

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Studio approfondito di processi post-
polimerizzazione del poli(glicidil metacrilato)**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Gabriele Costa

RELATORE

Prof. Loris Giorgini

CORRELATORE

Dott. Massimo Benaglia

Sessione III

Anno Accademico 2012-2013

Abstract

È stata studiata la reattività del poli(glicidil metacrilato), sintetizzato in maniera controllata mediante tecnica RAFT, con un reagente nucleofilo come la morfolina in vari solventi polari aprotici allo scopo di ottimizzare le condizioni del processo quali tempo di reazione ed eccesso di morfolina. Una forte interazione del solvente col polimero durante la reazione mediante ponti idrogeno si è dimostrata fondamentale per ridurre i tempi di reazione e l'eccesso di nucleofilo.

Dalla osservazione delle tracce GPC si sono rilevati diversi comportamenti dovuti alla reattività del sulfidrilico derivante dall'aminolisi del gruppo RAFT. Nei vari solventi utilizzati vengono a crearsi le condizioni per cui si instaurano diverse associazioni intercatena, che danno luogo a dimeri ed in minor misura a trimeri e tetrameri, e intra-catena, che danno luogo a conformazioni cicliche.

È stata inoltre studiata la reattività dei gruppi ossidrilici, derivanti dall'apertura dei gruppi epossidici da parte della morfolina nel trattamento di post-polimerizzazione, allo scopo di legare lungo la catena marker fluorescenti funzionalizzati con isotiocianati.

Abstract

The reactivity of poly(glycidyl methacrylate), obtained by RAFT controlled radical polymerization, has been investigated with a nucleophilic agent, such as morpholine, in various aprotic polar solvents in order to optimize the reaction (time and nucleophile excess). A strong interaction between polymer and solvent, gained by hydrogen bonds, during the process has proved to be essential in order to lower the reaction time and the nucleophilic agent excess.

Dissimilar behaviors have been detected by GPC analysis due to the reactivity of the sulfhydryl formed during the RAFT's aminolysis. The various solvents lead to conditions in which different inter and intra-chain associations occur; the result is the formation of dimers, trimers and tetramers (to a less extent) in the first case, and cyclical structures in the second one.

The reactivity of the hydroxy group, formed during the ring opening reaction, has been further investigated in order to link isothiocyanate-functionalized fluorescent marker along the polymeric chain.

1	INTRODUZIONE	3
1.1	POLIMERIZZAZIONE RADICALICA CONTROLLATA	3
1.2	LA POLIMERIZZAZIONE RAFT	6
1.3	CARATTERISTICHE DI UN BUON AGENTE RAFT	10
1.4	LA POLIMERIZZAZIONE RAFT DI MONOMERI “PIÙ ATTIVATI” E “MENO ATTIVATI”	11
1.5	PROCESSI DI POST POLIMERIZZAZIONE	13
2	SCOPO	15
3	RISULTATI E DISCUSSIONI	18
3.1	SINTESI DELL’AGENTE RAFT	18
3.2	SINTESI DEI POLIMERI	20
3.2.1	<i>Sintesi Poli(glicidil metacrilato)</i>	20
3.3	TRATTAMENTO DEL PGMA CON MORFOLINA	21
3.4	STUDIO DELLA REATTIVITÀ INTRA E INTER CATENA	26
3.5	TRATTAMENTO DEL PHMPMA CON ISOTIOCIANATI	36
3.5.1	<i>Fluoresceina isotiocianato</i>	37
3.5.2	<i>4-nitrofenil isotiocianato</i>	39
4	CONCLUSIONI	42
5	PARTE SPERIMENTALE.....	44
5.1	SOLVENTI E REAGENTI	44
5.2	CARATTERIZZAZIONE DEI PRODOTTI SINTETIZZATI	44
5.3	SINTESI AGENTE RAFT	45
5.4	SINTESI DEL POLI(GLICIDIL METACRILATO).....	46
5.5	REAZIONI DI POST POLIMERIZZAZIONE	48
5.5.1	<i>Reazione di apertura dell’anello epossidico da parte della morfolina (sintesi PHMPMA)</i>	48
5.5.2	<i>Reazione di apertura dell’anello epossidico da parte della morfolina in presenza di 2,2’-dipiridil disolfuro</i>	50
5.6	TRATTAMENTO CON GLI ISOTIOCIANATI	51
6	BIBLIOGRAFIA	55

