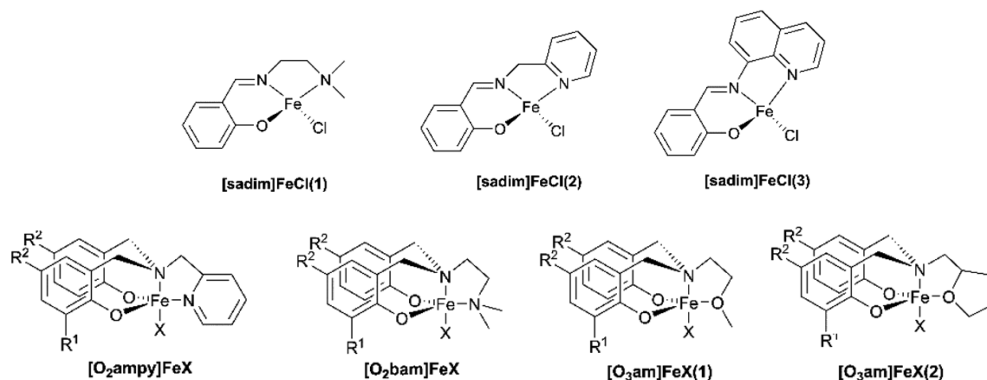
2.1.3.4. Komplexy železa obsahující O-ligandy



Obrázek 10: Komplexy železa obsahující O-ligandy.

Jako zástupce katalyzátoru, ve kterém je atom železa koordinován atomy kyslíku, je v literatuře uveden tris(acetylacetonato)železitý komplex $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (Obrázek 10). Tento komplex byl studován v procesu AGET ATRP (viz. Kapitola 2.2.4.) methylmethakrylátu se širokou škálou ligandů a redukujících činidel. Polymerace byla prováděna dokonce i s velmi malým množstvím katalyzátoru (38 ppm) při zachování řízené polymerace ($\text{PDI} = 1,39$).^[41]

2.1.3.5. Komplexy železa obsahující smíšené ligandy



Obrázek 11: Komplexy železa obsahující smíšené ligandy.

Tridentátní salicylaldiminato-železnaté komplexy ($[\text{sadin}]\text{FeCl}$) byly taktéž shledány jako vysoce aktivní katalyzátory pro proces ATRP styrenu v přítomnosti PEBr , jakožto iniciátoru.^[63] Molekulové hmotnosti se lineárně zvyšovaly s konverzí a odpovídaly teoretickým. Hodnoty indexů polydisperzity byly nízké ($\text{PDI} \sim 1,1$) a klesaly s rostoucí konverzí monomeru. Koordinace atomu dusíku na atom železa má v těchto komplexech velký vliv na snížení oxidačního potenciálu katalyzátoru. Avšak pokud byl jako katalyzátor použit $[\text{sadin}]\text{FeCl}_2$ v kombinaci s AIBN jako iniciátorem pro reverzní ATRP (Kapitola 2.2.2.) styrenu kontrola nad molekulovými hmotnostmi byla velmi špatná ($\text{PDI} \sim 2,0$).^[41]

Shaver publikoval přípravu a katalytickou aktivitu železitých komplexů stabilizovaných tetradentátními ligandy na bázi amin-bis(fenolátu) ($[\text{O}_2\text{ampy}]\text{FeX}$, $[\text{O}_2\text{bam}]\text{FeX}$ a $[\text{O}_3\text{am}]\text{FeX}$) obsahující na aromatickém kruhu různé substituenty (například Cl , Me a $t\text{-Bu}$).^[64a-b] Molekulové hmotnosti polystyrenu a PMMA odpovídaly teoretickým hodnotám a hodnoty PDI byly v přítomnosti chlor-substituovaných ligandů nízké ($\text{PDI} = 1,1 - 1,4$). Avšak komplexy obsahující na aromatickém kruhu alkyl substituenty (např. Me a $t\text{-Bu}$) byly méně účinné ($\text{PDI} = 1,5 - 2,0$ pro polystyren a $\sim 1,5$ pro PMMA).

2.2. Druhy ATRP

2.2.1. Obecná ATRP katalyzovaná železnatými komplexy

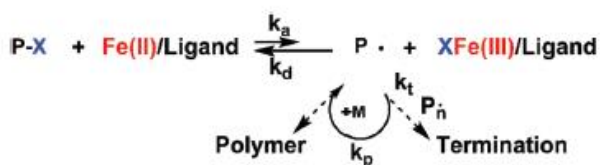


Schéma 2: Mechanismus obecné ATRP katalyzované železnatými komplexy.

ATRP katalyzovaná železnatými komplexy patří mezi nejpoužívanější procesy díky jeho snadnému experimentálnímu uspořádání a snadno přístupným a cenově dostupným katalyzátorům a iniciátorům. Železnatý komplex je složen nejčastěji z FeX_2 a ligandu. Ligand kolem středového kovu může ovlivnit nejen rozpustnost komplexu v organických médiích, ale také reaktivitu redoxní reakce díky nastavení elektrochemického potenciálu kovu.^[42a-b] Mechanismus této metody je stejný s mechanismem popsáním v kapitole 2.1.1.1.

2.2.2. Reverzní ATRP

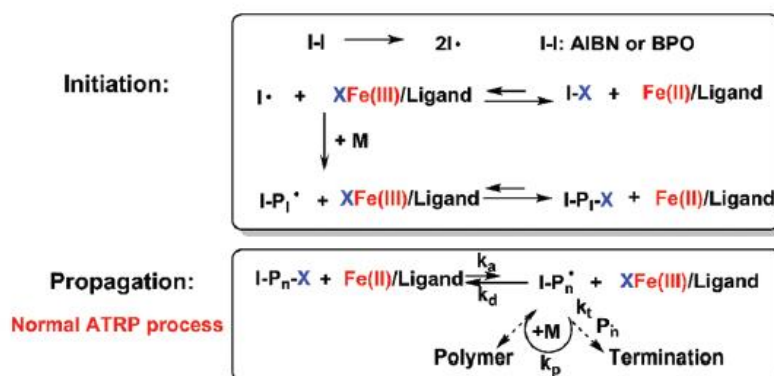


Schéma 3: Mechanismus reverzní ATRP katalyzované železitými komplexy.

