

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

FACOLTA' DI CHIMICA INDUSTRIALE

Dipartimento di Chimica Industriale e dei Materiali

Corso di Laurea Magistrale

Chimica Industriale

Classe LM - 71 – Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Sintesi e caratterizzazione di copolimeri a
blocchi derivanti da acido lattico**

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

Presentata da:

MIRKO RIGHI

Relatore:

Prof. **DANIELE CARETTI**

Sessione III

Anno Accademico 2010-2011

SOMMARIO

Introduzione	1
1. Copolimeri	3
2. Copolimeri LA/TMC e LA/PDO	7
3. Polimerizzazione ad apertura di anello (<i>Ring opening polymerization, ROP</i>).....	11
4. Polimeri a memoria di forma	14
4.1. Ciclo di vita di un SMP e sua durata.....	18
4.2. Classificazione	19
4.3. Applicazioni SMP.....	20
4.4. Biodegradabilità.....	22
Scopo dell'elaborato.....	23
5. Scopo del lavoro.....	25
Risultati e discussione	27
6. Copolimeri TMC-LA.....	29
6.1. Sintesi di copolimeri TMC-dl-lattide utilizzando come catalizzatore zirconio (IV) acetilacetato.....	32
6.1.1. Polimerizzazione in massa a 110°C, poli(TMC-DL-LA)1.....	33
6.1.2. Polimerizzazione in soluzione di THF a 60°C, poli(TMC-DL-LA)2	35
6.2. Sintesi di copolimeri TMC-DL-Lattide utilizzando come catalizzatore stagno (II) ottanoato	37
6.2.1. Polimerizzazione in soluzione di p-xilene a 140°C	37
7. Copolimeri PDO-LA	45
7.1. Sintesi di copolimeri PDO-DL-Lattide utilizzando come catalizzatore zirconio acetilacetato	45

7.1.1. Polimerizzazione in soluzione di THF a 60°C, poli(PDO-DL-LA)1	46
7.1.2. Polimerizzazione in soluzione di DMF a 60°C, poli(PDO-DL-LA)2	47
7.2. Sintesi di copolimeri PDO-DL-Lattide utilizzando come catalizzatore stagno ottanoato	49
7.2.1. Polimerizzazione in soluzione di toluene a 100°C ^[28] poli(PDO-b-DL-LA)3	49
Conclusioni	53
8. Conclusioni	55
Parte sperimentale	59
9. caratterizzazione dei prodotti	61
10. Solventi e reagenti	62
11. Sintesi 1,3-dioxan-2-one (Trimetilencarbonato, TMC)	64
12. Sintesi 1,4-dioxan-2-one (p-dioxanone, PDO)	66
13. Sintesi del copolimero statistico poli(TMC-dl-LA)1 in massa utilizzando Zr(AcAc) ₄ come catalizzatore	68
14. Sintesi del copolimero statistico poli(TMC-dl-LA)2 in soluzione di THF utilizzando Zr(AcAc) ₄ come catalizzatore	69
15. Sintesi dei copolimeri a blocchi poli(TMC-b-dl-LA)4-10 in soluzione di p-xilene utilizzando come catalizzatore Sn(Oct) ₂	70
16. Sintesi del copolimero statistico poli(PDO-dl-LA)1 in soluzione di THF usando come catalizzatore Zr(AcAc) ₄	72
17. Sintesi del copolimero statistico poli(PDO-dl-LA)2 in soluzione di DMF usando come catalizzatore Zr(AcAc) ₄	73
18. Sintesi del copolimero a blocchi poli(PDO-dl-LA)3 in soluzione di toluene a 100°C con catalizzatore Sn(Oct) ₂	74
Bibliografia	75

INTRODUZIONE

1. COPOLIMERI

I copolimeri sono catene macromolecolari formate dall'incorporazione di due o più monomeri.

La natura dei monomeri, la loro distribuzione nelle macromolecole e la composizione nelle due unità monomeriche sono strettamente connesse alle proprietà fisiche del copolimero che presenta proprietà intermedie rispetto a quelle dei polimeri derivanti dai monomeri che lo costituiscono.

In base all'organizzazione dei monomeri possiamo ottenere le seguenti situazioni:

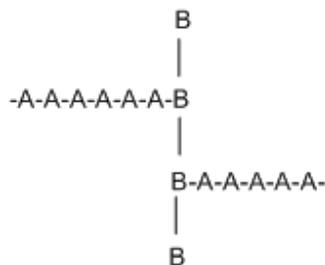
- ✓ COPOLIMERI STATISTICI (o random), in cui i due monomeri si dispongono casualmente, senza un ordine preciso;



- ✓ COPOLIMERI ALTERNATI, in cui i due monomeri si dispongono in maniera alternata;



- ✓ COPOLIMERI AGGRAFFATI (o ad innesto), in cui la catena principale costituita dallo stesso tipo di unità monomeriche è innestata da catene laterali di diversa lunghezza del secondo monomero;



- ✓ COPOLIMERI A BLOCCHI, in cui una catena più o meno lunga dello stesso monomero è unita ad un'estremità ad un catena dell'altro monomero.



Prendendo in considerazione un copolimero formato da due monomeri A e B, lo stadio di propagazione nella reazione di copolimerizzazione a catena dei due monomeri, è descritto dalle seguenti quattro reazioni dove si notano catene in accrescimento con lo stesso gruppo terminale dello stadio precedente (caratterizzate dalle costanti cinetiche k_{11} e k_{22}) oppure catene di accrescimento con un diverso monomero rispetto allo stadio precedente (costanti cinetiche k_{12} e k_{21}).

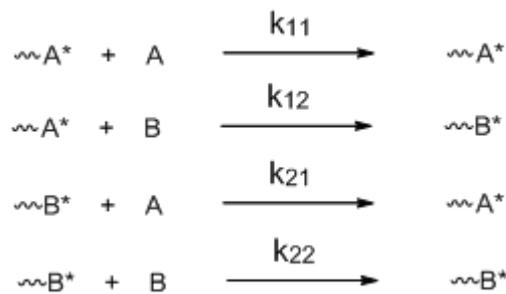


Figura 1.1. Reazioni di propagazione a catena di copolimeri formati dai monomeri A e B

La tendenza della catena di accrescimento di un certo tipo di monomero di sommarsi con il monomero corrispondente alla sua unità monomerica terminale piuttosto che l'altro è espressa dai rapporti di reattività r_1 e r_2 .

$$r_1 = \frac{k_{11}}{k_{12}}$$

$$r_2 = \frac{k_{22}}{k_{21}}$$

Equazione 1.1. Rapporti di reattività

Se r è maggiore di 1, il copolimero sarà costituito da sequenze in cui ad una unità monomerica ne succede in maniera preferenziale una uguale dello stesso monomero (tendenza a formare un blocco di tipo A per esempio), mentre per valori di r minori di 1 i copolimeri tendono ad aggiungere l'altro monomero.

I valori di r_1 ed r_2 non devono essere considerati separatamente ma assieme, se ad esempio sono entrambi molto bassi, al limite tendenti a zero, si ottengono strutture alternate.

Sfruttando questi parametri è possibile calcolare tramite l'equazione di copolimerizzazione la composizione istantanea del copolimero che trae origine da una miscela di monomeri di cui siano noti i rapporti di reattività e il rapporto delle concentrazioni.

$$n = x \frac{1 + xr_1}{x + r_2}$$

Equazione 1.2. Equazione di polimerizzazione

Dove:

n = rapporto istantaneo delle concentrazioni molari dei monomeri nel copolimero;

$$n = \frac{d[A]}{d[B]}$$

x = rapporto istantaneo delle concentrazioni molari dei monomeri nella miscela di alimentazione;

$$x = \frac{[A]}{[B]}$$

r_1 = rapporto di reattività del monomero A

r_2 = rapporto di reattività del monomero B

Quest'equazione è applicabile a prescindere dal tipo e dalla natura di iniziatore che si utilizza. Si deve comunque osservare che ad un cambiamento del meccanismo di polimerizzazione corrisponde un differente valore dei rapporti di reattività che si può riflettere su una diversa struttura del copolimero.

La nostra attenzione si è soffermata sulla formazione di copolimeri a blocchi, cercando di effettuare una polimerizzazione di tipo vivente, ossia una reazione

di polimerizzazione in cui non avviene la terminazione e le catene polimeriche continuano a crescere fino a quando ci sono molecole di monomero da aggiungere alle catene in accrescimento.

Una delle caratteristiche dei copolimeri a blocchi è quella di mantenere le caratteristiche dei sistemi omopolimerici presenti, tra le quali le temperature di transizione vetrosa, che nel caso fossero sufficientemente lontane tra loro, possono dare al materiale risultante la particolarità di godere della proprietà di memoria di forma.

2. COPOLIMERI LA/TMC E LA/PDO

Le materie plastiche derivanti da processi petrolchimici sono ampiamente utilizzate quotidianamente in tutte le applicazioni sia domestiche che industriali. Tuttavia la non biodegradabilità di questi polimeri li rende abbastanza dannosi per l'ambiente soprattutto per quanto riguarda il loro impatto ambientale e il loro smaltimento.

Lo sviluppo di materiali più "green", questione molto sentita in questi ultimi anni dove si è presa consapevolezza di una maggior sensibilità ambientale, ha focalizzato la ricerca sulla produzione e successivo utilizzo di poliesteri alifatici derivanti da risorse rinnovabili, come per esempio, l'acido poli-lattico (PLA), un composto che appartiene alla famiglia dei polidrossiesteri, biodegradabile per idrolisi a 60°C e umidità maggiore del 20%, biorassorbibile, biocompatibile e facilmente processabile. L'acido lattico è ricavato, in base ai Paesi in cui è prodotto, dalla lavorazione dell'amido di mais, barbabietole e canne da zucchero e da derivati della tapioca.

Ci sono due metodi di preparazione di PLA: policondensazione diretta di acido lattico, che dà oligomeri e quindi è poco utilizzata, oppure polimerizzazione per apertura dell'anello (ROP) del lattide, dimero ciclico dell'acido, tramite meccanismi che possono essere di tipo anionico, cationico, organo catalitico, enzimatico e con reazioni di coordinazione-inserzione^[1]. La ROP sintetizza polimeri a maggior peso molecolare, quindi al momento è la sintesi più considerata.

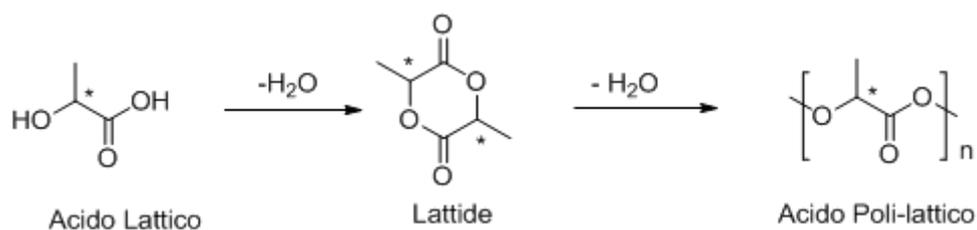


Figura 2.1. Ciclo di polimerizzazione dell'acido polilattico

A causa della stereoisomeria dell'acido lattico, i dimeri ciclici usati nella ROP possono essere otticamente attivi (L-lattide e D-lattide), non otticamente attivi (MESO-lattide) oppure si può utilizzare la miscela racemica (D,L-lattide). Solitamente l'elevata purezza del L-lattide e del D-lattide porta alla formazione di polimeri stereo regolari isotattici (rispettivamente poli(L-lattide) PLLA, e poli(D-lattide) PDLA) che sono polimeri semicristallini, mentre la forma MESO e la miscela racemica formano un polimero atattico amorfo (PDLLA, poli(D,L-lattide))^[2].

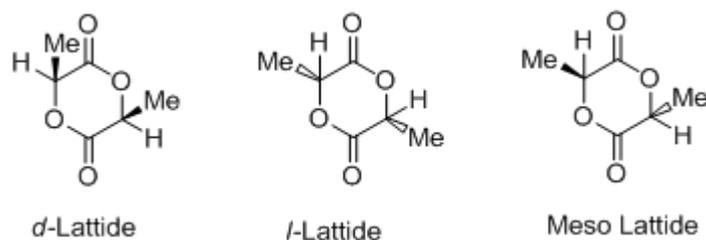


Figura 2.2. Stereoisomeri del lattide

Alcune polimerizzazioni, inoltre, avvengono in maniera diversa in base alle condizioni di reazione e ai catalizzatori utilizzati, quindi il loro controllo, unito a quello dell'attività ottica della miscela di monomeri utilizzata, porta alla formazione di una vasta gamma di polimeri per differenti usi e applicazioni finali sulle quali si può giocare variando questi parametri.

I polimeri di esteri ciclici, di cui fa parte anche il PLA, stanno riscuotendo notevole interesse in campo biomedico per la loro biodegradabilità, biocompatibilità e bassa tossicità visto che sono una valida alternativa ai comuni polimeri derivanti da risorse petrolchimiche non rinnovabili.

L'idea dell'utilizzo di acido polilattico come biomateriale è nata nei laboratori del CNR francese negli anni '60.

Il grande interesse intorno alla molecola di PLA è dovuto al fatto che il corrispondente monomero, normalmente presente nell'organismo, è facilmente metabolizzabile: la degradazione del PLA avviene principalmente mediante

idrolisi che produce molecole di acido lattico successivamente inglobate nei naturali processi fisiologici cellulari per ulteriori degradazioni.

Attualmente viene usato in vari settori della medicina, in particolare in campo ortopedico come materiale per fissaggio osseo come viti, placche e chiodi; il PLA è usato anche come mezzo per il rilascio controllato di farmaci, per suture riassorbibili e recentemente in ingegneria tessutale come supporto poroso temporaneo con lo scopo di favorire la rigenerazione dei tessuti.

Grazie alla disposizione compatta delle catene lineari che formano il polimero, il PLA stereoregolare ha buone proprietà meccaniche: all'elevato impaccamento delle catene consegue, infatti, un aumento di rigidità, durezza, densità, resistenza all'usura e all'attrito.

I polimeri presi in considerazione in questo elaborato sono quelli formati a partire da lattide levogiro e da lattide racemo quindi polimeri PLLA e PDLA che a temperatura ambiente sono in genere piuttosto rigidi e fragili, visto che il PLA ha una T_m intorno a 160°C (se è nella forma cristallina) e una T_g intorno a 50°C , entrambe superiori alla temperatura ambiente. Queste elevate temperature di fusione e di transizione vetrosa rendono i polimeri fragili, così che spesso necessitano di un opportuno addittivante. Uno dei più efficaci metodi è mescolare il polimero fragile con materiali aventi rigidità differente in maniera da migliorare la sua processabilità, flessibilità e duttilità allo stato vetroso.

Uno dei polimeri usati per il rinforzo del PLA è il poli-trimetilene-carbonato (PTMC), un polimero amorfo con T_g intorno a -20°C , quindi gommoso a temperatura ambiente, che come il PLA si decompone per degradazione enzimatica. Il fatto che un materiale di additivazione possa degradarsi completamente rende anch'esso interessante per le applicazioni mediche.

I materiali ottenuti copolimerizzando in maniera statistica il lattide e il trimetilene carbonato sono usati per la fabbricazione di tessuti ingegneristici per il cuore, per la somministrazione di farmaci e come dispositivi biodegradabili fissanti per la riparazione di piccole ossa o articolazioni come

quelle dei piedi e delle mani o delle caviglie e dei polsi. Gli impianti di fissaggio ortopedico appena citati, permettono un processo di guarigione naturale: il copolimero degrada, infatti, ad una velocità tale per cui il carico viene progressivamente trasferito dall'impianto all'osso fratturato aiutando quest'ultimo a rigenerarsi ed eliminando allo stesso tempo il bisogno di un secondo intervento chirurgico per rimuovere eventuali impianti non biodegradabili^[3].

Altro polimero utilizzato come modificante è il poli-p-diossano (poli-1,4-dioxan-2-one, PPDO), un polimero semicristallino che possiede una Tg intorno a -9°C e una Tm di circa 108°C. I polimeri del p-diossano hanno un notevole campo di applicazione: oltre ad essere utilizzati in campo medico come materiali di sutura biodegradabile, sono ottimi candidati per applicazioni più generali quali film, prodotti stampati, laminati, schiume, adesivi e rivestimenti.

Il loro costo è abbastanza elevato: una strategia utilizzata per aumentare la loro biodegradabilità e contemporaneamente ridurre il costo è quella di tentare di diluire il polimero con prodotti naturali quali l'amido^[4].

3. POLIMERIZZAZIONE AD APERTURA DI ANELLO (*RING OPENING POLYMERIZATION, ROP*)

I monomeri studiati in questo elaborato polimerizzano tramite una particolare polimerizzazione a catena chiamata ad apertura di anello (*ROP, Ring Opening Polymerization*).

La polimerizzazione ad apertura di anello è un processo in cui, attraverso una propagazione di tipo ionico, il gruppo terminale di una catena polimerica funge da centro attivo su cui altri monomeri ciclici si congiungono formando catene polimeriche di maggiore lunghezza.

I monomeri più utilizzati per le ROP sono molecole polari contenenti eteroatomi nell'anello come ad esempio eteri, ammine, ammidi cicliche oppure come nel caso in studio esteri o carbonati.