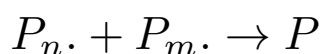
1 Introduzione

1.1 Polimerizzazione radicalica controllata

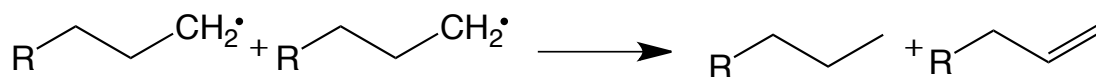
La polimerizzazione radicalica è una polimerizzazione a catena e rappresenta una delle tecniche di polimerizzazione più utilizzate per la produzione industriale di polimeri ad elevato peso molecolare. Le caratteristiche principali per cui la polimerizzazione radicalica ha acquisito l'importanza odierna sono le seguenti¹:

- La possibilità di utilizzare come monomeri un'ampia gamma di molecole, ad esempio: metacrilati, metacrilammidi, acrilonitrile, stirene, etc.;
- La tolleranza nei confronti di gruppi funzionali non protetti in monomeri e solventi quali gruppi acidi, liberi o salificati, gruppi idrossilici o gruppi amminici terziari;
- La compatibilità con la maggior parte delle condizioni di reazione (bulk, emulsione, soluzione e sospensione), solventi protici o acquosi;
- La semplicità e basso costo di realizzazione².

Nonostante questi vantaggi, la polimerizzazione radicalica convenzionale mostra dei limiti consistenti per quanto riguarda la possibilità di ottenere un peso molecolare prescelto, un valore contenuto di polidispersità ed il controllo della composizione dei copolimeri (generalmente avviene la formazione di catene molto ramificate)². Come in tutte le polimerizzazioni a catena ci sono tre meccanismi che governano il processo di polimerizzazione: inizio, propagazione e terminazione di catena². Nello stadio iniziale è necessaria la presenza di un iniziatore che, degradandosi, formi un radicale in grado di addizionarsi alla specie monomerica presente nell'ambiente di reazione; segue poi la propagazione, stadio in cui la catena appena formatasi si lega con il monomero propagandosi. L'ultima fase, quella della terminazione, è il momento in cui avvengono le reazioni che portano all'interruzione della propagazione di catena, quindi il polimero in accrescimento perde la capacità di aggiungere ulteriori unità monomeriche. Le reazioni di terminazione possono essere di accoppiamento o disproporzionamento. L'accoppiamento si ha quando si incontrano i radicali di due catene in accrescimento:



Il disproporzionamento si ha quando la terminazione avviene con la formazione di una catena con un'estremità insatura ed un'altra con estremità satura:



Sono inoltre da considerare i trasferimenti di catena ovvero le reazioni che arrestano la crescita della catena, ma non sopprimono l'attività radicalica. Questi ultimi possono avvenire sia con meccanismo intermolecolare che intramolecolare². Nella polimerizzazione radicalica la distribuzione dei pesi molecolari e, di conseguenza, gli indici di polidispersità sono determinati da fattori statistici. In particolare il valore di M_w/M_n (polidispersità) è generalmente superiore a 2 nel caso in cui la terminazione avvenga prevalentemente per disproporzionamento mentre, se la terminazione per accoppiamento è la favorita, è superiore a 1,5.

Nel tempo, la polimerizzazione radicalica convenzionale è stata affiancata da nuove tecniche in grado di supplire agli svantaggi della tecnica tradizionale. Infatti, i nuovi procedimenti garantiscono alla polimerizzazione un carattere "vivente" che minimizza la terminazione della catena in modo incontrollato; consente inoltre la sintesi di polimeri a struttura controllata.

Nella polimerizzazione radicalica convenzionale, la propensione del radicale in accrescimento ad andare incontro a reazioni di auto-terminazione, non permette che le catene siano tutte simultaneamente attive. L'attributo "vivente" si manifesta soltanto grazie alla presenza di un reagente capace di disattivare reversibilmente il radicale in accrescimento ($\text{Pn}\cdot$), facendo in modo che la maggior parte delle catene macromolecolari del prodotto finale corrispondano ad un macro-radicale nello stato dormiente legato al gruppo funzionale dalla specie in grado di reagire reversibilmente con il radicale in crescita (Pn-X).

La polimerizzazione prosegue se modulando correttamente le condizioni di reazione, si riesce a raggiungere un equilibrio fra catene attive e dormienti.

La velocità di terminazione diminuisce con il quadrato della concentrazione del radicale macromolecolare totale $[\text{Pn}\cdot]^2$, mentre la velocità di propagazione è direttamente proporzionale a $[\text{Pn}\cdot]$. Una strategia, per limitare al minimo le terminazioni, consiste nell'abbassare la concentrazione del radicale in accrescimento ottenendo, come effetto collaterale, l'abbassamento della velocità di polimerizzazione. È possibile ottenere un'alta percentuale di catene "viventi" e nello stesso tempo mantenere una concentrazione media di specie radicaliche in accrescimento simile o a volte superiore

rispetto a quella ottenibile con la polimerizzazione radicalica classica. Questo fa sì che il numero totale delle catene viventi ($=Pn\cdot + Pn-X$) sia notevolmente maggiore rispetto a quello ottenibile in polimerizzazione convenzionale con la medesima velocità d'iniziazione e corrisponde ad un peso molecolare inferiore.