Reverzní ATRP patří do skupiny ATRP katalyzované železitými komplexy. Obecná ATRP vykazuje určitá omezení týkající se výroby v průmyslu. Železnaté komplexy se na vzduchu ochotně oxidují na železité, čímž dochází k poklesu koncentrace katalyzátoru. Aby bylo možné ATRP použít v průmyslovém měřítku, bylo by potřeba velkého množství katalyzátoru. Jednou z možností jak zabránit této oxidaci je deoxygenace velkých reaktorů, což je však v průmyslu velmi komplikované. Z tohoto důvodu byla vyvinuta metoda reverzní ATRP, která již na počátku procesu pracuje s železitými komplexy.^[41]

Ve Schématu 3 je znázorněn mechanismus tohoto procesu. Iniciační proces u reverzní ATRP se liší od obecné ATRP tím, že počáteční krok zahrnuje rozklad konvenčního iniciátoru

volných radikálů, jako je azoisobutyronitril (AIBN) nebo benzoylperoxid (BPO). Vzniklé radikály *in situ* transformují železitý komplex na železnatý, který je dále schopen iniciovat polymeraci stejně jako při obecné ATRP. Bohužel, reverzní ATRP lze použít pouze k přípravě homopolymerů a nikoliv pro specifické makromolekulární architektury v důsledku vysoké koncentrace katalyzátoru a nevyhnutelných vedlejších produktů způsobených iniciační reakcí AIBN.^[41]

Dalšími důležitými zástupci skupiny ATRP katalyzované železitémi komplexy jsou například ICAR (Initiators for Continuous Activator Regeneration) ATRP, AGET (Activator Generated by Electron Transfer) ATRP, ARGET (Activator ReGenerated by Electron Transfer) ATRP a SARA (Supplemental Activation Reducing Agent) ATRP.^[41]

2.2.3. ICAR ATRP

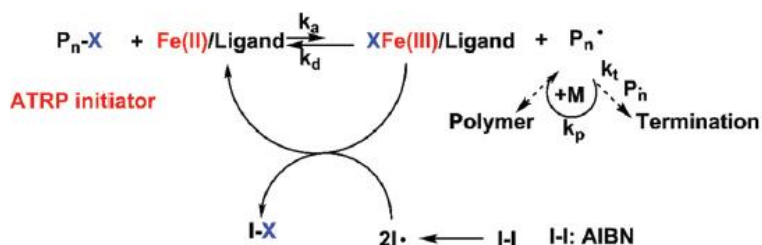


Schéma 4: Mechanismus ICAR ATRP.

V ICAR ATRP jsou radikály pomalu a kontinuálně generovány iniciátorem volných radikálů (AIBN), které během polymerace neustále redukují a regenerují železnatý komplex. Většina polymerních řetězců je oproti reverzní ATRP iniciována z přidaného ATRP iniciátoru (R-X) (Schéma 4).^[43a-h] V ICAR ATRP může být množství katalyzátoru sníženo na velmi nízkou úroveň, což stále vede k dobře definovaným polymerům. Tato metoda poskytuje polymer s příznivou kontrolou, který není možno získat pomocí reverzní ATRP.^[41]

2.2.4. AGET ATRP

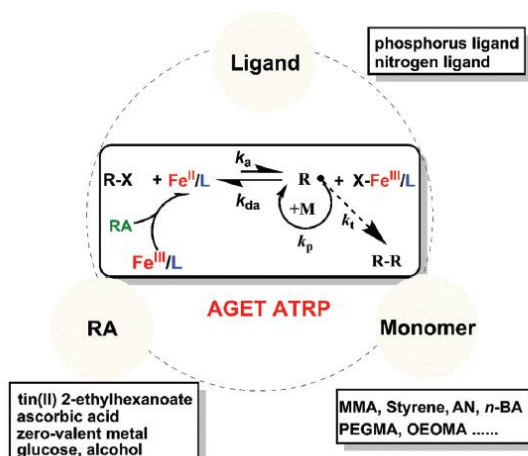


Schéma 5: Mechanismus AGET ATRP

V AGET ATRP vystupuje na začátku katalytického cyklu opět železitý komplex, který je redukován na aktivní železnatý komplex pomocí různých redukčních činidel jako je například ethylhexanoát cínatý, kyselina askorbová, hydrochlorid hydroxylaminu, hydrogensířičitan sodný, elementární kov nebo alkohol (Schéma 5). Díky tomu, může být AGET ATRP prováděna za přítomnosti omezeného množství vzduchu, což umožňuje snadnější přípravu, skladování a přepravu katalyzátorových systémů ATRP. AGET ATRP se proto používá jako silný nástroj pro přesnou syntézu polymerů. V porovnání s reverzní a ICAR ATRP, AGET ATRP může překonat omezení přípravy blokového kopolymeru a jiných makromolekulárních architektur. Toto omezení spočívá v reakci konvenčního iniciátoru volných radikálů s železitým komplexem. Tento radikálový iniciátor může tvořit nové volné radikály, což vede ke vzniku homopolymerních řetězců sestávajících z dalšího monomeru, který konkuruje růstu blokových kopolymerů z makroiniciátoru.^[41]