Generalmente i cicli a tre e quattro atomi polimerizzano più facilmente, a differenza dei cicli a sei che reagiscono con più difficoltà, a causa dell'instabilità termodinamica di strutture cicliche a basso numero di atomi di carbonio.

A seconda della natura del centro reattivo della catena di propagazione si può avere una polimerizzazione ad apertura di anello anionica o cationica.

Il meccanismo cationico è applicato alla maggior parte dei monomeri eterociclici per ottenere poliacetali, poliammidi, polieteri e poliesteri.

Tra i monomeri che reagiscono mediante meccanismo anionico troviamo il propilene solfuro, l'ossido di etilene e l' ϵ -caprolattame.

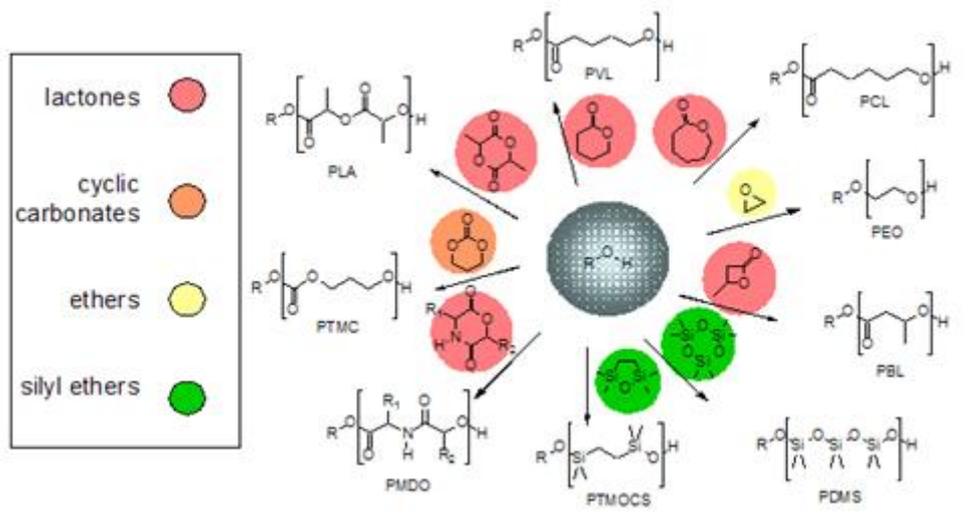


Figura 3.1. Esempi di molecole che polimerizzano via ROP

Questo tipo di polimerizzazione inoltre permette di eseguire polimerizzazioni di tipo vivente, ottenendo polimeri monodispersi e copolimeri a blocchi.

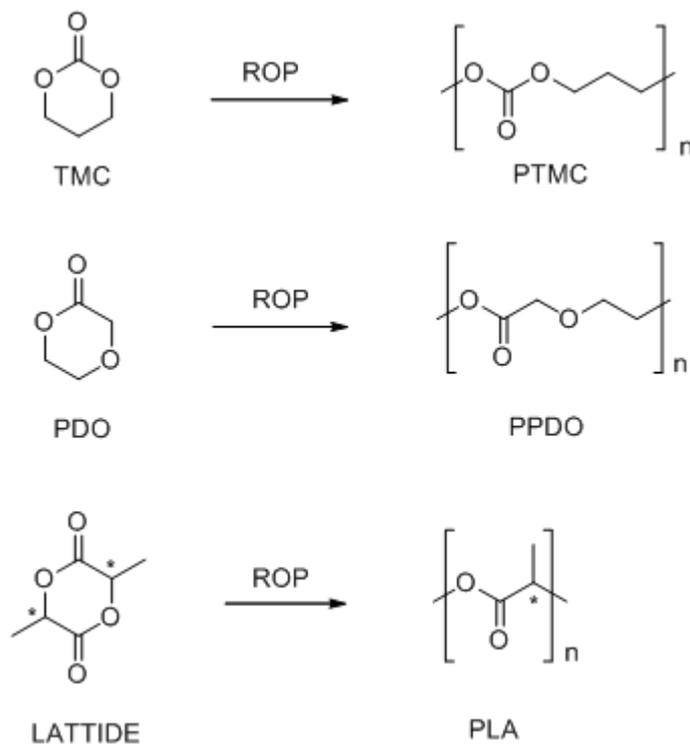


Figura 3.2. ROP dei monomeri utilizzati

I nostri monomeri reagiscono mediante polimerizzazione ad apertura di anello anionica: il centro attivo di natura anionica collocato alla fine della catena macromolecolare in crescita reagisce con il monomero eterociclico mediante un attacco nucleofilo. La polimerizzazione propaga attraverso specie nucleofile, che sono cariche negativamente o neutre.

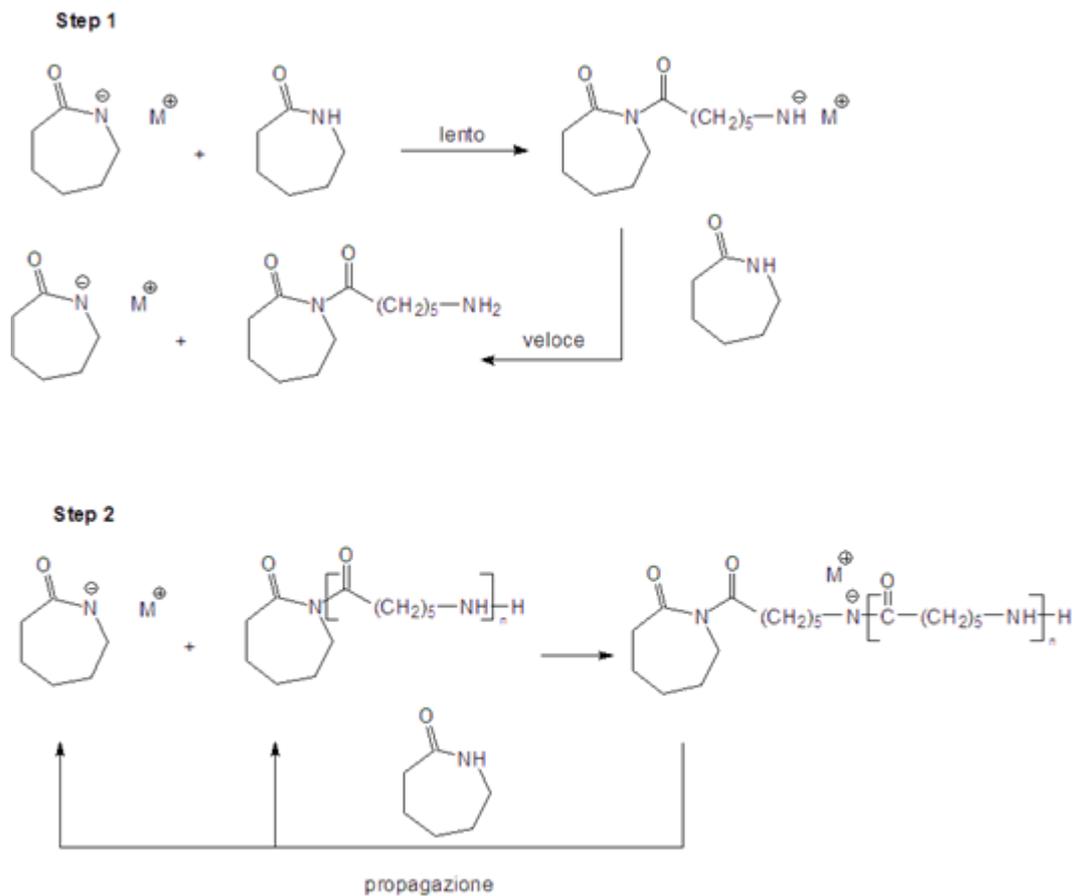


Figura 3.3. Esempio di ROP anionica

4. POLIMERI A MEMORIA DI FORMA

I copolimeri studiati in questo elaborato dovrebbero possedere la proprietà di memoria di forma (SME, Shape Memory Effect).

Si definiscono materiali a memoria di forma quei materiali che hanno la capacità di memorizzare in maniera permanente una forma macroscopica, essere modificati e congelati in una forma temporanea in particolari condizioni di temperatura e sforzi applicati, recuperando poi in una sorta di rilassamento la forma di equilibrio originaria per effetto di sollecitazioni di tipo termico, elettrico o di altro genere provenienti dall'ambiente che li circonda.

Se tale stimolo consiste in una variazione di temperatura si parla di effetto memoria di forma termicamente indotto.

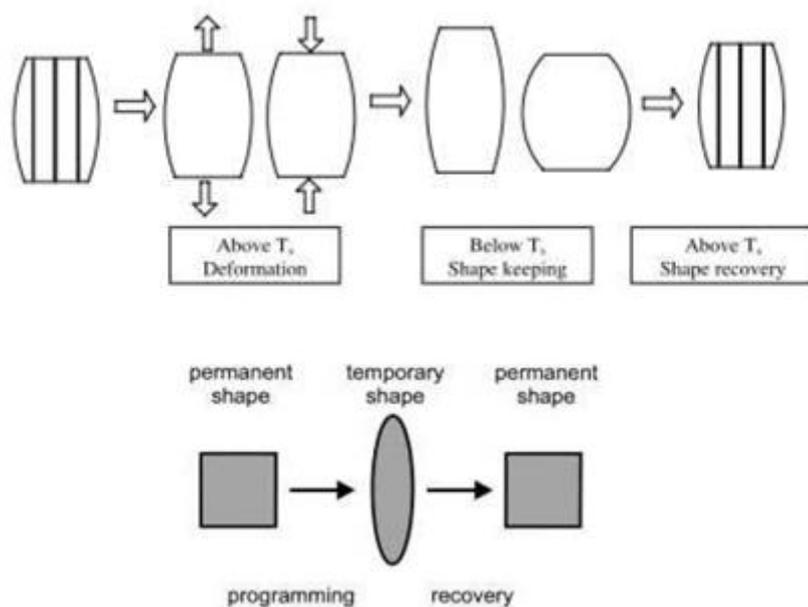


Figura 4.1. Rappresentazioni schematiche dell'effetto memoria di forma a livello macroscopico

Il fenomeno della memoria di forma fu osservato per la prima volta nel 1951 con la lega oro-cadmio, da Chang e Read^[5]. Successivamente nel 1963 Buehler descrisse lo stesso fenomeno per il Nitinol, una lega nichel-titanio equiatomica^[6]; fu da allora che iniziò la ricerca vera e propria, la produzione in

notevoli quantità e lo studio delle applicazioni pratiche di questa classe di materiali.

I materiali a memoria di forma attualmente più diffusi sono le cosiddette leghe a memoria di forma (SMA, Shape Memory Alloys), materiali di natura metallica, il cui effetto di memoria di forma deriva dall'esistenza in essi di due strutture cristalline stabili, una ad alte ed una a basse temperature. Tali materiali, oltre a notevoli vantaggi, evidenziano comunque, alcuni svantaggi che ne limitano l'applicazione, come ad esempio un elevato costo di manifattura, un limitato recupero della deformazione impartita e una temperatura di transizione relativamente invariabile. Tali limitazioni hanno fornito le motivazioni per la ricerca e lo sviluppo di materiali alternativi, in particolare dei polimeri a memoria di forma (MSP, Memory Shape Polymers). Rispetto alle SMA essi presentano possibilità di elevate deformazioni (100-400% contro l' 8% delle leghe metalliche Nitinol, oltre il quale non si avrebbe recupero) ed un più ampio panorama di proprietà meccaniche variabili, oltre ad essere, in quanto polimeri, relativamente economici, a bassa densità, eventualmente biocompatibili e biodegradabili oltre che facilmente processabili.

Il primo polimero a memoria di forma, a base di polinorborenene, è stato sviluppato in Francia da CDF Chimie Company nel 1984^[6]. Da lì molta attività di ricerca e sviluppo è stata condotta a vari livelli, dando origine a una classe emergente di polimeri con svariati settori di applicazione.

Tra gli altri materiali caratterizzati dall'effetto a memoria di forma si possono citare anche certi ceramici a base di ZrO_2 e alcuni gel polimerici, in particolare idrogel con catene laterali idrofobiche cristallizzabili.

I polimeri a memoria di forma sono materiali cosiddetti "dual shape": essi presentano due fasi fisicamente distinte con diversa mobilità l'una rispetto all'altra, responsabili una della forma permanente e una della forma temporanea.

Questo materiale, infatti, una volta formato, assume una forma predefinita che può essere deformata per ottenere altre strutture e poi, applicando un opportuno stimolo esterno, è in grado di ritornare all'aspetto iniziale. Tale stimolo è rappresentato principalmente da una variazione di temperatura, tuttavia, più recentemente, sono stati messi a punto (o sono ancora in fase di studio) SMP attivati mediante applicazioni di campi elettrici, campi magnetici alternati, radiazioni IR, UV, immersione in acqua. Ciò amplia ulteriormente il potenziale di applicazione di questi materiali, rendendoli impiegabili, ad esempio, laddove è difficile o addirittura impossibile agire sulla temperatura.

La fase responsabile della forma permanente è quella con la più alta temperatura caratteristica, indicata con T_{perm} e che corrisponde alla temperatura di transizione vetrosa per i polimeri amorfi o alla temperatura di fusione se si tratta di polimeri semicristallini; sopra quella temperatura il polimero si trova in uno stato completamente fuso.

La fase responsabile della forma temporanea ha una temperatura caratteristica più bassa di quella della fase permanente, è indicata con T_{trans} (può essere ancora una temperatura di transizione vetrosa o di fusione a seconda che si tratti di polimeri amorfi o semicristallini) e può essere usata come “interruttore molecolare”, per variare la forma temporanea.

L'effetto memoria di forma non è correlato con le proprietà specifiche di un singolo polimero, bensì è il risultato di un'opportuna combinazione delle strutture polimeriche e delle loro morfologie e si ottiene attraverso varie fasi in successione:

- ✓ fase di lavorazione del materiale ad una temperatura maggiore della T_{perm} , per imprimere al materiale una forma permanente stabile a $T < T_{perm}$;
- ✓ fase di programmazione, dove si impone al materiale una forma temporanea (stabile a $T < T_{trans}$) ad una temperatura compresa fra $T_{trans} < T < T_{perm}$, che chiameremo T_{switch} , seguita da un raffreddamento veloce al di sotto della T_{trans} ;

- ✓ fase di recupero, che prevede il riscaldamento del materiale, nella sua forma temporanea, alla temperatura T_{switch} che riporta l'SMP alla sua forma permanente.

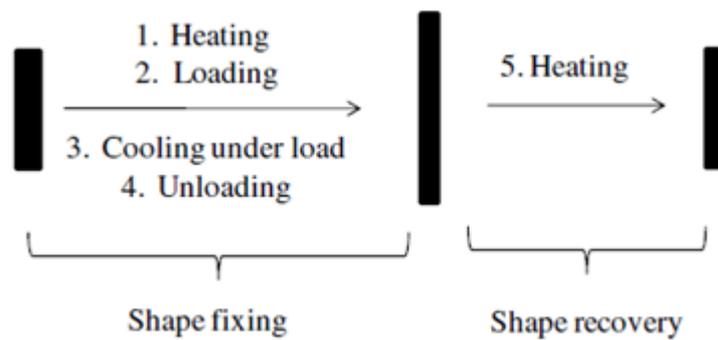


Figura 4.2. Illustrazione schematica del ciclo "dual-shape" degli SMP

Nel 2006, è stato scoperto anche l'effetto memoria di forma "triple shape", ossia un unico ciclo a memoria di forma che coinvolge tre forme differenti, due forme temporanee che vengono fissate e successivamente recuperate prima di ritornare alla forma permanente^[7]. Su tali nuovi materiali si stanno facendo ulteriori studi visto il sorprendente impatto tecnologico che hanno avuto gli SMP.

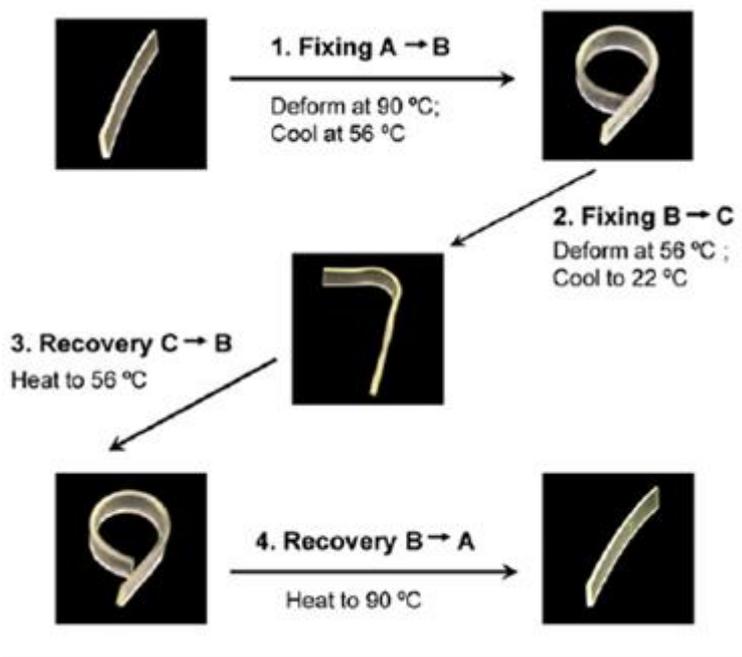


Figura 4.3. Schematizzazione dell'effetto "triple shape" degli SMP

4.1. Ciclo di vita di un SMP e sua durata

Il ciclo di vita di un SMP e la sua durata sono parametri caratteristici da valutare prima di selezionare un determinato materiale per una specifica applicazione^[8].