Un'altra possibilità per ottenere un'elevata velocità di polimerizzazione e un alto grado di "vita" delle catene in accrescimento, consiste nel fare uso di un processo di polimerizzazione eterogeneo in modo da isolare efficacemente singoli radicali in accrescimento.

Qualunque sia la strategia impiegata, è essenziale raggiungere rapidamente un equilibrio fra forme dormienti e forme attive propaganti in modo da assicurarsi che tutte le catene abbiano la stessa possibilità di crescere, benché in modo intermittente. Sotto queste condizioni, il peso molecolare aumenta linearmente con la conversione, si ottiene una distribuzione stretta ed il prodotto di polimerizzazione è per la maggior parte costituito da catene "dormienti" in grado di estendere la propria lunghezza in qualsiasi momento se poste in un adeguato ambiente di reazione in presenza di ulteriore monomero³.

Le principali tecniche in grado di fornire carattere vivente alla polimerizzazione radicalica e quindi un conseguente controllo del peso molecolare sono: l'NMP, ATRP, DT e RAFT, le quali agiscono tramite un processo di disattivazione reversibile^{4,5}.

La tecnica NMP (Nitroxide-Mediated Polymerization) è stata per la prima volta applicata presso il CSIRO (Australian Commonwealth Scientific and Research Organization) di Melbourne agli inizi degli anni 80 ed è stata abbondantemente sfruttata per la sintesi di polimeri acrilici e stirenici^{6,7,8} nella quale la specie dormiente è costituita da un'alcolossidammina che si viene a trovare in equilibrio, nelle condizioni di polimerizzazione, con il nitrossido radicale e la catena in accrescimento.

ATRP (**A**tomic **T**ransfer **R**adical **P**olymerization) è la tecnica più versatile e rappresenta il metodo più utilizzato per il controllo di polimerizzazione radicaliche^{9,10}.

Il meccanismo di attivazione/disattivazione di catena è quasi analogo a quello impiegato in NMP ma richiede un passaggio intermedio di attivazione bimolecolare. In ATRP tutte le catene in accrescimento si trovano, per la stragrande maggioranza, in forma "cappata" non attiva ($Pn-X$, X: Br o Cl); il radicale ($Pn\cdot$), ovvero la forma attiva, è generata attraverso un processo redox reversibile dal metallo di transizione, generalmente rame complessato da un legante azotato, che si ossida, e contemporaneamente estrae con una rottura omolitica l'alogeno dalla catena polimerica. Il radicale così generato è in grado di aggiungere monomeri. Lo svantaggio di questa tecnica è rappresentato dalla

presenza del metallo e di leganti complessi nel sistema di reazione.

DT (**D**egenerative **T**ransfer) prevede il trasferimento diretto del gruppo terminale dalla catena attiva a quella dormiente. Per il controllo della polimerizzazione occorre che la concentrazione dell'iniziatore sia minore rispetto a quella del trasferitore. Come trasferitori di catena si utilizzano gli alchil ioduri.