2.2.5. GAMA ATRP

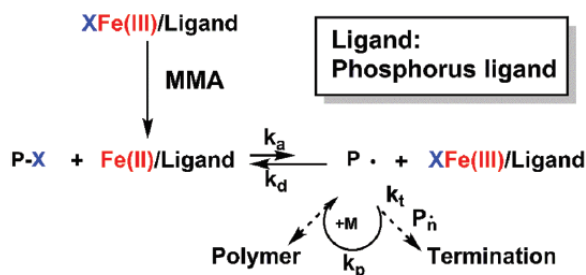


Schéma 6: Mechanismus GAMA ATRP

V roce 2008 byly popsány ATRP katalyzované železitými komplexy obsahující fosfinové ligandy při absenci radikálového iniciátoru nebo redukcčního činidla.^[41] Tato metoda byla nazvána Generation of Activators by Monomer Addition (GAMA ATRP).^[44] Předpokládalo se, že redukcčním činidlem je vlastní monomer (Schéma 6). Později se však ukázalo, že FeX_3 v přítomnosti fosfinového ligandu disproportionuje na Fe^{III} anion a Fe^{III} kation, který interaguje s fosfinovým ligandem za vzniku železnatého komplexu jako aktivního katalyzátoru.^[43]

2.2.6. SARA ATRP

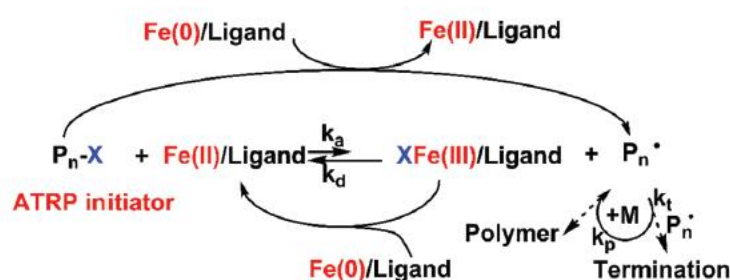


Schéma 7: Mechanismus SARA ATRP

Jak je uvedeno v sekci AGET ATRP, elementární železo může působit jako redukční činidlo. Nicméně Fe^0 může také reagovat s iniciátorem ATRP a iniciovat tak polymeraci.^[45] Fe^0 tak může působit nejen jako redukční činidlo (RA), ale také jako doplňkový aktivátor (SA). Mechanismus ATRP s Fe^0 jako redukčním činidlem je jiný než u jiných redukčních činidel. Obě funkce Fe^0 jsou spojeny v procesu SARA ATRP jak uvádí Schéma 7.^[41]

2.3. ATRP ve farmacii

ATRP je efektivní technika pro design a přípravu multifunkčních, nanostrukturálních materiálů pro širokou škálu aplikací v biologii a medicíně. ATRP umožňuje precizní kontrolu nad makromolekulární strukturou a funkcí, což jsou důležité faktory pro vznikající biomedicínské návrhy. Existují určité výhody přípravy nanomateriálů na bázi polymerů pomocí ATRP procesu zahrnující polymerní biokonjugáty, systémy dávkování léčiv, sesíťované mikrogely a nanogely, diagnostické a zobrazovací platformy, tkáňové techniky hydrogelů a degradující polymery.^[67]

Funkční polymerní materiály jsou esenciální komponenty široké škály biologických a biomedicinálních aplikací zahrnující poskytování léčiv, tkáňové inženýrství a medicínální zobrazování.^[64a-d] Perfektním příkladem polymerů v přírodě jsou proteiny. Skládají se z přesně seřazených aminokyselin s řízeným polymerním složením, chemickými vlastnostmi,

funkčností, molekulovou hmotností a monodisperzní distribucí molekulové hmotnosti. Dlouhodobý cíl v oblasti polymerních věd je přiblížit se přírodnímu uspořádání s cílem syntetizovat polymery s co nejvyšší kontrolou,^[65a-b] kde přesné strojírenství na molekulární úrovni může vést k optimálním makroskopickým vlastnostem.^[67]

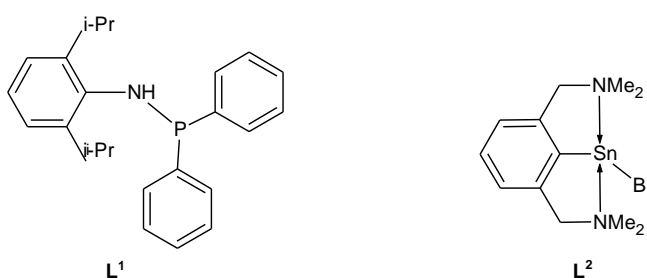
Pokroky v biotechnologii vedly k rostoucímu počtu peptidů, proteinů a protilátek. Hlavními problémy těchto léků jsou krátký plazmatický poločas, nízká stabilita a imunogenita. Polymery mohou zajistit vývoj těchto léků. Navíc, proces ATRP má potenciál stát se majoritní součástí nové vlny vyráběných polymerních konjugátů, které mohou být souhrnně nazvány polymerní léčiva.^[64b] Polymerní léčiva mohou být úzce srovnávána s makromolekulárními léky (proteiny, protilátky, oligonukleotidy) a makromolekulárními proléčivými zahrnující imunokonjugáty.^[64b] ATRP a jiné CRP metody byly prozkoumány jako nástroj pro přípravu polymer-peptid/protein biokonjugátů s přesně řízenými vlastnostmi.^[67]

Špatná rozpustnost hydrofobních léčiv ve vodě a systémová toxicita jsou dva z hlavních limitů terapeutické účinnosti malých molekul konvenčních terapeutických léčiv. Cílené systémy distribuce léků byly široce prozkoumány jako účinné prostředky pro dodávání léčiv do buněk.^[66a-c]