Il ciclo di vita di un polimero a memoria di forma è definito come il numero di cicli consecutivi che un materiale è in grado di sopportare senza cedimenti, in termini di ripetibilità e durata della sua proprietà di memoria di forma. Il cedimento può essere rappresentato da una evidente diminuzione dell'abilità di possedere memoria di forma in termini di capacità di recupero della forma o della sua rigidità o ancora, da una carenza effettiva nel materiale.

La durata del ciclo della memoria di forma corrisponde al tempo che un SMP impiega per effettuare un ciclo termomeccanico completo, dalla programmazione di un polimero dalla forma temporanea fino al recupero della sua forma originaria.

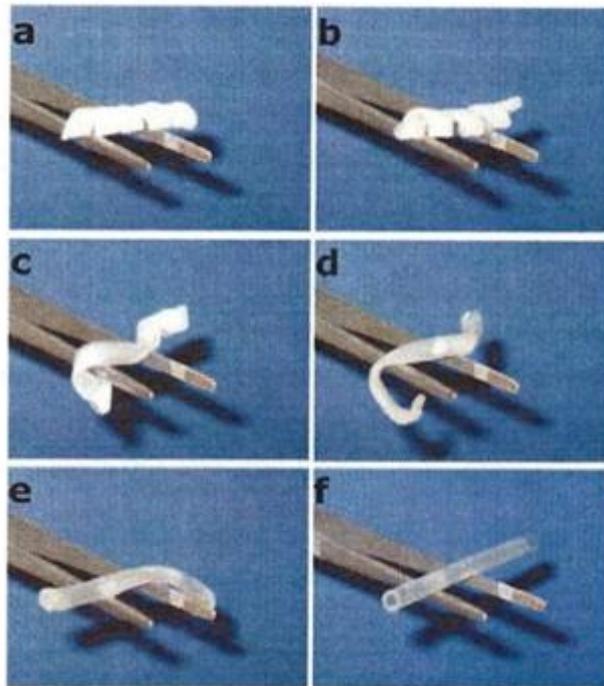


Figura 4.4. Processo di recupero di un tubo a memoria di forma. L'intero processo è durato 10 secondi a una temperatura di 50°C

4.2. Classificazione

I polimeri a memoria di forma attualmente possono essere classificati in quattro classi:

- ✓ I classe: termoindurenti vetrosi reticolati chimicamente, dove le macromolecole presentano legami covalenti e la T_g governa il fenomeno di memoria di forma. Hanno un'ottima fissazione della forma e un ottimo recupero (vicino al 100%) grazie all'alto modulo sotto la T_g e all'eccellente elasticità al di sopra di essa;
- ✓ II classe: elastomeri semicristallini chimicamente reticolati con recupero della forma che può arrivare fino al 95%, dove la T_{switch} è rappresentata dalla T_m delle regioni cristalline.
- ✓ III classe: termoplastici amorfi o semicristallini reticolati fisicamente con una percentuale di recupero della forma comprese tra l'80% e il 90%. La memoria di forma viene attribuita alla T_{trans} e quindi la forma

temporanea viene fissata al di sotto di essa, laddove le catene sono “congelate”;

- ✓ IV classe: copolimeri a blocchi semicristallini reticolati fisicamente, che presentano la memoria di forma sopra la T_{trans} (in questo caso è una T_m).

I polimeri delle ultime due classi tendono a raggiungere livelli prestazionali paragonabili a quelli delle classi I e II, anche se richiedono una successione di almeno 2-3 cicli termomeccanici per arrivare a percentuali di recupero ottimali. Purtroppo questi presentano, dopo il primo ciclo, un certo grado di deformazione residua, irrecuperabile, che mantengono anche nei cicli successivi.

4.3. Applicazioni SMP

Negli ultimi anni la disponibilità di materiali con caratteristiche di qualità in costante miglioramento, ha reso possibile lo sviluppo di numerosi prodotti per diversi settori di applicazione: gli SMP trovano svariati impieghi in applicazioni che rientrano nelle varie aree della vita quotidiana come prodotti auto-assemblanti, film per il packaging e tessuti intelligenti. Questi sono solo esempi che coprono un piccolo range delle possibili applicazioni della tecnologia a memoria di forma, che in realtà dimostra un elevato potenziale applicativo in moltissimi altri campi, tra cui il biomedico.

Proprio in questo campo si stanno sviluppando nuove procedure come l’inserimento di piccoli impianti nel corpo umano con metodi più convenienti e sistemi meno invasivi rispetto a quelli di comune utilizzo. Grazie alla loro abilità nel memorizzare una forma permanente che può essere sostanzialmente diversa dalla temporanea forma iniziale, essi possono essere introdotti nel corpo in una forma momentanea, ad esempio quella di un filo, che può passare attraverso il piccolo foro di un catetere, per poi espandersi su richiesta nella forma permanente, alla temperatura corporea.

Oltre a queste applicazioni di dispositivi per la chirurgia non invasiva, questa procedura può essere applicata pure con gli stent (sia in campo cardiovascolare che per aneurismi cerebrali) inserendoli in forma compressa di impianti all'interno del corpo umano e facendogli poi riacquistare la forma originaria in situ, mantenendo il livello di invasività dell'intervento chirurgico molto basso grazie alle incisioni di dimensioni ridotte^[9].

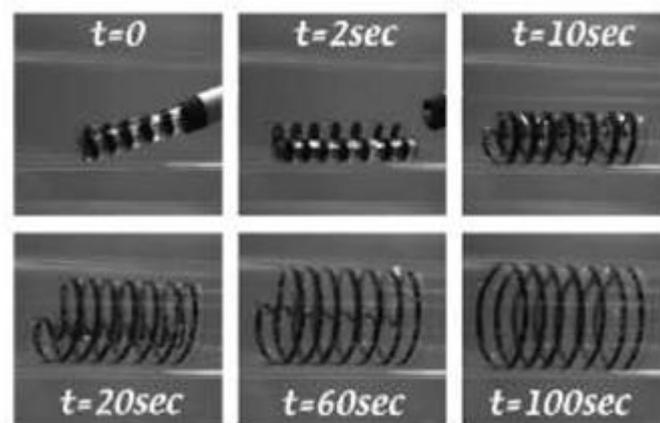


Figura 4.5. Recupero di uno stent SMP con una $T_g=52^\circ\text{C}$ introdotto in un tubo di vetro contenente acqua alla temperatura corporea di 37°C

Altra applicazione sono i punti di sutura chirurgici “intelligenti” utilizzati per evitare cicatrici evidenti e fastidiose ernie. Le estremità della ferita vanno unite insieme con la giusta pressione controllando la forza esercitata dal filo, che deve essere non troppa per evitare necrosi del tessuto, ma sufficiente per chiuderlo senza andare incontro a formazione di ernie. La progettazione di questi punti può prevedere la loro applicazione in una forma temporanea (ottenuta allungando le fibre con uno sforzo controllato) che si stringe poi in un nodo al raggiungimento della temperatura di deformazione, applicando la forza ottimale a chiudere la ferita.

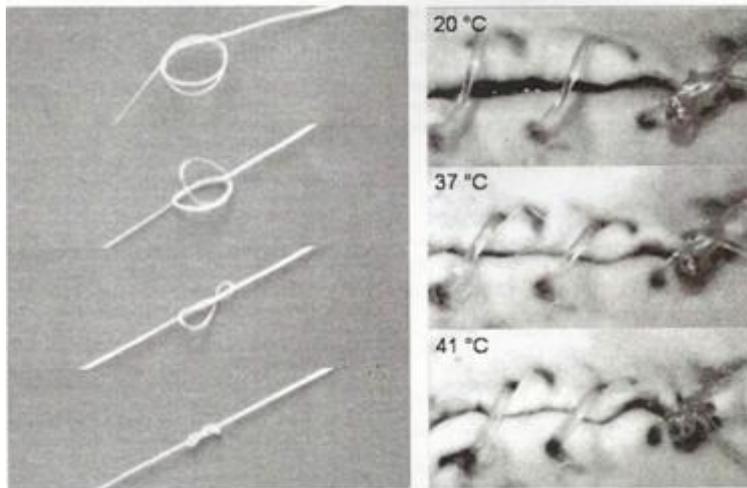


Figura 4.6. Esempio di sutura chirurgica intelligente in grado di auto-restringersi.

L'esistenza di sempre nuovi e numerosi sbocchi commerciali ha, a sua volta, stimolato la ricerca innescando un processo sinergico che rende il settore di sviluppo di nuovi materiali SMP fortemente evolutivo.

4.4. Biodegradabilità

Viste le notevoli applicazioni biomediche, la biodegradabilità dei polimeri a memoria di forma è un fattore di grande interesse e può essere realizzata attraverso l'introduzione di deboli legami idrolizzabili che si rompono nelle condizioni fisiologiche. Generalmente i polimeri biodegradabili si classificano in polimeri ad erosione di superficie, che mostrano una caratteristica degradazione lineare, o ad erosione di massa, dal comportamento non lineare. Il tipo di degradazione a cui andrà incontro il materiale si può già prevedere a monte prendendo in considerazione la reattività dei gruppi funzionali del polimero e la capacità di diffusione dell'acqua nel campione.

Altro fattore da tenere in considerazione nella scelta di un polimero biodegradabile per un'applicazione biomedica è la biocompatibilità sia del solido che dei suoi prodotti di degradazione.

SCOPO DELL'ELABORATO

5. SCOPO DEL LAVORO

I copolimeri derivanti da acido lattico, hanno attirato una grande attenzione, negli ultimi decenni, per le loro caratteristiche di biodegradabilità e biocompatibilità e per questo sono stati ampiamente studiati i loro metodi di sintesi e le loro proprietà.

Il lavoro presentato parte dalla sintesi dei due monomeri trimetilene carbonato (TMC) e p-diossanone (PDO) da utilizzare poi nella formazione di copolimeri a blocchi con il lattide commerciale racemo e levogiro. Tali copolimeri dovrebbero presentare la proprietà di memoria di forma.

Nell'elaborato sono presentate le diverse tecniche di polimerizzazione sperimentate per ognuno dei copolimeri sintetizzati: la prima parte riguarderà i copolimeri TMC-lattide, inizialmente con lattide racemo (DL-lattide) e poi, trovato un metodo di sintesi appropriato, approfondito con esempi di polimerizzazione TMC-L-lattide; la seconda parte esaminerà invece i copolimeri PDO-DL-lattide.

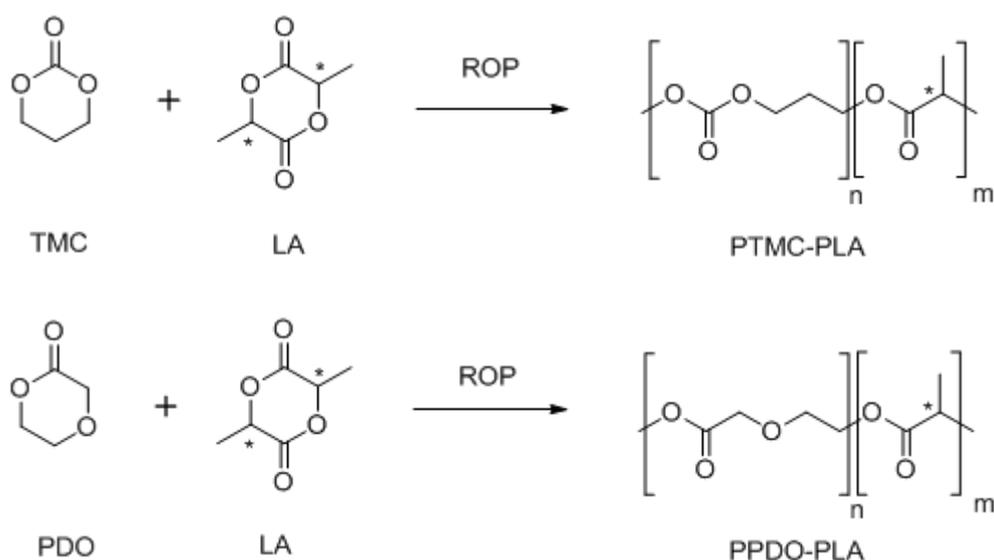


Figura 5.1. Copolimeri sintetizzati

RISULTATI E DISCUSSIONE

6. COPOLIMERI TMC-LA

La prima parte di tesi riguarda la preparazione del monomero trimetilencarbonato (TMC).

La prima sintesi, che dallo spettro $^1\text{H-NMR}$ è risultata inadatta, era una reazione eterogenea di un alchilbromuro (nello specifico 1,3-dibromopropano) in dimetilformammide catalizzata da cloro-tributilstannano (Bn_3SnCl) con carbonato di potassio^[10].

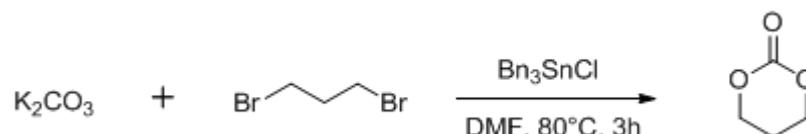


Figura 6.1. Schema di reazione primo tentativo di sintesi TMC

Il secondo tentativo ha portato ad una bassa resa di monomero (meno del 20%) dopo vari stadi di purificazione ed estrazione e vedeva la reazione di 1,3-propandiolo, etilcloroformiato e trietilammina in tetraidrofurano^[11].

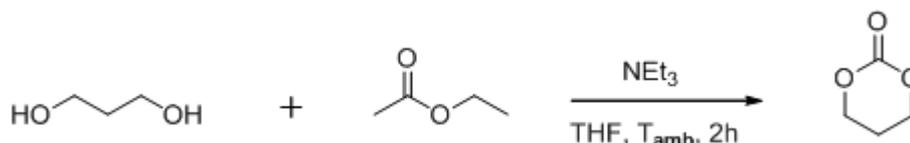


Figura 6.2. Schema di reazione secondo tentativo di sintesi TMC

Dopo un'ulteriore ricerca bibliografica si è utilizzata la reazione che otteneva TMC da 1,3-propandiolo e di-etil-carbonato fatti reagire in quantità equimolare usando stagno 2-etil-esanoato come catalizzatore, con una resa del 35%^[12].

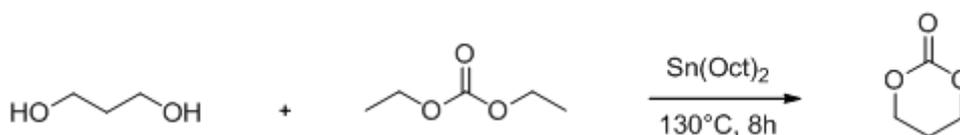


Figura 6.3. Sintesi TMC utilizzata nell'elaborato

In letteratura sono presenti anche lavori che propongono sintesi enzimatiche^[13] ma impiegano circa tre giorni ottenendo il prodotto con una resa intorno al 50%. Tali metodologie non sono state considerate, ritenendo sufficiente ai nostri scopi la precedente via sintetica.

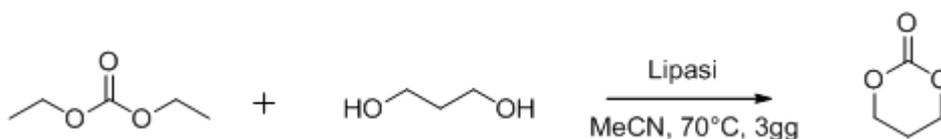


Figura 6.4. Schema di reazione di una sintesi di TMC per via enzimatica

Dopo aver ottenuto il monomero, il secondo passo è stato quello di tentare la sua polimerizzazione e successivamente farlo reagire con il lattide con lo scopo di formare copolimeri a blocchi.

Come riportato in letteratura, un gran numero di ricerche sono state effettuate su questo argomento rivolgendo particolare attenzione alle sintesi con iniziatori a base di metalli che assicurassero una notevole efficienza. Il loro utilizzo ha ricevuto particolare attenzione negli ultimi anni, sia a livello industriale che accademico, per la capacità di controllo del peso molecolare, della struttura, della composizione e della tatticità del polimero, caratteristiche che influenzano in maniera notevole le sue proprietà meccaniche e la sua biodegradabilità. L'attività catalitica e la stereoregolarità di un polimero inoltre dipendono proprio dal metallo utilizzato nonché dalle caratteristiche strutturali dei suoi leganti^[14], oltre che dalla stereochimica del monomero da polimerizzare.

Per la sintesi dei prodotti di mio interesse, il processo più comune e consolidato è la polimerizzazione ad apertura di anello (ROP) dei corrispondenti monomeri usando stagno (II) ottanoato (Sn(Oct)₂) come catalizzatore^[15,16].

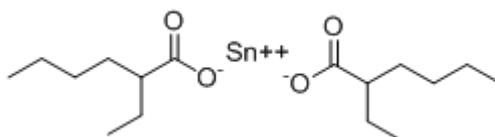


Figura 6.5. Catalizzatore Sn (II) ottanoato

Nei processi industriali questo è il catalizzatore più utilizzato per questo tipo di polimerizzazione, visto che possiede un'elevata attività e una notevole efficacia nel ridurre l'insorgenza di reazioni parallele di transesterificazione innescate ad elevata temperatura, che danno come prodotti copolimeri amorfi con una catena polimerica con struttura statistica e non a blocchi come richiesto nell'elaborato.