3. Cíle a záměry

Z literární rešerše vyplývá, že komplexy železa jsou vhodnými katalyzátory pro radikálové polymerace s přenosem atomu. Jednou ze studovaných skupin těchto katalyzátorů jsou komplexy železa $\text{CpFe}(\text{CO})_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) obsahující ve své struktuře cyklopentadienylový ligand. V těchto komplexech lze karbonyl velmi snadno substituovat za jiný dvouelektronový ligand, jako jsou např. fosfiny. Tato substituce zlepšuje aktivitu těchto katalyzátorů. Dále z literární rešerše vyplývá, že během těchto polymerací je velký důraz kladen na odstranění katalyzátoru z výsledného polymeru a opětovné použití katalyzátoru. Proto je žádoucí studovat tento typ polymerací v systémech, kde je katalyzátor ukotven na pevný nosič. Cílem této bakalářské práce je syntéza ligandu na bázi aminofosfinu (L^1) a dále možnost substituce CO ligandu ve výchozím komplexu $\text{CpFe}(\text{CO})_2\text{X}$ právě tímto ligandem L^1 . Vzhledem k faktu, že ligand L^1 obsahuje kyselý vodík N-H skupiny, bude v další fázi studována možnost ukotvit železnatý komplex obsahující ligand L^1 na silikagel pomocí vodíkových můstků a vytvořit tak velmi slibný katalyzátor pro heterogenní polymerace.

Z literární rešerše dále vyplývá, že CO ligand může být v komplexech $\text{CpFe}(\text{CO})_2\text{X}$ nahrazen karbenovým ligandem, který má vysokou elektron-donační schopnost. Nicméně doposud nebyly studovány komplexy, které by obsahovaly jako ligandy různé tetryleny, což jsou těžší analoga karbenů. Z tohoto důvodu je dalším cílem této bakalářské práce syntéza N,C,N-chelatovaného cínatého bromidu (L^2), který by měl mít možnost, díky volnému elektronovému páru na atomu cínu, koordinovat atom železa. V další fázi bude studována možnost přípravy $\text{Sn} \rightarrow \text{Fe}$ koordinovaného železnatého komplexu.



Obrázek 12: Navržené ligandy L^1 a L^2

Cíle této bakalářské práce tedy jsou:

- 1) syntéza výchozího železnatého komplexu $\text{CpFe}(\text{CO})_2\text{Br}$,
- 2) syntéza ligandů L^1 a L^2 ,
- 3) použití ligandů L^1 a L^2 pro přípravu odpovídajících komplexů železa.

4. Experimentální část

Všechny operace popsané v experimentální části byly provedeny, pokud není uvedeno jinak, v inertní atmosféře. Jako inertní plyn byl použit argon. Syntézy byly provedeny klasickou technikou Schlenkových baněk s využitím sept a kanyl.

4.1. Použité chemikálie

4.1.1. Rozpouštědla

<i>n</i> -Hexan:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Toluen:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Dichlormethan (CH ₂ Cl ₂)	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Chloroform (CHCl ₃)	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice
Diethylether (Et ₂ O):	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Tetrahydrofuran (THF)	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Chloroform-d ₁ (CDCl ₃)	Sigma-Aldrich, 99,8 %
Benzen-d ₆ (C ₆ D ₆)	Sigma-Aldrich, 99,8 %

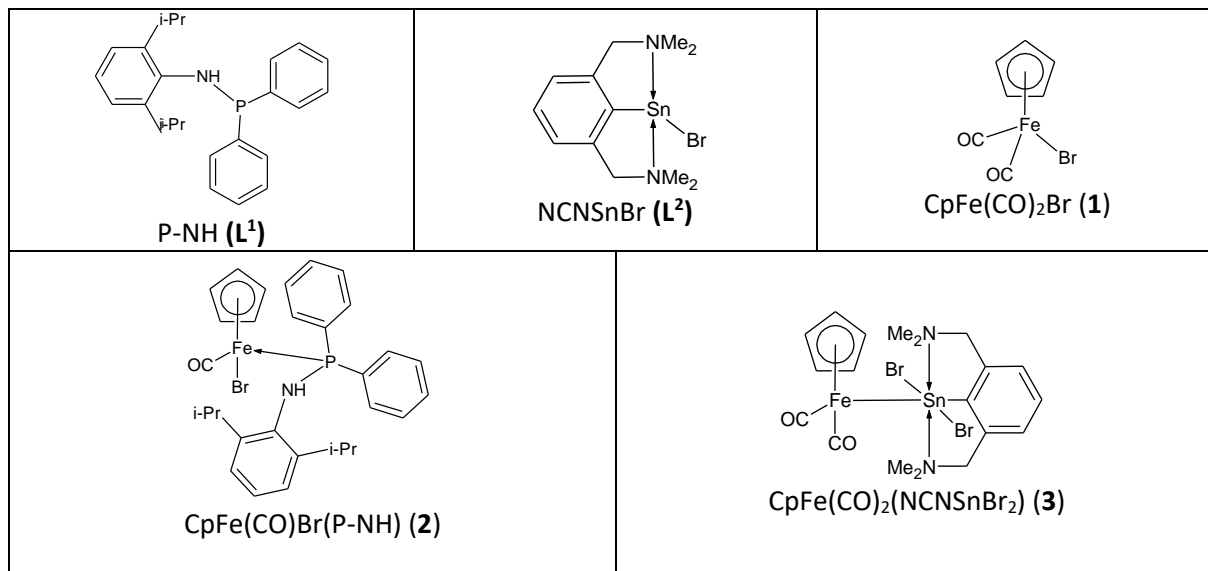
4.1.2. Výchozí sloučeniny

Brom	Sigma-Aldrich
[CpFe(CO) ₂] ₂	Sigma-Aldrich, 99%
<i>n</i> -Butyllithium (<i>n</i> -BuLi):	1,6M roztok v hexanu, Sigma-Aldrich
Ph ₂ PCl	Sigma-Aldrich, 96%
2,6-diisopropylanilin	Sigma-Aldrich, 90%
SnBr ₂	Sigma-Aldrich
1,3-bis(N,N-dimethylaminomethyl)benzen	ze zásob katedry