Lo stagno ottanoato ha una limitata tossicità tanto da essere tollerato dalla US Food and Drug Administration (FDA). Tuttavia, nonostante qualche dissenso nella comunità scientifica, la sua citotossicità ne ha limitato l'utilizzo in alcuni casi, visto che il tentativo di rimozione totale dell'alcoossido di stagno dal polimero finale non è praticamente realizzabile. Questa rimozione è necessaria perché l'iniziatore che rimane nel polimero sottoforma di alcoossido di stagno (II) non è tossico, ma durante la sua degradazione si può convertire nell'ossido o peggio nell'idrossido corrispondente, che è una forte base^[17].

I copolimeri a blocchi di nostro interesse, possono venire utilizzati, come detto in precedenza, per applicazioni in campo medico dove si richiedono materiali biocompatibili con i tessuti corporei; i composti a base di stagno normalmente utilizzati come iniziatori per la sintesi di questi copolimeri sono però innegabilmente nocivi. A tal proposito, tenendo conto del fatto che è praticamente impossibile eliminare totalmente l'iniziatore dal prodotto di reazione, l'utilizzo di stagno è abbastanza discutibile nel caso di applicazioni in campo biomedico.

La polimerizzazione del TMC era stata già effettuata in soluzione di benzene anidro con iniziatore zinco (II) acetilacetato monoidrato^[18], oppure in massa o in soluzione di toluene con iniziatori a base di titanio^[19].

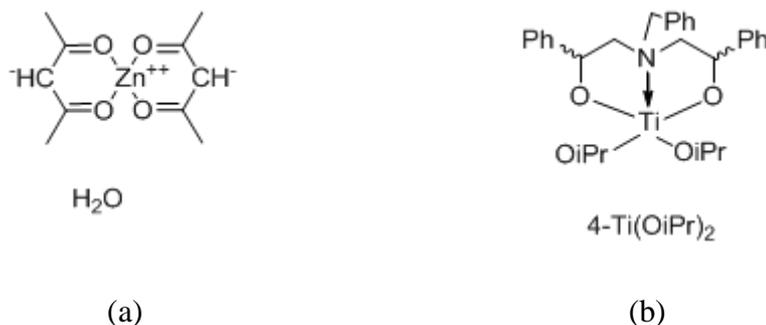


Figura 6.6. (a) Zn (II) acetilacetato monoidrato; (b) esempio di complesso di titanio, entrambi usati nella polimerizzazione di TMC.

La polimerizzazione del lattide invece era stata effettuata sempre sia con complessi del titanio^[14,20], che con complessi di zinco acetilacetato monoidrato^[21]. Altre sintesi hanno utilizzato complessi di calcio^[22] oppure alcossidi di ittrio^[23] o complessi di lantanidi, come il samario^[24].

Queste sintesi non risolvevano completamente la questione della tossicità derivanti dal catalizzatore residuo, pertanto è nata la necessità di sviluppare nuovi iniziatori a bassa tossicità efficaci, che soddisfino la capacità di iniziare tali reazioni di polimerizzazione e di permettere la copolimerizzazione a blocchi di TMC e lattide.

6.1. Sintesi di copolimeri TMC-dl-lattide utilizzando come catalizzatore zirconio (IV) acetilacetato

Un metallo a tossicità relativamente bassa, visto che è inerte nel metabolismo umano e viene eliminato tramite la bile o il tratto urinario è lo zirconio, che complessato con il gruppo acetilacetato, solubile in questi tipi di monomeri fusi e relativamente stabile e facilmente conservabile, è riportato dare un copolimero TMC-lattide che può essere a blocchi o statistico. Si è deciso di tentare questa polimerizzazione^[25] per verificare se i due monomeri effettivamente polimerizzavano con questo catalizzatore.

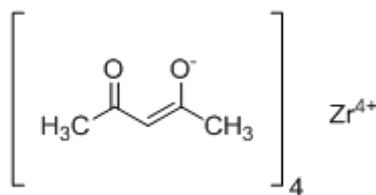


Figura 6.7. Catalizzatore zirconio (IV) acetilacetato

6.1.1. Polimerizzazione in massa a 110°C, poli(TMC-DL-LA)1

Inizialmente si è tentata una polimerizzazione in massa a 110°C^[25].

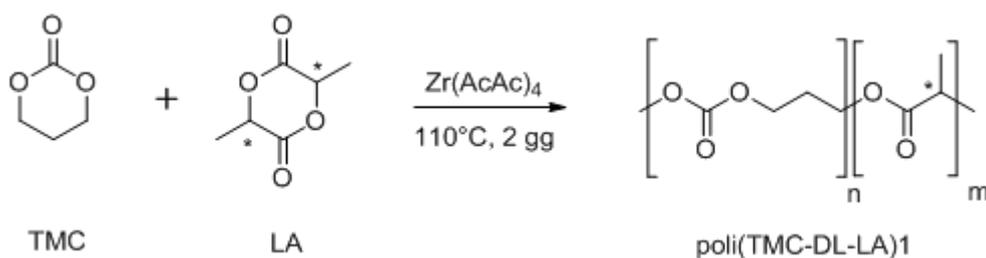


Figura 6.8. Schema di reazione della polimerizzazione del poli(TMC-DL-LA)1

Il polimero ottenuto è stato poi caratterizzato all' $^1\text{H-NMR}$, dove si è notata la presenza dei picchi caratteristici di entrambi i monomeri (1,5 e 5,2 ppm corrispondenti al polilattide e 2,1 e 4,3 ppm corrispondenti al poliTMC), ma leggermente shiftati rispetto a quelli corrispondenti al monomero (1,6 e 5,1 ppm per il lattide e 2,2 e 4,5 ppm per il TMC), quindi si può dire che entrambi hanno polimerizzato. In Figura 6.9. sono riportati gli spettri dei due monomeri e del polimero in modo da rendere manifeste le differenze.

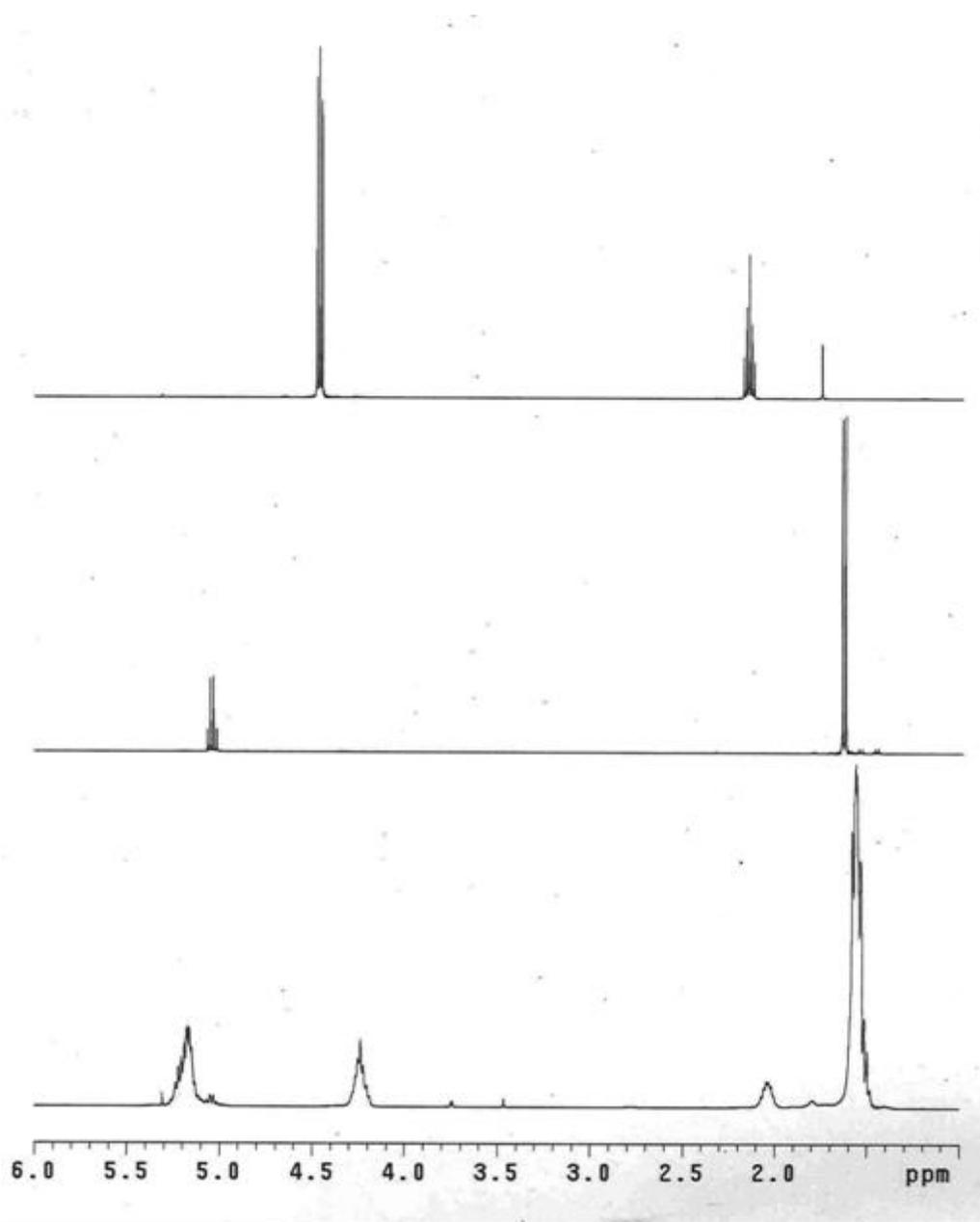


Figura 6.9. Spettri $^1\text{H-NMR}$ a confronto: sopra il TMC, al centro il DL-lattide. e in basso il polimero

L'analisi degli spettri mostra che il polimero non contiene monomero non reagito. Gli integrali dell'area dei picchi dello spettro al protone danno come informazione la percentuale di presenza dei due monomeri nella catena polimerica: analizzandola si nota che il polimero in questione contiene solo un 10% di TMC.

6.1.2. Polimerizzazione in soluzione di THF a 60°C, poli(TMC-DL-LA)₂

Il secondo passo è stato quello di migliorare la procedura tentando di effettuare la stessa polimerizzazione in soluzione di THF, solvente in cui entrambi i monomeri sono solubili, a 60°C per sei giorni.

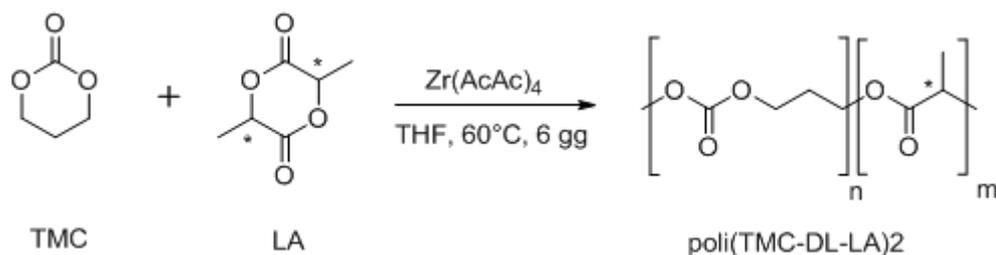


Figura 6.10. Schema di reazione della polimerizzazione del poli(TMC-DL-LA)₂

Dopo la sintesi il prodotto è stato purificato cercando senza successo di far precipitare la miscela di reazione in due non-solventi come etere di petrolio e metanolo. Questo risultato lascia dei dubbi sul corretto esito della reazione. Il prodotto ottenuto dopo evaporazione del solvente e del non-solvente è stato caratterizzato all' ¹H-NMR, dove si è notata la presenza dei picchi caratteristici, non shiftati però rispetto a quelli corrispondenti dei monomeri, quindi si può dire che la polimerizzazione in soluzione di THF utilizzando il catalizzatore Zr(AcAc)₄ non dà buoni risultati e che i due monomeri non hanno polimerizzato.

In Figura 6.11. sono riportati gli spettri dei due monomeri e del prodotto di reazione in modo da confermare la presenza degli stessi picchi sia nell'apparente polimero che nei monomeri.

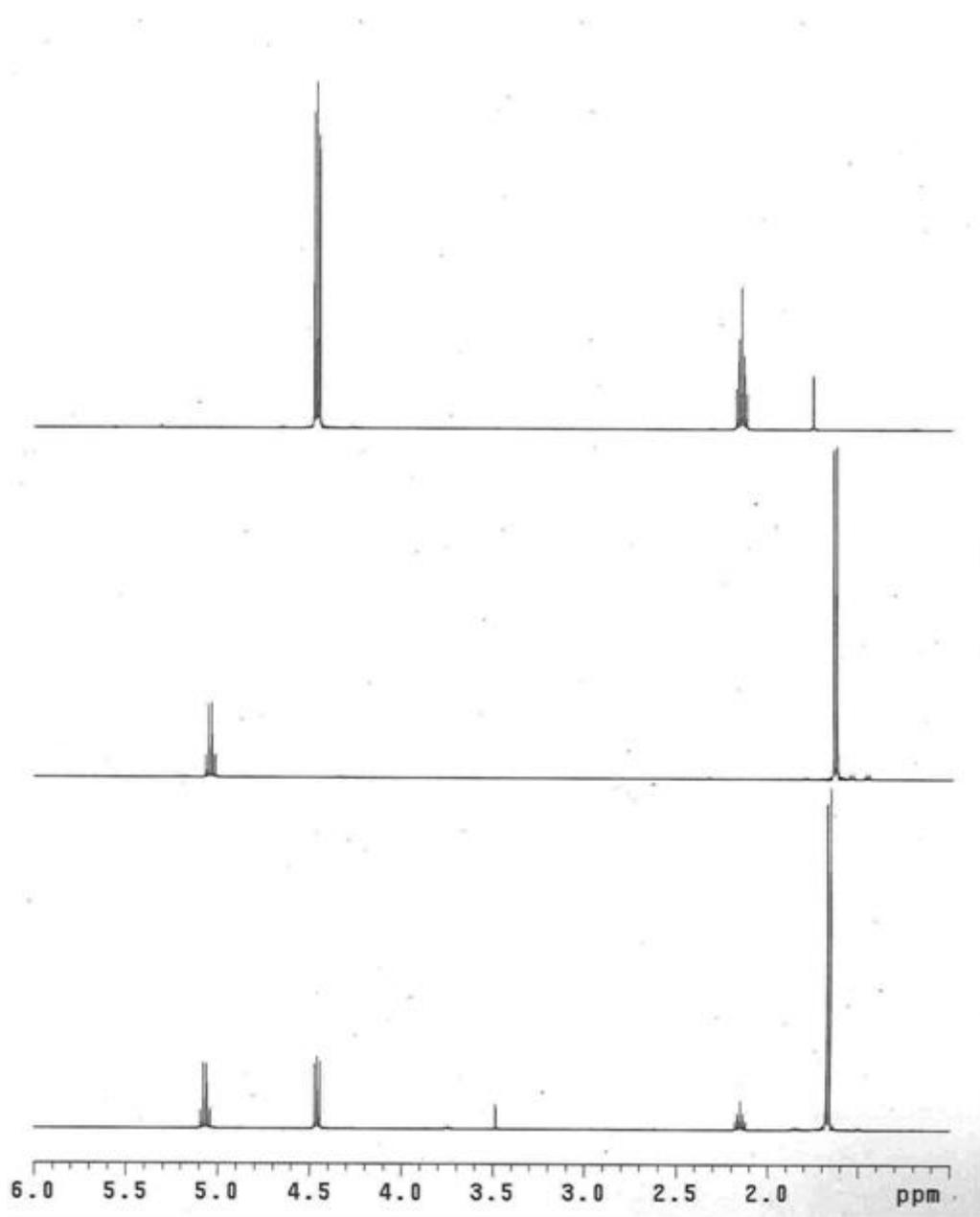


Figura 6.11. Spettri $^1\text{H-NMR}$ a confronto: sopra il TMC, al centro il DL-lattide e in basso il prodotto di reazione.

6.2. Sintesi di copolimeri TMC-DL-Lattide utilizzando come catalizzatore stagno (II) ottanoato

L'utilizzo di un catalizzatore a bassa tossicità come lo zirconio (IV) acetilacetato non ha portato buoni risultati, soprattutto per quanto riguarda la polimerizzazione in soluzione.

Si è pertanto deciso di seguire le metodologie classiche utilizzate per la copolimerizzazione dei monomeri TMC e DL-lattide operando con il catalizzatore stagno (II) ottanoato.

6.2.1. Polimerizzazione in soluzione di p-xilene a 140°C^[26]

La metodologia di sintesi riportata in letteratura consiste in una polimerizzazione in soluzione di p-xilene catalizzata da stagno (II) ottanoato utilizzando come iniziatore 1-butanolo a 140°C^[26].

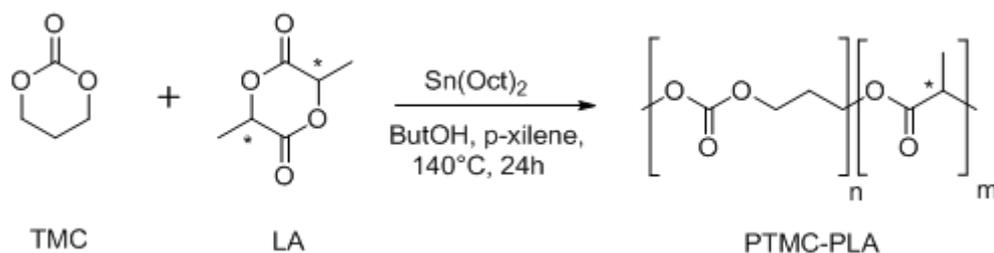


Figura 6.12. Sintesi di copolimero statistico TMC-DL-lattide

Aggiungendo in contemporanea una quantità equimolare dei due monomeri e lasciando polimerizzare per un giorno si è ottenuto un polimero, probabilmente statistico, chiamato **poli(TMC-DL-LA)**₃, caratterizzato in seguito all' ¹H-NMR, dove si è osservata la presenza dei picchi caratteristici di entrambi i monomeri (1,5 e 5,2 ppm corrispondenti al polilattide e 2,1 e 4,3 ppm corrispondenti al poliTMC), allargati e leggermente shiftati rispetto a quelli corrispondenti al monomero (1,6 e 5,1 ppm per il lattide e 2,2 e 4,5 ppm per il TMC), quindi si può dire che entrambi hanno polimerizzato. In Figura 6.13. è riportato lo spettro del polimero.

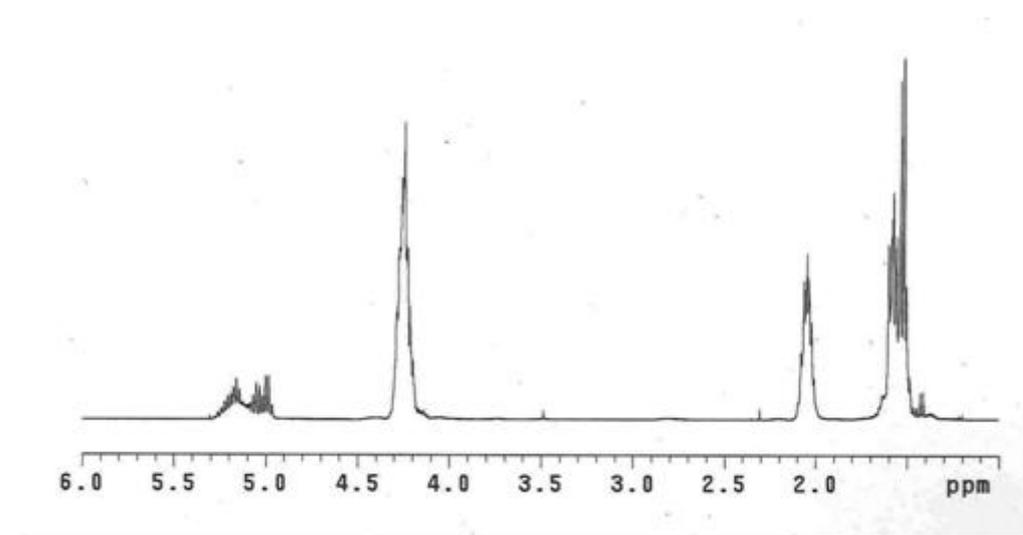


Figura 6.13. Spettro del polimero statistico poli(DL-LA-TMC)₃

A questo punto vista la probabile efficacia di questo catalizzatore, si è tentato di ottenere copolimeri a blocchi, polimerizzando quindi i monomeri in maniera sequenziale, cercando di ottenere un copolimero contenente due blocchi di paragonabile lunghezza dei due polimeri, variando le quantità dei diversi monomeri.

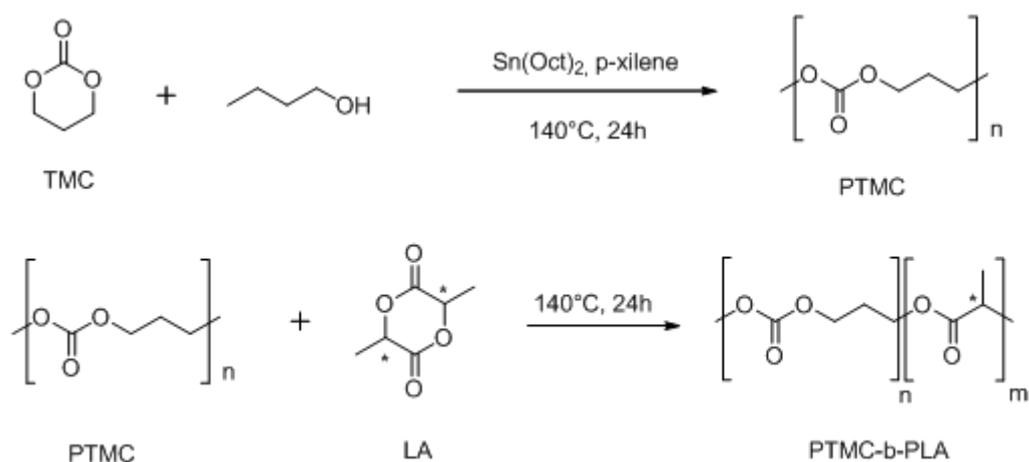


Figura 6.14. Sintesi di copolimeri TMC-DL-lattide a blocchi

Il copolimero, costituito da due blocchi di simile lunghezza, tenendo in considerazione le due T_g degli omopolimeri di riferimento dovrebbe mostrare una certa rigidità a temperatura ambiente: il PTMC ha, infatti, una T_g intorno a -20°C , responsabile di un aspetto fluido a temperatura ambiente, mentre il

PDLLA ha una T_g intorno ai 50°C , quindi dovrebbe presentarsi rigido alla temperatura ambiente.

Da un lavoro precedente^[27] in cui si polimerizzavano i due monomeri a temperatura ambiente con un catalizzatore a base di potassio^[28], si è notato che l'ordine di aggiunta dei monomeri influiva sulla riuscita del copolimero; nello specifico il primo monomero da inserire nell'ambiente di reazione è il TMC seguito poi dal lattide: invertendo il loro ordine di aggiunta il TMC non riesce a polimerizzare.

Nel citato lavoro, dove si sintetizzavano e caratterizzavano copolimeri lattide-TMC, i campioni dei copolimeri sintetizzati mostrano tutti, tranne in un paio di casi, la presenza di blocchi costituiti da entrambi i monomeri di partenza. In alcuni casi, le percentuali di unità derivanti dall'acido D,L-lattico calcolate dagli spettri $^1\text{H-NMR}$, risultano raggiungere circa il 35-40%. Nonostante questo, in nessuna delle curve DSC compaiono le due temperature di transizione vetrosa che ci si aspetterebbe da un copolimero a blocchi. L'assenza della temperatura di transizione vetrosa relativa al segmento PDLLA potrebbe essere attribuita alla sua lunghezza, non sufficiente per mostrare tale caratteristica.

Dopo alcuni tentativi si è riusciti ad ottenere un copolimero con le caratteristiche ricercate, ossia con due blocchi di lunghezza simile.

I copolimeri ottenuti sono stati caratterizzati all' $^1\text{H-NMR}$, dove si osservava la presenza dei picchi caratteristici di entrambi i monomeri, ma leggermente shiftati rispetto a quelli corrispondenti al monomero, quindi si può dire che entrambi hanno polimerizzato.

In Figura 6.15. è riportato lo spettro di uno dei copolimeri ottenuti con questa metodologia di sintesi.

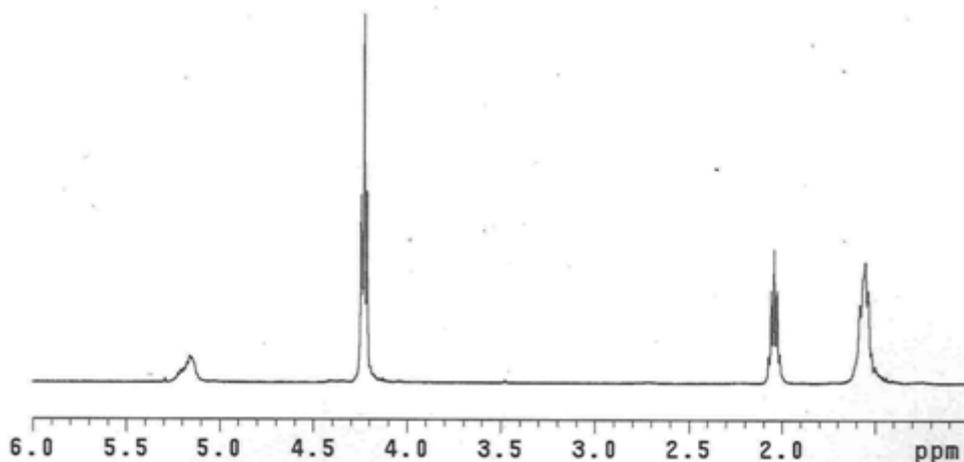


Figura 6.15. Spettro $^1\text{H-NMR}$ di uno dei copolimeri a blocchi sintetizzati, nello specifico **poli(TMC-b-DL-LA)4**.

E' stata inoltre effettuata l'analisi degli integrali dell'area dei picchi dello spettro al protone per determinare la percentuale di presenza dei due monomeri nella catena polimerica.

Vista la natura collosa di tutti i copolimeri ottenuti, si è cercato di sintetizzare un copolimero contenente un eccesso di lattide, sperando di ottenere un prodotto di natura solida.

Osservando le quantità utilizzate nei tentativi precedenti si sono approssimativamente definite le quantità dei due monomeri da far reagire per ottenere un copolimero contenente un blocco di DL-lattide corrispondente a circa il 70% della catena polimerica. Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato all' $^1\text{H-NMR}$, dove dall'analisi degli integrali dei picchi dello spettro si evidenzia una percentuale di DL-lattide corrispondente a circa 66% in moli della catena polimerica, risultato coerente con le aspettative prefissate dalle quantità dei due monomeri.

Nella tabella che segue sono indicate le quantità di ciascun monomero utilizzate nelle prove di sintesi con stagno (II) ottanoato sopra citate e la percentuale di acido lattico presente nella catena polimerica, calcolate tramite l'integrale dei picchi dello spettro al protone; **poli(TMC-DL-LA)3** indica il

copolimero statistico, mentre gli altri derivano da prove di polimerizzazione effettuate per ottenere copolimeri a blocchi.

CAMPIONE	DL-LA (mmol)	DL-LA (g)	TMC (mmol)	TMC (g)	% DL-LA
poli(TMC-DL-LA)3	9,8	1,4	9,8	1,0	40
poli(TMC-b-DL-LA)4	9,8	1,4	9,8	1,0	56
poli(TMC-b-DL-LA)5	9,8	1,4	9,8	1,0	39
poli(TMC-b-DL-LA)6	9,8	1,4	6,9	0,7	51
poli(TMC-b-DL-LA)7	9,8	1,4	4,9	0,5	66

Tabella 6.1. Sintesi di copolimeri a blocchi contenenti TMC e DL-LA.

La sintesi di **poli(TMC-b-DL-LA)5** è stata effettuata mantenendo le stesse quantità di **poli(TMC-b-DL-LA)4** ma utilizzando il monomero DL-LA dopo averlo ulteriormente purificato mediante cristallizzazione con toluene. Come si può vedere, la reazione ha portato ad un risultato molto diverso dal copolimero ottenuto da lattide non purificato.

A questo punto si è effettuato un confronto tra lo spettro ^{13}C -NMR del copolimero statistico **poli(TMC-DL-LA)3** con uno di un copolimero ipotizzato a blocchi tra quelli precedentemente ottenuti allo scopo di verificare l'effettiva bloccosità di questi copolimeri.

Come si può osservare nello spettro del copolimero statistico il picco relativo al gruppo carbonile di uno dei due monomeri è leggermente più allargato e presenta molteplicità perché risente di un'influenza della vicinanza di un gruppo carbonile con un intorno sempre diverso e non è inglobato in una sequenza ordinata come quella che si ha con un copolimero a blocchi.

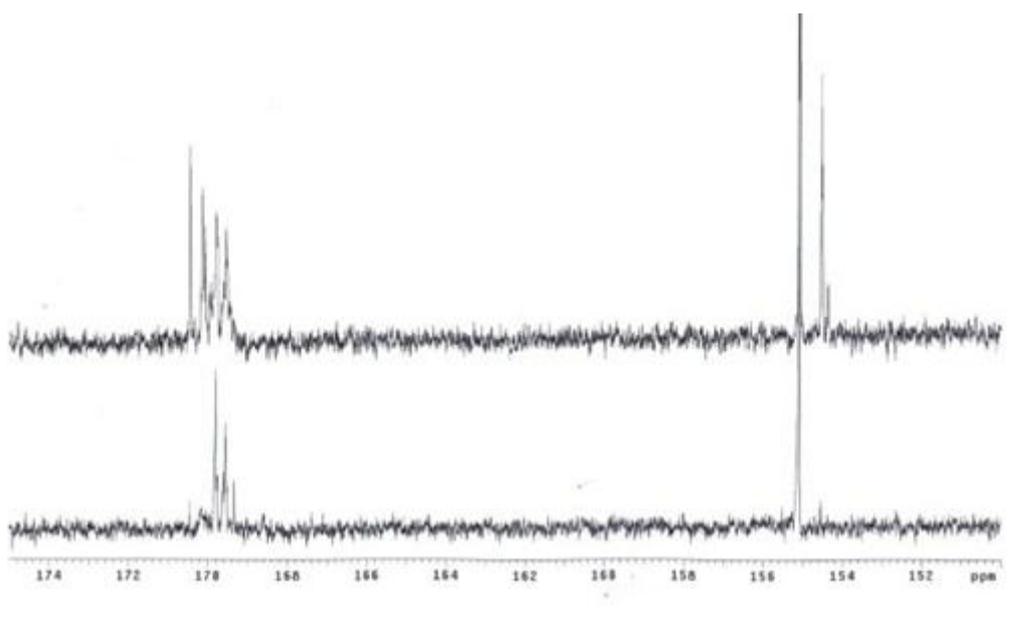


Figura 6.16. Spettri ^{13}C -NMR a confronto: sopra il copolimero statistico e in basso un copolimero a blocchi tra quelli sintetizzati precedentemente.

6.2.1.1. Sintesi di copolimeri TMC-L-lattide a blocchi di uguale lunghezza, poli(TMC-b-L-LA)8,9,10

Dopo aver sintetizzato copolimeri a blocchi con il lattide racemo si è sperimentata la polimerizzazione di copolimeri derivanti da L-lattide insieme al TMC.

Usando la stessa sintesi catalizzata da stagno (II) ottanoato si è cercato di ottenere copolimeri L-LA-TMC con blocchi di paragonabile lunghezza. Nella tabella seguente sono mostrate le quantità in moli e grammi dei monomeri nei diversi tentativi di polimerizzazione e la percentuale di L-lattide effettivamente presente nella catena polimerica.

Come si può vedere dai dati riportati in tabella non si è riusciti con tre tentativi ad ottenere un copolimero con blocchi di simile lunghezza. La sperimentazione dovrà essere quindi approfondita con ulteriori prove di polimerizzazione.

CAMPIONE	L-LA (mmol)	L-LA (g)	TMC (mmol)	TMC (g)	% L-LA
poli(TMC-b-L-LA)8	9,8	1,4	9,8	1,0	81
poli(TMC-b-L-LA)9	4,9	0,7	9,8	1,0	29
poli(TMC-b-L-LA)10	6,9	1,0	9,8	1,0	31

Tabella 6.2.. Quantità di monomeri utilizzate nei tentativi di sintesi di copolimeri di blocchi TMC e L-LA di uguale lunghezza.

I tre copolimeri ottenuti sono stati caratterizzati all' $^1\text{H-NMR}$: in Figura 6.17. sono riportati gli spettri dei due monomeri e di uno dei copolimeri in modo da evidenziare le differenze tra i picchi caratteristici dei monomeri e quelli shiftati del copolimero.