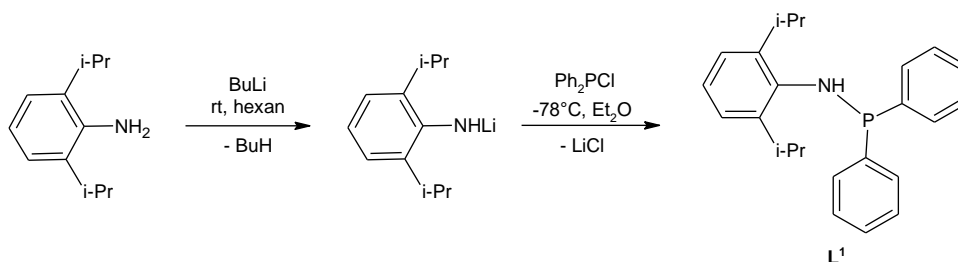
4.2. Připravené sloučeniny

V rámci této bakalářské práce byly připraveny následující sloučeniny:

Tabulka 1 – Připravené sloučeniny



4.2.1. Příprava sloučeniny L¹



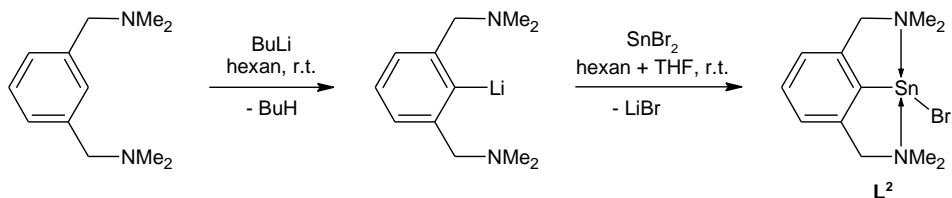
Pracovní postup:

Roztok BuLi (5,3 ml; 1,6 M) v hexanu byl přidán do roztoku 2,6-diisopropylanilinu (1,5 g; 8,46 mmol) v hexanu (20 ml) za laboratorní teploty. Okamžitě po přidavku se vytvořila bílá sraženina 2,6-diisopropylanilidu lithného a reakční směs byla míchána 30 minut. Po této době byla sraženina izolována, vysušena a rozpuštěna v Et₂O (30 ml). Do Et₂O roztoku 2,6-diisopropylanilidu lithného byl po kapkách a při teplotě -78 °C přidán Ph₂PCl (1,55 ml; 8,46 mmol). Reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a byla míchána 24 h. Po této době byla všechna rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku a odparek byl extrahován hexanem (30 ml). Po odfiltrování nerozpustného materiálu byl hexanový roztok zahuštěn. Při teplotě -20 °C byl z tohoto roztoku získán bezbarvý krystalický materiál charakterizovaný ¹H a ³¹P NMR spektroskopii jako **L¹**. Celkem bylo získáno 2,23 g (73 %) sloučeniny **L¹**.

Charakterizace:

Experimentální data se shodují s těmi publikovanými v literatuře.^[68]

4.2.2. Příprava sloučeniny L²



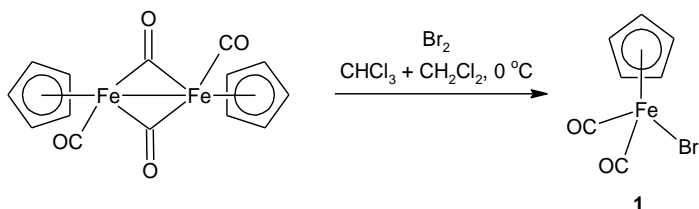
Pracovní postup:

Roztok BuLi (3,4 ml; 1,6 M) v hexanu byl přidán do roztoku 1,3-bis(N,N-dimethylaminomethyl)benzenu (1,04 g; 5,44 mmol) v hexanu (20 ml) za laboratorní teploty. Reakční směs se nechala míchat 24 hodin. Po této době byla reakční směs po kapkách a za laboratorní teploty přidána do roztoku SnBr₂ (1,52 g; 5,44 mmol) v THF (20 ml). Reakční směs byla míchána 24 hodin a následně byla všechna rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku a odparek extrahován toluenem (30 ml). Po odfiltrování nerozpustného materiálu byl toluen odpařen a zbytek promyt malým množstvím hexanu (5 ml). Bylo získáno 0,71 g (68 %) bílého práškovitého materiálu charakterizovaného ¹H a ¹¹⁹Sn NMR spektroskopii jako L².

Charakterizace:

M = 389,91 g/mol. b.t. = 185-187 °C. Elementární analýza: naměřeno/vypočteno [hm. %]: C 36,7/36,9; H 4,8/4,9. ¹H NMR (C₆D₆, 500,13 MHz): δ (ppm) 2,15 (s, 12H, CH₃), 3,35 (s, 4H, CH₂N), 6,92 (d, 2H, Ar-H, ³J(¹H, ¹H) = 7,4 Hz), 7,13 (t, 1H, Ar-H, ³J(¹H, ¹H) = 7,4 Hz). ¹¹⁹Sn NMR (C₆D₆, 186,49 MHz): δ (ppm) 179,8.

4.2.3. Příprava sloučeniny 1



Pracovní postup:

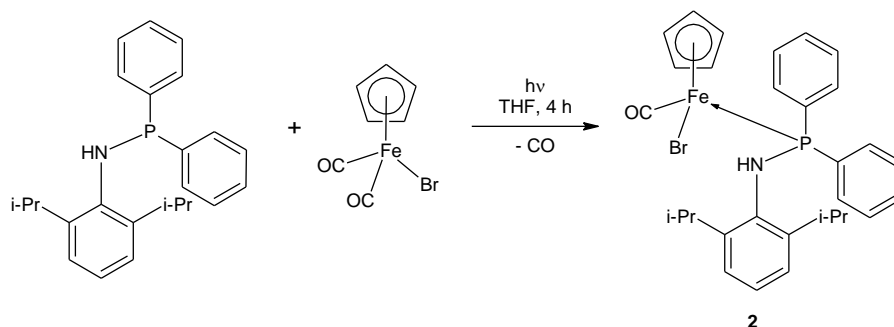
Do roztoku [CpFe(CO)₂]₂ (2,00 g; 5,65 mmol) v chloroformu (40 ml) a dichlormethanu (20 ml) byl po kapkách a při 0 °C přidán během 20 minut roztok bromu (0,334 ml; 6,51 mmol) v chloroformu (20 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 3 hodiny. Poté byla reakční směs promyta roztokem Na₂S₂O₃, organická fáze byla oddělena a promyta vodou. Organická

fáze byla vysušena pomocí síranu hořečnatého, všechna rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a byla získána oranžová krystalická látka charakterizovaná pomocí ^1H NMR spektroskopie jako sloučenina **1**. Celkem bylo získáno 0,66 g (63 %) sloučeniny **1**.

Charakterizace:

Experimentální data se shodují s těmi publikovanými v literatuře.^[69]

4.2.4. Příprava sloučeniny **2**



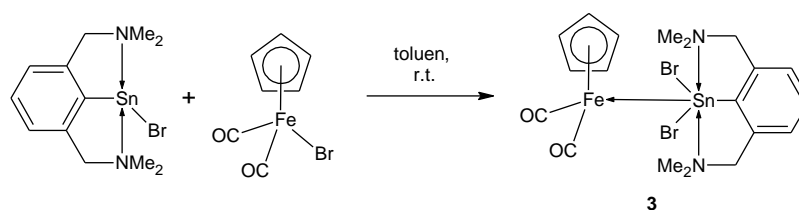
Pracovní postup:

Ligand **L**¹ (0,91 g; 2,50 mmol) společně se sloučeninou **1** (0,65 g; 2,50 mmol) byl rozpuštěn v THF (250 ml) a reakční směs byla převedena do UV-reaktoru, kde byla za laboratorní teploty ozařována 2 h. Během této doby byl pozorován vývin CO. Poté, byla všechna rozpouštědla odpařena, odparek extrahován toluenem (30 ml) a po filtraci nerozpustného materiálu byl toluen odpařen. Surový produkt byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 a krystalizací bylo z tohoto roztoku při teplotě $-20\text{ }^\circ\text{C}$ získáno 0,63 g (70 %) zeleného krystalického materiálu charakterizovaného ^1H a ^{31}P NMR spektroskopii a také rentgenovou difrakční analýzou na monokrystalickém materiálu jako sloučenina **2**.

Charakterizace:

$M = 590,31\text{ g/mol}$. b.t. = $153\text{-}155\text{ }^\circ\text{C}$. Elementární analýza: naměřeno/vypočteno [hm. %]: C 61,1/61,0; H 5,7/5,6. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,13 MHz): δ (ppm) 0,71 (bs, 12H, $\text{CH}_3(i\text{Pr})$), 3,11 (bs, 2H, $\text{CH}(i\text{Pr})$), 4,32 (bs, 5H, Cp-H), 4,67 (bs, 1H, N-H), 6,87 (bs, 2H, Ar-H), 7,08-7,45 (m, 8H, Ar-H), 7,85 (bs, 3H, Ar-H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 202,40 MHz): δ (ppm) 103,0.

4.2.5. Příprava sloučeniny 3



Pracovní postup:

Sloučenina **L**² (0,5 g; 1,28 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (20 ml) a k tomuto roztoku byl po kapkách a za laboratorní teploty přidán roztok sloučeniny **1** (0,33 g; 1,28 mmol) v toluenu (10 ml). Okamžitě po přidavku se vytvořila žlutá sraženina, která byla odfiltrována a vysušena. Tento pevný podíl byl extrahován CH₂Cl₂. Po odfiltrování nerozpustného materiálu byl CH₂Cl₂ roztok zahuštěn a ponechán krystalizovat za laboratorní teploty. Krystalizací bylo získáno 0,32 g (71 %) žlutého krystalického materiálu charakterizovaného ¹H a ¹¹⁹Sn NMR spektroskopii, a také rentgenovou difrakční analýzou na monokrystalickém materiálu jako sloučenina **3**.

Charakterizace:

M = 646,77 g/mol. b.t. = 205-207 °C. Elementární analýza: naměřeno/vypočteno [hm. %]: C 35,2/35,3; H 3,6/3,7. ¹H NMR (CDCl₃, 500,13 MHz): δ (ppm) 2,76 (bs, 12H, CH₃), 4,07 (bs, 4H, CH₂N), 5,47 (bs, 5H, Cp-H), 7,17 (bs, 2H, Ar-H), 7,28 (bs, 1H, Ar-H). ¹¹⁹Sn NMR (C₆D₆, 186,49 MHz): δ (ppm) 27,4.

5. Závěr

V rámci této bakalářské práce byla vypracována literární rešerše zaměřující se na využití komplexů železa v radikálových polymeracích s přenosem atomu (ATRP). Z literatury je zřejmé, že tyto komplexy železa jsou vhodnými katalyzátory pro tento typ polymerace. Ve srovnání s komplexy mědi se ukázaly komplexy železa jako ekonomičtější a méně toxická alternativa. Pomocí této metody lze připravit polymerní materiály s předem definovanou strukturou a vlastnostmi. Dále bylo popsáno, že díky svým aspektům může být radikálová polymerace s přenosem atomu úspěšně zavedena do přípravy medicínálních materiálů, kdy může být s výhodou využito nízké toxicity železa.