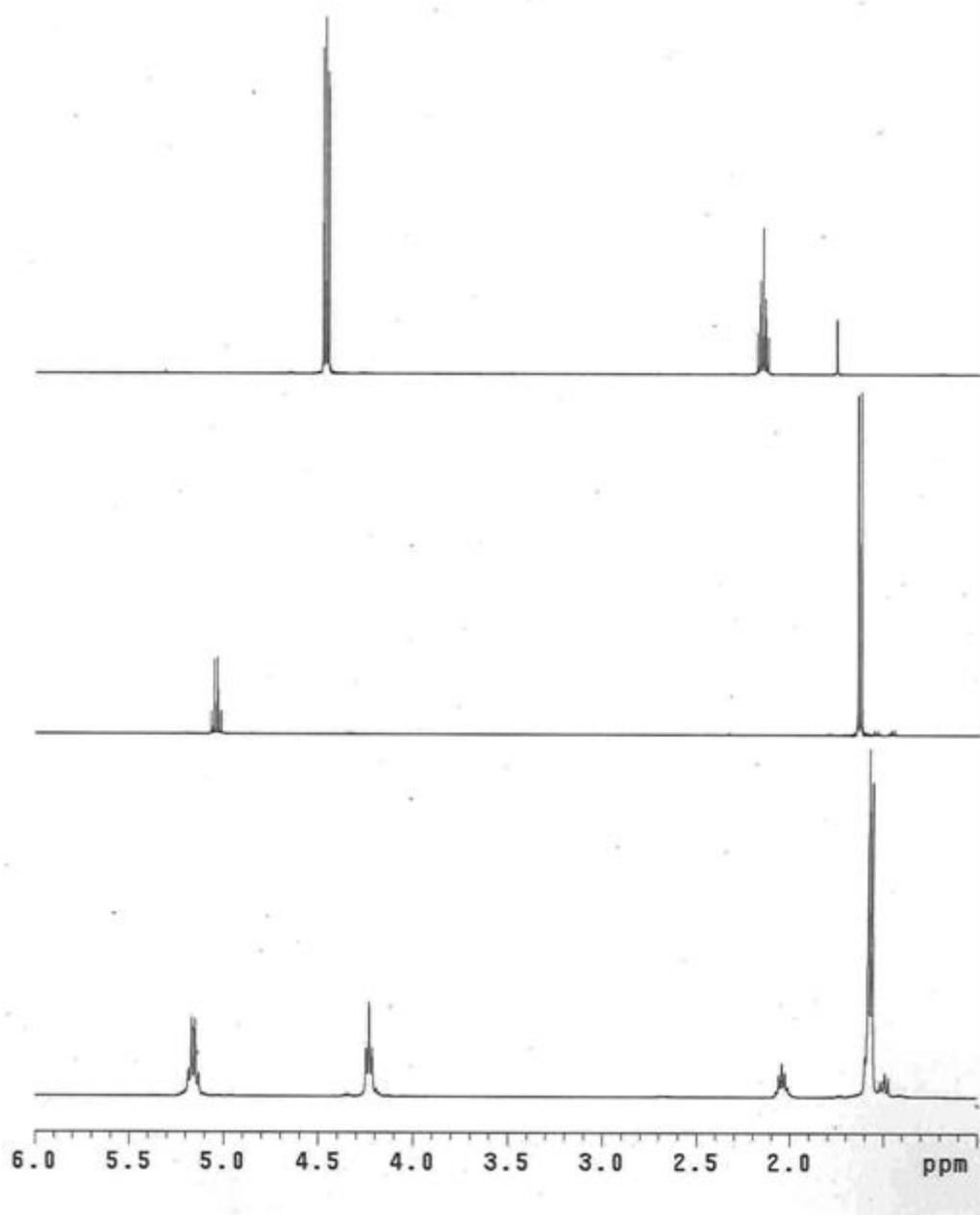


Figura 6.17. Spettri $^1\text{H-NMR}$ a confronto: sopra il TMC, al centro l' L-lattide e in basso il polimero.

7. COPOLIMERI PDO-LA

La seconda parte dell'elaborato riguarda invece i copolimeri p-diossanone-DL-lattide partendo dalla sintesi del monomero p-diossanone (PDO, nome commerciale del 1,4-dioxane-2-one).

La via sintetica scelta otteneva PDO da acido 2-(2-metossi etossi) acetico e acido bromidrico al 62% con una resa del 49%^[29].

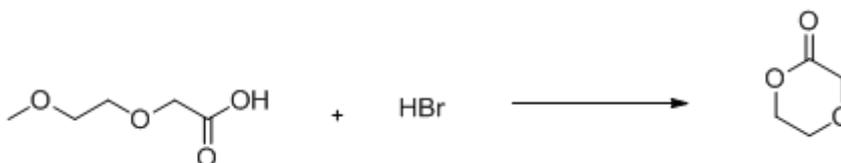


Figura 7.1. Sintesi PDO

Dopo aver ottenuto il monomero, si è tentata la reazione con il lattide con lo scopo di formare copolimeri a blocchi.

La polimerizzazione del PDO viene solitamente effettuata, come per il TMC, tramite polimerizzazione ad apertura di anello (ROP) usando stagno (II) ottanoato ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) come catalizzatore^[30,31,32,33](vedere Figura 6.5.).

Visto il possibile utilizzo di questi copolimeri in campo biomedico unita all'innegabile tossicità dei composti a base di stagno, anche per il PDO come per il TMC, si è tentato di cercare una via sintetica che utilizzasse un metallo più biocompatibile, come lo zirconio utilizzato nella preparazione dei precedenti copolimeri.

7.1. Sintesi di copolimeri PDO-DL-Lattide utilizzando come catalizzatore zirconio acetilacetato

Reazioni di polimerizzazione che utilizzassero catalizzatori diversi da quelli a base di stagno non se ne sono trovate in letteratura. Pertanto si è tentata la polimerizzazione con lo zirconio (IV) acetilacetato (vedere Figura 6.7.) adoperando la stessa metodica precedentemente usata per la preparazione del polimero **poli(DL-LA-TMC)2**.

7.1.1. Polimerizzazione in soluzione di THF a 60°C, poli(PDO-DL-LA)1

Inizialmente si è tentata la polimerizzazione in soluzione di THF a 60°C per sei giorni.

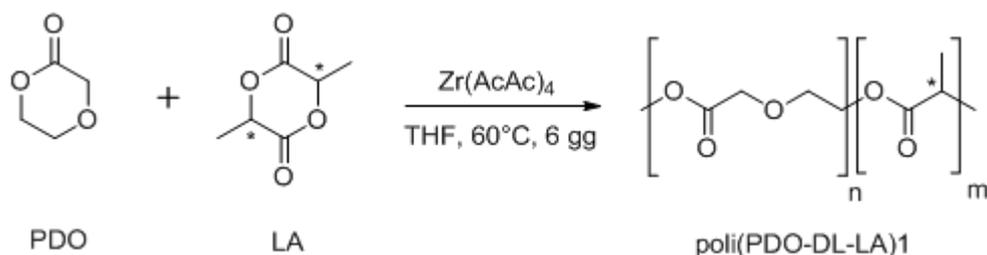


Figura 7.2. Schema di reazione della polimerizzazione del poli(PDO-DL-LA)1

Il polimero ottenuto è stato caratterizzato all' 1H -NMR, dove si è notata la presenza dei picchi di entrambi i monomeri (1,6 e 5,1 ppm corrispondenti al polilattide e 3,8, 4,2 e 4,5 ppm corrispondenti al poliPDO), quindi si può dire che entrambi non hanno polimerizzato. In Figura 7.3 sono riportati gli spettri dei due monomeri e del polimero in modo da rendere evidente che non vi sono differenze.

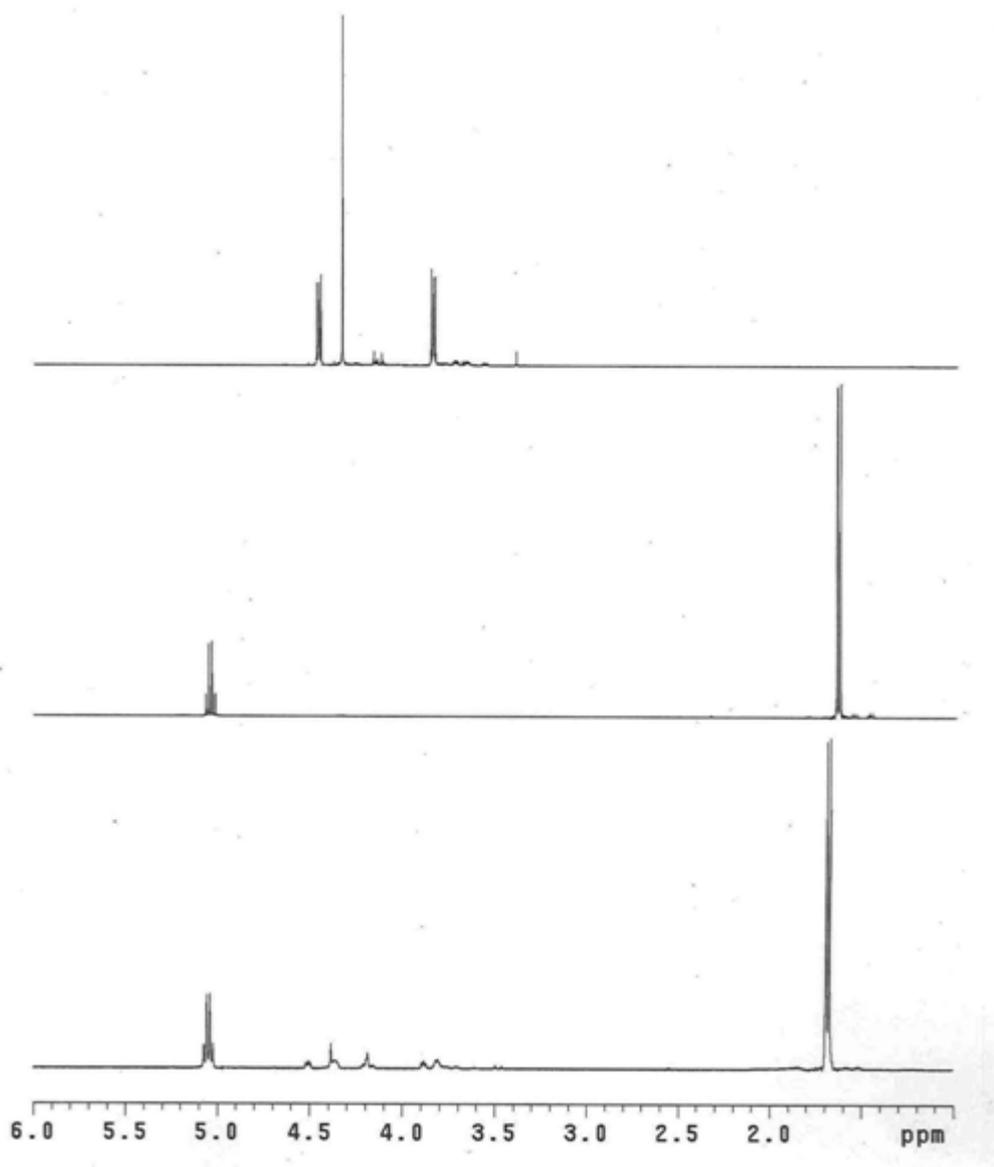


Figura 7.3. Spettri ¹H-NMR a confronto: sopra il PDO, al centro il DL-lattide e in basso il polimero.

7.1.2. Polimerizzazione in soluzione di DMF a 60°C, poli(PDO-DL-LA)₂

Il secondo passo è stato quello di migliorare la procedura tentando di trovare un solvente adeguato in modo da rendere più omogenea la miscela di polimerizzazione.

A questo proposito sono state effettuate delle prove di solubilità per individuare un potenziale solvente da utilizzare in questa metodologia sintetica.

I solventi testati, senza successo sia a freddo che a caldo sono stati: toluene, 1,4-diossano, tert-butil-benzene. L'ultimo tentativo è stato effettuato con DMF che ha dato risultati incoraggianti a caldo. Per tale motivo è stata effettuata la stessa reazione di polimerizzazione in soluzione di DMF, a 60°C per tre giorni.



Figura 7.4. Schema di reazione della polimerizzazione del poli(PDO-DL-LA)₂

Il prodotto è stato purificato ed analizzato all' 1H -NMR.

Lo spettro del polimero dimostra la presenza dei picchi caratteristici del DL-lattide shiftati rispetto al monomero, mentre quelli relativi alle unità derivanti dal polimero PDO corrispondono a quelli del monomero, quindi si può concludere che in questa via sintetica il PDO non ha polimerizzato a differenza del DL-lattide.

In Figura 7.5. è riportato lo spettro del polimero.

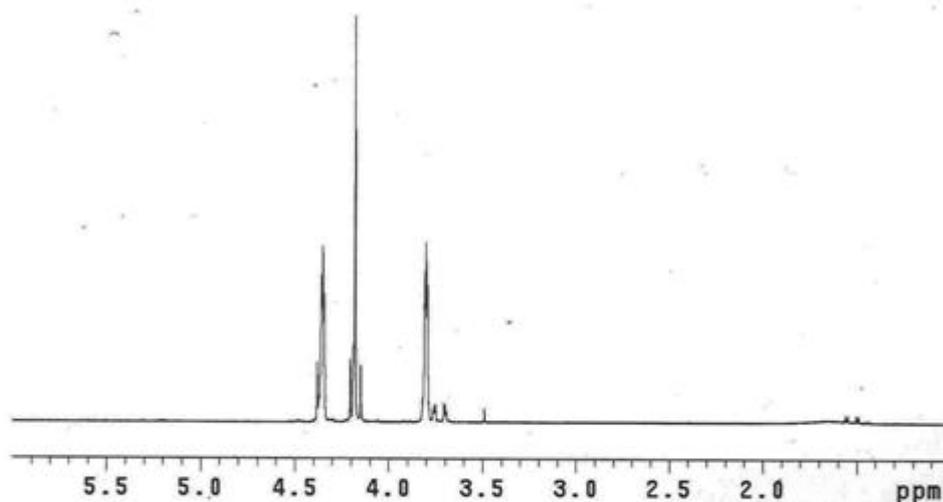


Figura 7.5. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del copolimero poli(PDO-DL-LA)₂

7.2. Sintesi di copolimeri PDO-DL-Lattide utilizzando come catalizzatore stagno ottanoato

L'utilizzo di un catalizzatore a bassa tossicità come lo zirconio (IV) acetilacetato non ha purtroppo soddisfatto le richieste di questo elaborato, pertanto si è deciso di seguire anche in questa seconda parte di tesi le metodologie classiche utilizzate per la copolimerizzazione dei monomeri PDO e DL-lattide operando con il catalizzatore stagno (II) ottanoato, cercando di ottenere copolimeri a blocchi, inserendo quindi i monomeri in maniera sequenziale.

7.2.1. Polimerizzazione in soluzione di toluene a 100°C^{32} poli(PDO-b-DL-LA)₃

Si è realizzata la polimerizzazione in soluzione di toluene catalizzata da stagno (II) ottanoato utilizzando come iniziatore 1-dodecanolo a $100^\circ\text{C}^{[32]}$, inserendo prima il monomero PDO e poi dopo tre giorni di polimerizzazione aggiungendo il DL-lattide.

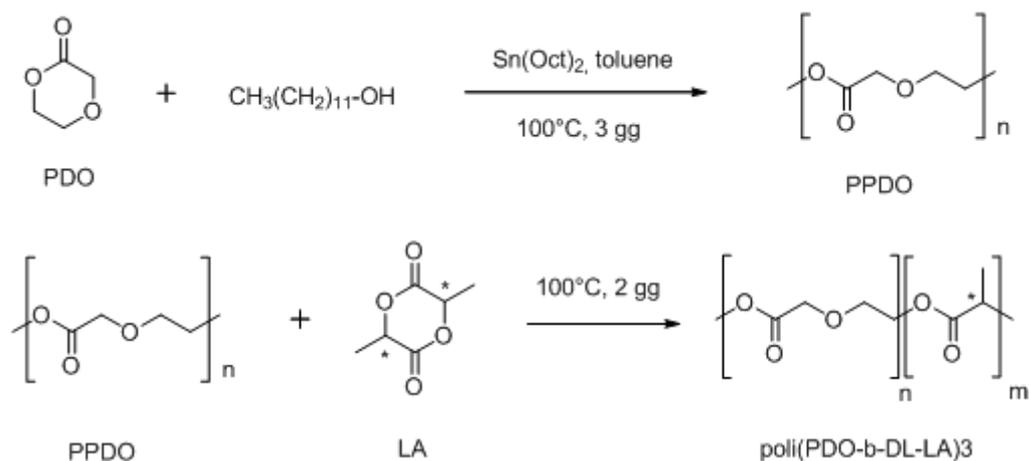


Figura 7.6. Sintesi del copolimero poli(PDO-b-DL-LA)3

Il prodotto ottenuto con questa metodologia di sintesi, è stato caratterizzato all' $^1\text{H-NMR}$, dove si è osservata la presenza dei picchi derivanti dal monomero PDO (3,8, 4,2 e 4,35 ppm), leggermente shiftati rispetto a quelli corrispondenti al monomero (3,9, 4,3 e 4,5 ppm), mentre i picchi relativi al PLA corrispondono a quello del lattide monomero. Si può dire quindi che in questo caso solo il PDO ha polimerizzato.

In Figura 7.7. sono riportati gli spettri dei due monomeri e del polimero in modo da rendere visibili le differenze.

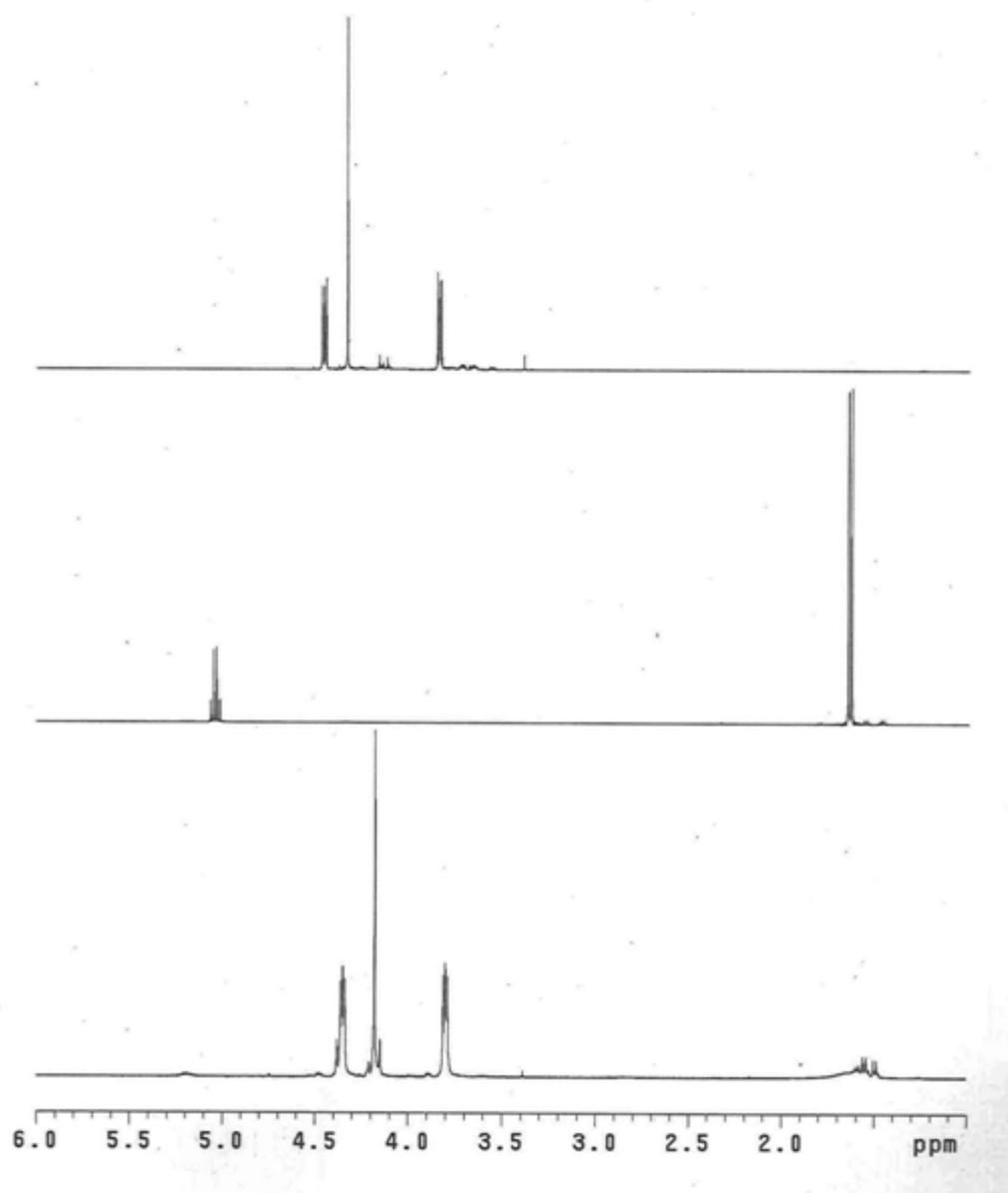


Figura 7.7. Spettri $^1\text{H-NMR}$ a confronto: sopra PDO, al centro DL-lattide e in basso il polimero.

Anche questa via sintetica non ha dato quindi i risultati sperati. Teoricamente il nostro obiettivo anche per questa coppia di monomeri, era quello di riuscire a sintetizzare un copolimero a blocchi di DL-lattide e PDO che avessero paragonabile lunghezza.

Anche in questo caso, come i copolimeri trattati precedentemente derivanti da DL-lattide e TMC, un prodotto costituito da due blocchi di paragonabile

lunghezza, dovrebbe mostrare una certa rigidità a temperatura ambiente: il PPDO ha, infatti, una T_g intorno a -9°C , responsabile di un aspetto di liquido viscoso, mentre il PDLLA ha una T_g intorno ai 50°C , quindi dovrebbe presentarsi rigido alla temperatura ambiente.

Questa seconda parte dell'elaborato andrà quindi approfondita, individuando una via sintetica che soddisfi l'obiettivo prefissato.

CONCLUSIONI

8. CONCLUSIONI

Lo scopo di quest'elaborato era la sintesi dei due monomeri trimetilene-carbonato (TMC) e p-diossanone (PDO) da utilizzare poi nella formazione di copolimeri a blocchi con il lattide commerciale racemo e levogiro.

Le sintesi sperimentate hanno dato buoni risultati dopo vari tentativi per quanto riguarda il monomero trimetilene-carbonato, mentre il p-diossanone è stato sintetizzato da subito con buona resa utilizzando una reazione trovata in bibliografia.

Il lavoro è continuato poi con la sperimentazione delle diverse tecniche di polimerizzazione cercando di ottenere copolimeri a blocchi che possono venire utilizzati, data la loro supponibile proprietà di memoria di forma, per applicazioni in campo biomedico dove è richiesta la biocompatibilità con i tessuti corporei.

Per la sintesi dei prodotti di mio interesse, il processo più comune e consolidato è la polimerizzazione ad apertura di anello (ROP) dei corrispondenti monomeri usando stagno (II) ottanoato ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) come catalizzatore. Tale prodotto però non risponde all'esigenza di essere biocompatibile. Per risolvere questo problema si è cercato di indirizzare le prove di polimerizzazione utilizzando come iniziatori composti a base di metalli a bassa tossicità efficaci, che siano capaci di iniziare tali reazioni di polimerizzazione e poi di permettere la copolimerizzazione a blocchi, controllando l'effettivo ottenimento dei prodotti di polimerizzazione desiderati tramite spettri $^1\text{H-NMR}$.

Si è puntata in un primo momento l'attenzione su un catalizzatore a base di un metallo biocompatibile come lo zirconio, nello specifico lo zirconio (IV) acetilacetato.

La polimerizzazione effettuata in massa ha permesso di ottenere la reazione di entrambi i monomeri ma la catena presentava una netta prevalenza di polimero PDLLA (circa il 90%). Si è tentata allora la polimerizzazione in soluzione,

utilizzando come solvente THF, ma in questo caso non si è avuta polimerizzazione.

Dato che il catalizzatore a base di zirconio non ha dato i risultati sperati, si è deciso di seguire le metodologie classiche utilizzate operando con il catalizzatore stagno (II) ottanoato.

In soluzione di p-xilene si sono ottenuti i risultati desiderati, preparando prima un copolimero statistico e poi, modificando la metodologia di sintesi aggiungendo in maniera sequenziale i due monomeri, dei copolimeri a blocchi.

A questo punto si è cercato di ottenere un copolimero contenente due blocchi di paragonabile lunghezza variando le quantità dei diversi monomeri. Dopo alcuni tentativi, il copolimero **poli(TMC-DL-LA)6** ha dato come risultato una percentuale di DL-lattide pari al 51%, quindi si poteva confermare l'effettiva validità della metodologia di sintesi. Si è successivamente tentata la preparazione di un copolimero contenente un eccesso di DL-lattide, sperando di ottenere un prodotto solido, visto che tutti i copolimeri preparati con questa via di sintesi erano di natura collosa. Definendo approssimativamente le quantità dei due monomeri da far reagire il copolimero **poli(TMC-DL-LA)7** è risultato essere formato da una catena macromolecolare contenente un 66% in moli di DL-lattide.

Si è quindi utilizzato questo metodo di sintesi cercando di ottenere copolimeri a blocchi di uguale lunghezza derivanti da lattide levogiro e TMC, **poli(TMC-L-LA)**; dopo tre tentativi non si è riusciti ad ottenere il copolimero desiderato. Questa sperimentazione andrà pertanto approfondita con ulteriori prove di polimerizzazione avendo l'accuratezza di ripetere ulteriormente la purificazione dei monomeri utilizzati.

Nella seconda parte dell'elaborato si è cercato di preparare copolimeri derivanti da PDO e DL-lattide, **poli(PDO-DL-LA)**; sfruttando le conoscenze acquisite con le prove di polimerizzazione effettuate per i precedenti copolimeri si è utilizzato inizialmente il catalizzatore zirconio (IV) acetilacetato, provando

di fare avvenire la polimerizzazione in soluzione. In tali condizioni non si è prodotto il copolimero desiderato, dallo spettro si notava infatti la presenza dei soli monomeri nella miscela di reazione rimasta eterogenea. È stato allora cambiato il solvente sperando di omogeneizzare il sistema di reazione, individuando con prove di solubilità come potenziale candidato la DMF. Dalla polimerizzazione è risultata però una catena contenente solo il polimero DL-lattide, mentre il monomero PDO non aveva reagito. Visto che anche in questo caso il catalizzatore a bassa tossicità non ha soddisfatto le aspettative si è deciso di utilizzare il catalizzatore a base di stagno (II) utilizzato con successo per le sintesi dei polimeri precedenti. La via di polimerizzazione trovata in letteratura che utilizzava questo catalizzatore ha permesso di ottenere però una catena polimerica contenente solo l'omopolimero PDO, quindi non ha dato i risultati sperati.

La sintesi in questione si avvaleva di un iniziatore e di un solvente diversi rispetto a quelli utilizzati per i copolimeri della serie **poli(TMC-DL-LA)**, nello specifico utilizzava dodecanolo e toluene piuttosto che butanolo e p-xilene. Questa seconda parte dell'elaborato andrà quindi approfondita individuando le condizioni di reazione che producano un copolimero **poli(PDO-DL-LA)**, con due blocchi di paragonabile lunghezza dei due polimeri.

PARTE SPERIMENTALE

9. CARATTERIZZAZIONE DEI PRODOTTI

La caratterizzazione dei composti sintetizzati è stata effettuata mediante differenti tecniche sperimentali:

✓ *Spettroscopia NMR*

Gli spettri ^1H - e ^{13}C -NMR sono stati registrati con spettrometro Varian “Mercury 400” operante a 400 MHz per il protone in soluzione di cloroformio deuterato (CDCl_3) con TMS come riferimento interno.

✓ *Spettroscopia IR*

Gli spettri infrarossi sono stati registrati utilizzando spettrofotometri FT-IR Perkin Elmer “Spectrum one” interfacciati con un elaboratore dati, utilizzando per l’analisi dischetti di NaCl e pasticche di KBr.

10. SOLVENTI E REAGENTI

Per la criticità delle condizioni sperimentali, i prodotti commerciali sono stati generalmente purificati prima del loro utilizzo.

Toluene e p-xilene

Prima del loro utilizzo i solventi delle reazioni sono stati in contatto con setacci molecolari Union Carbide 4A per diverse ore e poi anidrificati attraverso distillazione con sodio e benzofenone in atmosfera di azoto al fine di eliminare le tracce di acqua residua.

DMF

Il solvente prima di essere utilizzato è stato in contatto con setacci molecolari Union Carbide 4A per diverse ore.

THF

Il solvente prima di essere utilizzato è stato in contatto con pellet di idrossido di sodio per rimuovere i prodotti utilizzati come stabilizzanti e poi anidrificato attraverso distillazione con sodio e benzofenone in atmosfera di azoto.

D,L-lattide e L-lattide

Il prodotto commerciale viene cristallizzato solubilizzandolo in toluene a ebollizione incipiente. Per ottenere una maggiore resa di cristallizzazione, la soluzione deve essere il più vicino possibile al punto di saturazione. Una volta cristallizzato, raffreddandolo prima a temperatura ambiente per alcune ore e poi in freezer per una notte, il lattide viene filtrato con filtro buchner e conservato in essiccatore sotto vuoto.

I monomeri commerciali (DL-lattide e L-lattide) e quelli sintetizzati (PDO e TMC) vengono utilizzati per le prove di polimerizzazione dopo essere stati posti in pistola termica sotto vuoto, per circa 8 ore per fare in modo che

perdano totalmente l'umidità residua. I campioni così trattati vengono conservati e manipolati in dry-box mantenendoli in atmosfera di argon.

Zirconio (IV) Acetil-acetonato e Stagno (II) Ottanoato

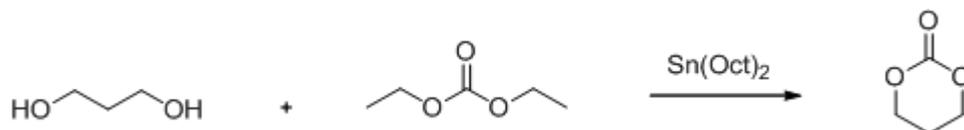
I catalizzatori vengono conservati in dry-box mantenendoli in atmosfera di argon.

1-Butanolo

L'iniziatore dopo esser stato in contatto con setacci molecolari Union Carbide 4A per diverse ore, viene conservato in dry-box mantenendolo in atmosfera di argon.

11. SINTESI 1,3-DIOXAN-2-ONE

(TRIMETILENCARBONATO, TMC)^[12]

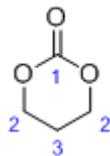


La vetreria necessaria alla esecuzione di questa sintesi è stata collocata in stufa a 105°C per una intera giornata allo scopo di allontanare le tracce di umidità.

In un pallone da 250 ml munito di agitatore sono stati aggiunti in quantità equimolare 25 ml di 1,3-propanediolo (0,35 mol) e 41,9 ml di di-etil-carbonato (0,35 mol). Alla miscela di reazione si aggiungono 5,53 ml di stagno 2-etil-esanoato (corrispondenti al 5% in moli del reagente).

Al collo del pallone viene collegato il tubo refrigerante ed alla sua estremità il collettore dell'azoto. Mantenendo l'ambiente di reazione ben miscelato, si innalza la temperatura fino a 130°C (temperatura di ebollizione del di-etil-carbonato) e si lascia a riflusso per 7 ore sempre in atmosfera di azoto. Si raffredda la soluzione e si procede effettuando una prima distillazione a pressione atmosferica, in modo da asportare tutto l'etanolo formatosi durante la reazione.

Si trasferisce tutto il prodotto in un Claisen con canna ad aria e si effettua una distillazione sotto vuoto (b.p. = 130°C a P = 0,4 mbar) dove si separa il prodotto di interesse costituito da TMC, che si presenta come un fluido viscoso bianco. Il prodotto viene poi sottoposto a purificazione tramite cristallizzazione con etere dietilico: durante il raffreddamento alla comparsa di solido bianco si lascia riposare la soluzione a temperatura ambiente per tre ore, prima di trasferire il pallone col suo contenuto in freezer per una notte. Infine si procede filtrando il solido su büchner, ottenendo 12,30 grammi di prodotto con una resa del 35%.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS):

2,2 (m, 2H, H^3), 4,5 (t, 4H, H^2)

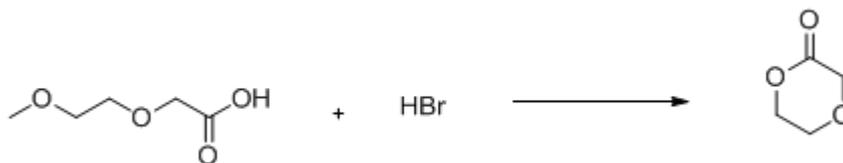
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS)

148,7 (C_1), 77,3 (C_2), 21,9 (C_3)

FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl):

1733 (stretch. C=O carbossilico), 1116 (stretch. C-O).

12. SINTESI 1,4-DIOXAN-2-ONE (P-DIOXANONE, PDO)^[29]



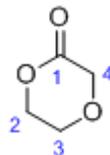
In un pallone a 3 colli da 1 litro munito di agitatore si pongono 134 g di acido 2-(2-metossi etossi) acetico (1 mol) al quale si aggiungono 114 ml di acido bromidrico al 62% (1,5 mol) mantenendo il pallone a 0°C. Si lascia in agitazione a temperatura ambiente per 3 ore e successivamente si scalda fino a 110°C (il riscaldamento viene effettuato in 2 ore aumentando progressivamente la temperatura) facendo poi riflussare a questa temperatura per altre 3 ore.

Si raffredda il pallone di reazione a temperatura ambiente e si tratta successivamente con bicarbonato di sodio fino al raggiungimento di un pH pari a 3.

Si porta il prodotto di reazione all'evaporatore rotante per eliminare una parte di acqua e poi una volta concentrato, si effettua un'estrazione con diclorometano trattando poi la fase organica estratta con Na₂SO₄ anidro.

Il composto rimasto indisciolti nel fondo del pallone dopo l'estrazione, ha colore bianco e appare molto viscoso. A questo si aggiungono 50 ml di toluene (che forma un azeotropo con l'acqua) e si porta all'evaporatore rotante per eliminare il solvente. Si eseguono tre estrazioni con 100 ml di diclorometano ciascuna trasferendo di volta in volta il surnatante in una beuta. Operando in questo modo, il composto rimasto sul fondo diventa dopo ogni estrazione sempre meno viscoso. Gli estratti, una volta riuniti insieme alla fase organica ottenuta prima dell'aggiunta di toluene vengono svaporati per dare una sostanza oleosa alla quale si aggiunge altro toluene al fine di asportare l'acqua residua.

Si purifica il grezzo di reazione mediante distillazione sotto vuoto (b.p. = 78°C a P = 0,7 mbar) ottenendo 49,70 g di prodotto con una resa del 49%, che si presenta come un solido polveroso bianco.