V rámci experimentální části byly připraveny dva rozdílné ligandy. Jeden na bázi aminofosfinu (L^1) a druhý na bázi N,C,N-chelatovaného cínatého bromidu (L^2). Tyto ligandy byly použity pro reakci s výchozím komplexem $\text{CpFe}(\text{CO})_2\text{Br}$ (**1**). Ligand L^1 je schopen nahradit v komplexu $\text{CpFe}(\text{CO})_2\text{Br}$ (**1**) jednu karbonylovou skupinu a vytvořit tak komplex $\text{CpFe}(\text{CO})(L^1)\text{Br}$ (**2**). Ligand L^1 se tedy chová jako standardní dvouelektronový ligand. Naproti tomu, pokus o přípravu analogického komplexu obsahujícího ligand L^2 nebyl úspěšný. U tohoto ligandu L^2 byla místo substituční reakce pozorována inserce do vazby železo-brom a byl získán komplex $\text{CpFe}(\text{CO})_2(L^2)\text{Br}$. Tyto komplexy budou dále využity jako katalyzátory v ATRP procesu.

6. Literatura

1. a) M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **1995**, *2*, 1721-1723; b) J.S. Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5614-5615.
2. a) D. Mecerreyes, R. Jerome, P. Dubois, *Adv. Polym. Sci.*, **1999**, *147*, 1-59; b) N. Hadjichristidis, M. Pistikalis, S. Pispas, H. Iatrou, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3747-3792.
3. M. Pistikalis, S. Pispas, J.W. Mays, N. Hadjichristidis, *Adv. Polym. Sci.*, **1998**, *135* 1-137.
4. M. Y. Khan, J. Zhou, X. Chen, A. Khan, H. Mudassir, Z. Xue, S. W. Lee, S. K. Noh, *Polymer*, **2016**, *90*, 309-316.
5. K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921-2990.
6. H. J. Fischer, *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1999**, *37*, 1885.
7. a) T. E. Patten, K. Matyjaszewski, *Adv. Mater.*, **1998**, *10*, 901; b) K. Matyjaszewski, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3095.
8. a) C.Y. Pan, X.D. Lou, *Macromol. Chem. Phys.*, **2000**, *201*, 1115; b) X.P. Chen, A. B. Padias, H. K. Hall Jr., *Macromolecules*, **2001**, *34*, 3514.
9. J. Queffelec, S. G. Gaynor, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 8629.
10. a) K. Matyjaszewski, J. S. Wang, *WO Pat. 9630421, U.S. Pat. 5, 763, 548*; b) J.-S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7901; c) V. Percec, B. Barboiu, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7970; d) K. Matyjaszewski, T. E. Patten, J. J. Xia, *Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 674.
11. K. Matyjaszewski, M. Wei, J. Xia, N. E. McDermott, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 8161.
12. Y. Kotani, M. Kamigaito; M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 6746.
13. Y. Kotani, M. Kamigaito; M. Sawamoto, *Macromolecules*, **1999**, *33*, 2420.
14. J. S. Wang, K. J. Matyjaszewski, *Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5614.
15. K. Davis, H.-j. Paik, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1999**, *32*, 1767.
16. F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 538.
17. M. Teodorescu, S. G. Gaynor, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 2335.

18. M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721.
19. a) T. Grimaud, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 2216; b) D. M. Haddleton, C. B. Jasieczek, M. J. Hannon, A. J. Shooter, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 2190.
20. a) C. Granel, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssie', *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8576; b) H. Uegaki, Y. Kotani, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 6756; c) G. Moineau, M. Minet, P. Dubois, P. Teyssie', T. Senninger, R. Jérôme, *Macromolecules*, **1999**, *32*, 27.
21. a) T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 4507; b) J. Louie, R. Grubbs, *H. Chem. Commun.*, **2000**, 1479.
22. P. Lecomte, I. Drapier, P. Dubois, P. Teyssie', R. Jérôme, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 7631.
23. G. Moineau, C. Granel, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssie', *Macromolecules*, **1998**, *31*, 542.
24. K. Davis, J. O'Malley, H.-j. Paik, K. Matyjaszewski, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, **1997**, *38* (1), 687.
25. a) M. Nishimura, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, **1999**, *40* (2), 470; b) N. K. Singha, B. Klumperman, *Macromol. Rapid Commun.*, **2000**, *21*, 1116.
26. a) J. Qiu, K. Matyjaszewski, *Acta Polym.*, **1997**, *48*, 169; b) J. Qiu, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 5643.
27. V. Percec, B. Barboiu, H.-J. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 305.
28. V. Percec, B. Barboiu, T. K. Bera, M. van der Sluis, R. B. Grubbs, J. M. J. Frechet, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2000**, *38*, 4776.
29. T. E. Patten, K. Matyjaszewski, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 895.
30. K. Matyjaszewski, K. Davis, T. Patten, M. Wei, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15321.
31. K. Matyjaszewski, *Macromol. Symp.*, **1998**, *134*, 105.