¹H-NMR (CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS):

4,50 (t, 2H, H²), 4,37 (s, 2H, H⁴), 3,88 (t, 2H, H³)

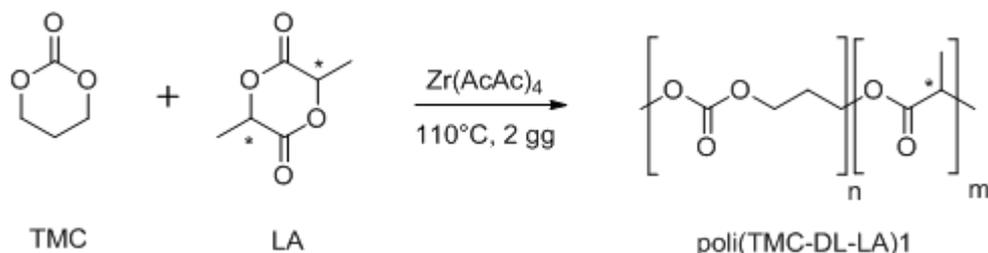
¹³C-NMR (CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS):

166,8 (C₁), 68,8 (C₂), 66,5 , 62,8 (C₄, C₃)

FT-IR (ν in cm⁻¹ su dischetto di NaCl):

1733 (stretch. C=O carbossilico), 1130 (stretch. C-O).

13. SINTESI DEL COPOLIMERO STATISTICO POLI(TMC-DL-LA)1 IN MASSA UTILIZZANDO Zr(ACAC)₄ COME CATALIZZATORE^[25]

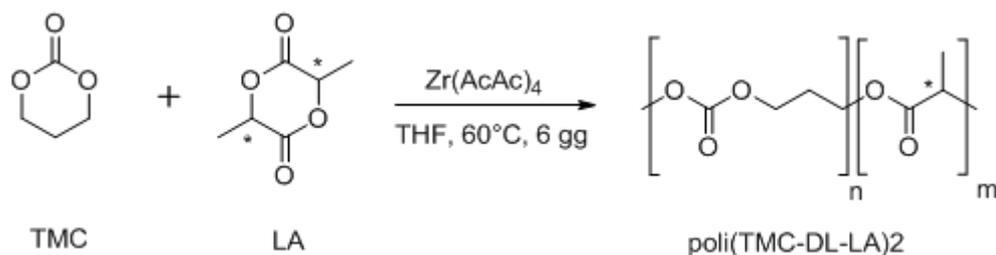


La vetreria necessaria alla esecuzione di questa sintesi è stata collocata in stufa a 105°C per alcuni giorni allo scopo di allontanare le tracce di umidità.

In un provettone di distillazione raffreddato sotto flusso di azoto sono stati inseriti in quantità equimolare i due monomeri (1,00 g di lattide e 0,71 g di TMC) e il catalizzatore in quantità pari a 1/800 delle moli dei due monomeri (4,2 mg). Si chiude il sistema con i tappi appositi e si lascia reagire a 110°C per due giorni sotto flusso di azoto.

Si purifica il prodotto ottenuto inserendo 10 ml di diclorometano che scioglie il solido formato e poi si gocciola la soluzione in 100 ml di metanolo, usato come non-solvente che provoca la precipitazione del polimero. Decantato e buttato il surnatante si rieffettua un'altra purificazione con diclorometano e metanolo ottenendo un precipitato coloso, che viene asciugato a temperatura ambiente per due giorni.

14. SINTESI DEL COPOLIMERO STATISTICO POLI(TMC-DL-LA)₂ IN SOLUZIONE DI THF UTILIZZANDO Zr(AcAc)₄ COME CATALIZZATORE



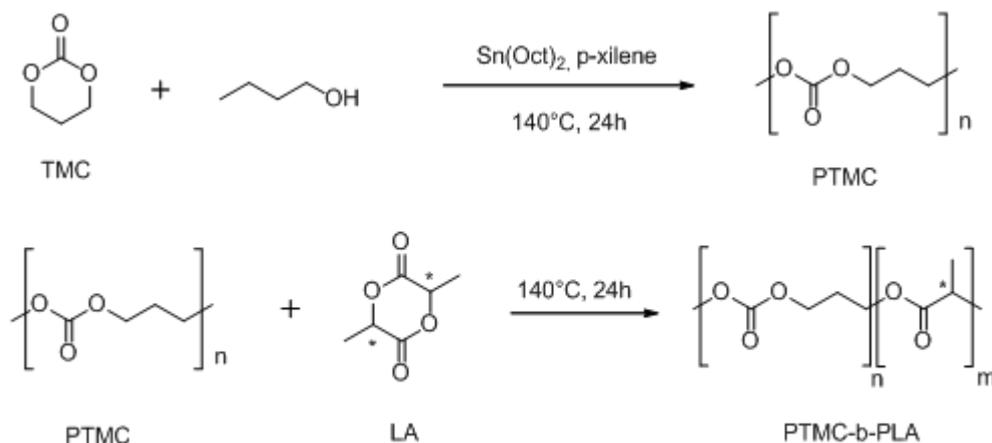
La sintesi è stata eseguita con la stessa metodologia di preparazione del polimero **poli(TMC-DL-LA)₁**. Le uniche differenze riguardano l'aggiunta di 10 ml di THF al provettone di distillazione e il tempo e la temperatura di polimerizzazione, rispettivamente 6 giorni e 60°C.

La purificazione del polimero ottenuto è stata effettuata tentando la precipitazione di aliquote di soluzione di reazione in due provette contenenti una etere di petrolio e l'altra metanolo. Nessuno dei due solventi provocava la precipitazione di polimero, quindi sembra che la polimerizzazione non sia andata a buon fine.

La soluzione è stata portata all'evaporatore rotante e il residuo ottenuto è stato sottoposto all'analisi.

Unisco alla miscela di reazione le soluzioni contenute nelle due provette dove ho tentato la purificazione e porto all'evaporatore rotante. Caratterizzo il prodotto ottenuto all'¹H-NMR.

15. SINTESI DEI COPOLIMERI A BLOCCHI POLI(TMC-b-DL-LA)4-10 IN SOLUZIONE DI P-XILENE UTILIZZANDO COME CATALIZZATORE $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ^[26]



La vetreria necessaria alla esecuzione di questa sintesi è stata collocata in stufa a 105°C per qualche giorno allo scopo di allontanare le tracce di umidità.

In un pallone a tre colli munito di agitatore sono stati inseriti TMC (in quantità variabile in base alle prove di polimerizzazione), 13 μl di butanolo e 4,5 μl di $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. I tre colli sono stati chiusi rispettivamente con una pipa e due tappi di vetro. Questa preparazione è stata effettuata in atmosfera protetta di argon in dry box.

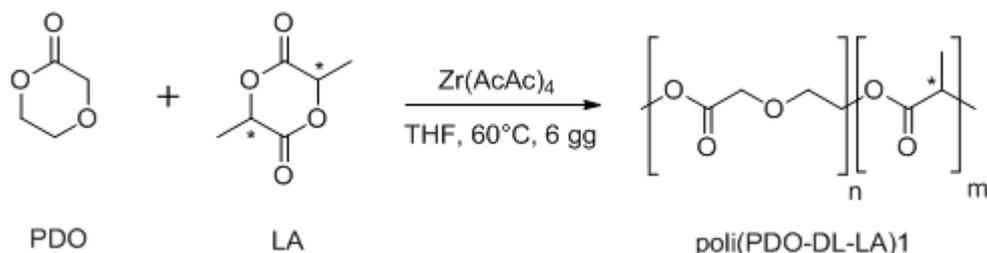
Sotto azoto sono stati aggiunti 10 ml di p-xilene anidro. La reazione è stata portata a riflusso e lasciata in queste condizioni per un giorno. Successivamente è stato inserito il secondo monomero (pesato in dry box e aggiunto nel minor tempo possibile per evitare l'ingresso di aria e umidità nel sistema di reazione). La reazione è stata lasciata proseguire per altre 24 ore nelle stesse condizioni prima di essere fermata.

Dopo raffreddamento del sistema di reazione si procede alla purificazione del polimero, mediante sgocciolamento in soluzione di metanolo a formare un precipitato e successiva dissoluzione in diclorometano e riprecipitazione. Dopo

due cicli di purificazione il prodotto è caratterizzato all' $^1\text{H-NMR}$ e al $^{13}\text{C-NMR}$.

Il copolimero statistico **poli(TMC-DL-LA)3** è stato preparato allo stesso modo inserendo in contemporanea entrambi i monomeri e lasciando reagire a 140°C per 24 ore.

16. SINTESI DEL COPOLIMERO STATISTICO POLI(PDO-DL-LA)1 IN SOLUZIONE DI THF USANDO COME CATALIZZATORE Zr(AcAc)₄.



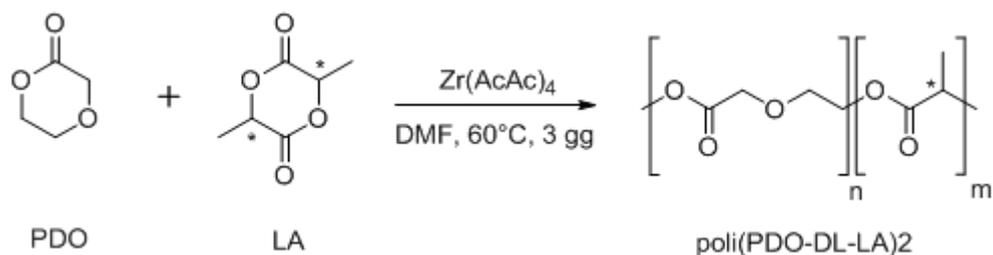
La vetreria necessaria alla esecuzione di questa sintesi è stata collocata in stufa a 105°C per alcuni giorni allo scopo di allontanare le tracce di umidità.

In un proiettone di distillazione raffreddato sotto flusso di azoto sono stati inseriti in quantità equimolare i due monomeri (0,50 grammi di lattide e 0,35 grammi di PDO) e il catalizzatore in quantità pari a 1/800 delle moli totali di monomeri (4,2 mg). Si aggiungono 10 ml di THF e si chiude il sistema con i tappi appositi lasciando reagire a 60°C per sei giorni sotto flusso di azoto.

La purificazione del prodotto ottenuto è stata effettuata tentando la precipitazione di alcune gocce di soluzione di reazione in due provette contenenti una etere di petrolio e l'altra metanolo. Nessuno dei due solventi provocava la precipitazione di polimero, quindi la reazione non ha probabilmente portato al risultato atteso.

Il prodotto ottenuto è stato comunque caratterizzato mediante ¹H-NMR.

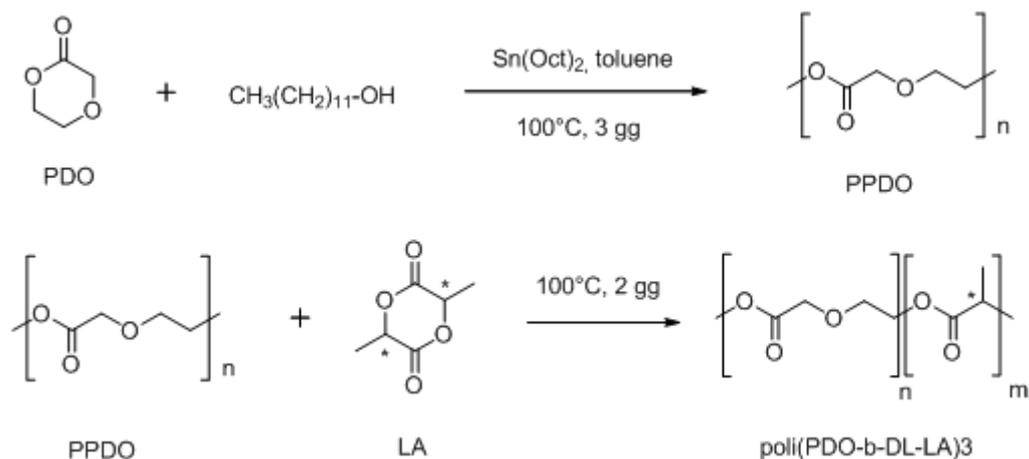
17. SINTESI DEL COPOLIMERO STATISTICO POLI(PDO-DL-LA)₂ IN SOLUZIONE DI DMF USANDO COME CATALIZZATORE Zr(AcAc)₄.



La sintesi è stata eseguita con la stessa metodologia di preparazione del polimero **poli(TMC-DL-LA)₁**. Le uniche differenze riguardano l'utilizzo di 10 ml di DMF anidrificata al provettone di distillazione e il tempo di polimerizzazione, pari a tre giorni.

Si è proceduto alla purificazione del polimero, mediante sgocciolamento in soluzione di metanolo a formare un precipitato successivamente filtrato, asciugato e caratterizzato all'¹H-NMR.

18. SINTESI DEL COPOLIMERO A BLOCCHI POLI(PDO-DL-LA)₃ IN SOLUZIONE DI TOLUENE A 100°C CON CATALIZZATORE Sn(OCT)₂^[32]



La vetreria necessaria alla esecuzione di questa sintesi è stata collocata in stufa a 105°C per alcuni giorni allo scopo di allontanare le tracce di umidità.

In un provettone di distillazione munito di agitatore sono stati inseriti 1,00 g di PDO, una goccia di 1-dodecanolo, una goccia di $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ e 5 ml di toluene anidro. Il sistema, dopo chiusura, è lasciato reagire a 100°C per tre giorni sotto flusso di azoto, dopodiché si è aggiunto 1,00 g di dl-lattide e si è lasciato reagire per altri due giorni a 100°C .

Dopo raffreddamento si è proceduto alla purificazione del polimero, mediante sgocciolamento in soluzione di metanolo a formare un precipitato e successiva dissoluzione in diclorometano. Dopo due cicli di purificazione il prodotto è caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$.

BIBLIOGRAFIA

-
- [1] Kaplan D.L., *Biopolymer from renewable resources*, Ed. Springer-Verlag, **Cap. 15**, 367-411 (1998)
- [2] Becker J.M., Pounder R.J., Dove A.P., *Macromolecular Rapid Communications*, **31**, 1923-1937 (2010)
- [3] Darensbourg D.J., Chol W., Richers C.P., *Macromolecules*, **40**, 3521-3523 (2008)
- [4] Wang X.L., Yang K., Wang Y., Chen D., Chen S., *Polymer*, **45**, 7961-7968 (2004)
- [5] Chang L.T., Read T.A., *Journal of Metals*, **191**, 47-52 (1951)
- [6] Liu C., Qin H., Mather P.T., *Journal of Materials Chemistry*, **17**, 1543-1558 (2007)
- [7] Xie T., *Polymer*, **52**, 4985-5000 (2011)
- [8] Rousseau I.A., *Polymer Engineering and Science*, **48**, 2075-2089 (2008)
- [9] Ratna D., Karger-Kocsis J., *Journal of Materials Science*, **43**, 264-269 (2008)
- [10] Fujinami T., Sato S., Sakai S., *Chemistry Letters*, 749-752 (1981)
- [11] Al-Azemi T.F., Bisht K.S., *Macromolecules*, **32**, 6536-6540 (1999)
- [12] Albertsson A.C., Sjöling Maria, *Journal of Macromolecular Science, Pure and Applied Chemistry*, **A29 (1)**, 43-54 (1992)
- [13] Tasaki H., Toshima K., Matsumura S., *Macromolecular Bioscience*, **3**, 436-441 (2003)
- [14] Deivasagayam D., Peruch F., *Polymer*, **52**, 4686-4693 (2011)
- [15] Kricheldorf H. R., Ahrens Dorf K., Rost S., *Macromolecular Chemistry and Physics*, **205**, 1602-1610 (2004)
- [16] Zhang Z., Grijpma D.W., Feijen J., *Macromolecular Chemistry and Physics*, **205**, 867-875 (2004)
- [17] Mazarro R., Gracia I., Rodriguez J.F., Storti G., Morbidelli M., *Polym Int* (2011)
- [18] Pastusiak M., Dobrzynski P., Kaczmarczyk B., Kasperczyk J., *Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry*, **49**, 2504-2512 (2011)
- [19] Deivasagayam D., Peruch F., *Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry*, **49**, 5176-5185 (2011)

-
- [20] Monticelli O., Cavallo D., Bocchini S., Frache A., Carniato F., Tonelotto A., *Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry*, **49**, 4794-4799 (2011)
- [21] Pastusiak M., Dobrzynski P., Kaczmarczyk B., Kasperczyk J., Smola A., *Polymer*, **52**, 5255-5261 (2011)
- [22] Darensbourg D.J., Choi W., Karroonnirun O., Bhuvanesh N., *Macromolecules*, **41**, 3493-3502 (2008)
- [23] Simic V., Pensec S., Spassky N., *Macromolecular Symposia*, **153**, 109-121 (2000)
- [24] Tsutsumi C., Yamamoto K., Ichimaru A., Nodono M., Nakagawa K., Yasuda H., *Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry*, **41**, 3572-3588 (2003)
- [25] Dobrzynski P., Kasperczik J., *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **44**, 3184-3201 (2006)
- [26] Kim J.H., Lee S.Y., Chung D.J., *Polymer Journal*, **32**, 1056-1059 (2000)
- [27] Cerri E., Tesi di Laurea, Università di Bologna (2010)
- [28] Lemmouchi Y., Perry M.C., Amass A.J., Chakraborty K., Schacht E., *Journal of Polymer Science, Part A, Polymer Chemistry*, **46**, 5348-5362 (2008)
- [29] Grablowitz H., Lendlein A., *Journal of Materials Chemistry*, **17**, 4050-4056 (2007)
- [30] Wang Y., WO 2008/154143 A2
- [31] Wang Y., US 2009/0088835 A1
- [32] Wang Y., US 2008/0306592 A1
- [33] Wang Y., WO 2009/045808 A2