32. a) V. Percec, B. Barboiu, A. Neumann, Ronda, *Macromolecules*, **1996**, 29, 3665; b) H. Uegaki, Y. Kotani, M. Kamigato, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **1997**, 30, 2249.
33. K. Matyjaszewski, *ACS Symp. Ser.*, **2000**, 768, 2.
34. a) K. Matyjaszewski, *ACS Symp. Ser.*, **1998**, 685, 2; b) A. E. Acar, M. B. Yagci, Mathias, L. J. Mathias, *Macromolecules*, **2000**, 33, 7700.
35. J.-L. Wang, T. Grimaud, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1997**, 30, 6507.
36. A. T. Levy, M. M. Olmstead, T. E. Patten, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1628.
37. D. A. Shipp, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2000**, 33, 1553-1559.
38. W. Tang, N.V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 1598-1604.
39. K. Matyjaszewski, *Macromol. Symp.*, **1996**, 111, 47-61.
40. a) K. Matyjaszewski, M. Wei, J. Xia, S. G. Gaynor, *Macromol. Chem. Phys.*, **1998**, 199, 2289-2292; b) H. Zhang, B. Klumperman, W. Ming, H. Fischer, R. van der Linde, *Macromolecules*, **2001**, 34, 6169-6173.
41. Z. Xue, D. He, X. Xie, *Polym. Chem.*, **2015**, 6, 1660.
42. a) M. Kamigaito, T. Ando, M. Sawamoto, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3689; b) K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2921.
43. a) Y. Wang, Y. Zhang, B. Parker, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2011**, 44, 4022; b) S. Okada, S. Park, K. Matyjaszewski, *ACS Macro Lett.*, **2014**, 3, 944; c) G. Zhu, L. Zhang, Z. Zhang, J. Zhu, Y. Tu, Z. Cheng, X. Zhu, *Macromolecules*, **2011**, 44, 3233; d) L. Zhang, J. Miao, Z. Cheng, X. Zhu, *Macromol. Rapid Commun.*, **2010**, 31, 275; e) K. Mukumoto, Y. Wang, K. Matyjaszewski, *ACS Macro Lett.*, **2012**, 1, 599; f) G. Wang, M. Lu, Y. Liu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, 126, 381; g) Q.-L. Zhao, E.-H. Liu, G.-X. Wang, Z.-H. Hou, X.-H. Zhan, L.-c. Liu, H. Wu, *J. Polym. Res.*, **2014**, 21, 1; h) G.-X. Wang, M. Lu, Z.-H. Hou, Y. Gao, L.-C. Liu, H. Wu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2014**, 131, 40135.
44. D. He, Z. Xue, M. Y. Khan, S. K. Noh, W. S. Lyoo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2010**, 48, 144.
45. Y. Zhang, Y. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2011**, 44, 683.

46. a) M. R. Gunner, E. Alexov, E. Torres, S. Lipovaca, *J. Biol., Inorg. Chem.*, **1997**, *2*, 126; b) R. R. Mendel, A. G. Smith, A. Marquet, M. J. Warren, *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, *24*, 963; c) M. Knipp, J. J. Taing, C. He, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *105*, 1405–1412; d) J. Griese, V. Srinivas, M. Högbom, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2014**, *19*, 759.
47. a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6217; b) E. B. Bauer, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, 1341; c) E. Y. X. Chen, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5157; d) A. Kanazawa, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Chem. Lett.*, **2010**, *39*, 1232; e) R. Poli, L. E. N. Allan, M. P. Shaver, *Prog. Polym. Sci.*, **2014**, *39*, 1827.
48. B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.
49. M. P. Shaver, L. E. N. Allan, V. C. Gibson, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4725.
50. T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 4507.
51. K. Ibrahim, B. Löfgren, J. Seppälä, *Eur. Polym. J.*, **2003**, *39*, 939.
52. C. Uchiike, T. Terashima, M. Ouchi, T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 8658.
53. Y. Kotani, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **1999**, *32*, 6877.
54. a) Y. Kotani, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 3543; b) Y. Kotani, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 6746; c) I. Onishi, K.-Y. Baek, Y. Kotani, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2002**, *40*, 2033.
55. Y. Fuji, T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2002**, *35*, 2949.
56. V. C. Gibson, R. K. O'Reilly, W. Reed, D. F. Wass, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Commun.*, **2002**, 1850.
57. V. C. Gibson, R. K. O'Reilly, D. F. Wass, A. J. P. White, D. J. Williams, *Dalton Trans.*, **2003**, 2824.
58. R. K. O'Reilly, V. C. Gibson, A. J. P. White, D. J. Williams, *Polyhedron*, **2004**, *23*, 2921.
59. Z. Xue, J.-C. Daran, Y. Champouret, R. Poli, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 11543.
60. M. Wakioka, K.-Y. Baek, T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2001**, *35*, 330.
61. a) M. Ishio, T. Terashima, M. Ouchi, M. Sawamoto, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 920; b) M. Ishio, T. Terashima, M. Ouchi, M. Sawamoto, *Polym. J.*, **2010**, *42*, 17.
62. R. K. O'Reilly, V. C. Gibson, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8450.

63. a) L. E. N. Allan, J. P. MacDonald, A. M. Reckling, C. M. Kozak, M. P. Shaver, *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, *33*, 414; b) L. E. N. Allan, J. P. MacDonald, G. S. Nichol, M. P. Shaver, *Macromolecules*, **2014**, *47*, 1249.
64. a) R. Langer, JP. Vacanti, *Science*, **1993**, *260*, 920-926; b) R. Duncan, *Nat Rev Drug Discov*, **2003**, *2*, 347-360; c) R. Langer, DA. Tirrell, *Nature*, **2004**, *305*, 487-492; d) DG. Anderson, JA. Burdick, R. Langer, *Science*, **2004**, *305*, 1923-1924.
65. a) K. Matyjaszewski, Y. Gnaou, L. Leibler, *Weinheim: Wiley-VCH*, **2007**, 2982; b) JF. Lutz, N. Badi, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3383-3390.
66. a) J. Nicolas, G. Mantovani, DM. Haddleton, *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, *28*, 1083-1111; b) J. Lutz, H. Borner, *Prog. Polym. Sci.*, **2008**, *33*, 1-39; c) AK. Shakya, H. Sami, A. Srivastava, A. Kumar, *Prog. Polym. Sci.*, **2010**, *35*, 459-486.
67. D.J. Seigwart, J.K. Oh, K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, **2012**, *37*, 18-37.
68. M. Aydemir, A. Baysal, N. Guerbuez, I. Oezdemir, B. Guernguem, S. Oezkar, N. Caylak, L.T. Yildirim, *Applied Organometallic Chemistry*, **2010**, *24*, 17-24.
69. X. Jiang, L. Chen, X. Wang, L. Long, Z. Xiao, X. Liu, *Chemistry – A European Journal*, **2015**, *21*, 13065-13072.