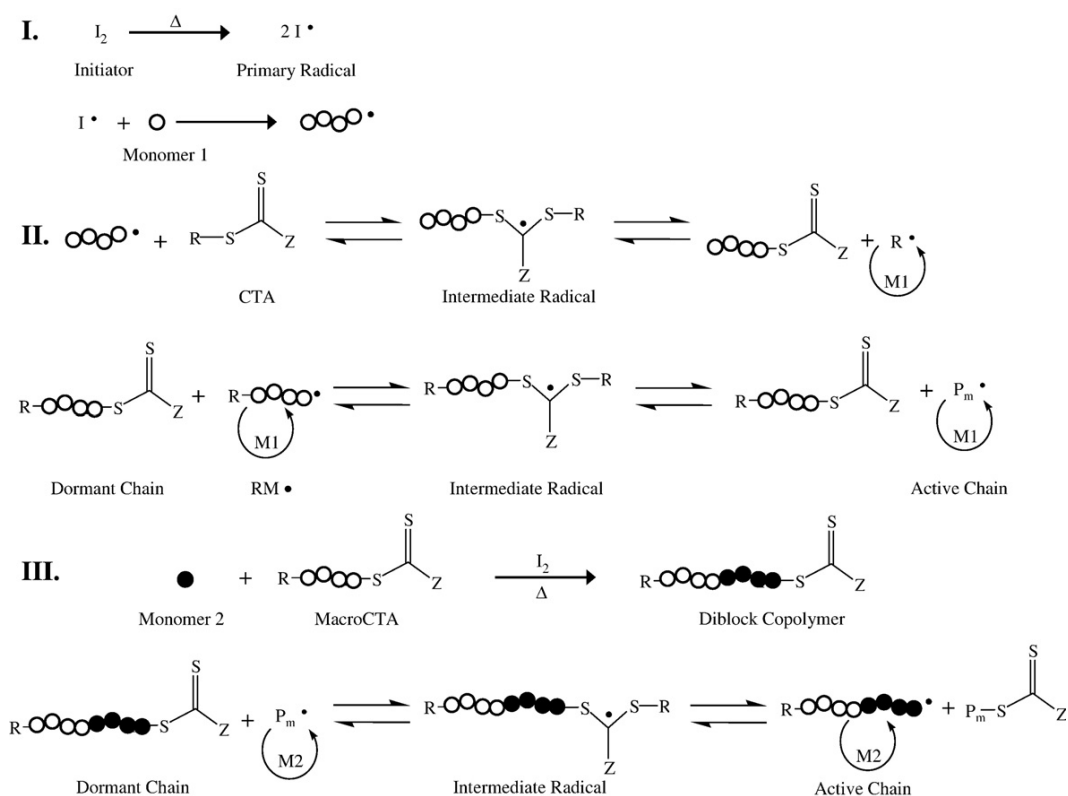
RAFT^{11,12} (**R**eversible **A**ddiction **F**ragmentation chain **T**ransfer) è probabilmente la polimerizzazione più conveniente e versatile fra le tecniche sopra indicate, poiché permette di avvicinarsi il più possibile alle condizioni di reazione utilizzate nella polimerizzazione radicalica convenzionale^{13,14,15}.

1.2 La polimerizzazione RAFT

Le prime pubblicazioni concernenti il processo RAFT risalgono al 1998 quando, presso il gruppo di ricerca guidato dal Dott. Ezio Rizzardo del CSIRO di Melbourne in Australia, fu scoperta questa nuova tecnica di polimerizzazione radicalica “vivente”^{12,13,14}.

Il processo RAFT, oltre ad essere un metodo di polimerizzazione molto robusto, è un processo che non comporta l'utilizzo di metalli pesanti, quindi permette di ottenere materiali utilizzabili anche per applicazioni biomedicali¹⁶.

Il meccanismo della polimerizzazione RAFT, com'è stato proposto originariamente è rappresentato nello Schema 1.



Schema 1: Meccanismo della polimerizzazione RAFT

Il processo RAFT prevede la presenza di una specie molecolare che funziona da agente di trasferimento di catena (Chain Transfer Agent: CTA). Un agente RAFT è caratterizzato dalla presenza di una funzionalità ditiocarbonilica che presenta un'elevata reattività nei confronti delle specie radicaliche. L'attacco al carbonio tiocarbonilico comporta la formazione di un radicale intermedio abbastanza stabile che è in grado di scindersi per dare luogo ad un ditio derivato polimerico e liberando una specie radicalica $R \cdot$ capace di iniziare la propagazione di una nuova catena $RM \cdot$ (Schema 1, step II)^{12,13}. Il gruppo R dell'agente RAFT, deve riuscire a frammentarsi in modo efficace (buon gruppo uscente) dall'addotto radicalico intermedio, riuscendo così a riiniziare la polimerizzazione; questo meccanismo consente alla maggior parte delle catene di essere iniziate da $R \cdot$ e, solo una minima parte, dall'iniziatore. Una volta che tutti i gruppi $R \cdot$ hanno generato una catena polimerica, viene raggiunto un equilibrio fra le specie radicaliche polimeriche in accrescimento e le specie "dormienti" (macroRAFT). Il radicale intermedio potrà a questo punto scindersi in entrambe le direzioni fornendo a tutte le catene polimeriche, la medesima possibilità di crescere; si ottiene così una distribuzione uniforme dei pesi molecolari e di conseguenza gli indici di polidispersità saranno prossimi a uno. Se la polimerizzazione viene fermata a bassi valori di conversione, la possibilità che

avvengano reazioni di terminazione irreversibili diminuisce, conservando così le catene macromolecolari RAFT-terminate. La preservazione delle catene viventi, alla quali ci si riferisce con il termine macroRAFT, permette di isolare il polimero e in seguito estenderlo attraverso l'aggiunta di un secondo monomero (Schema 1, step III)^{12,13,17}. La natura "vivente" del processo RAFT permette la polimerizzare di innumerevoli monomeri vinilici, ed un'ampia libreria di copolimeri a blocchi funzionalizzati senza la necessità di aggiungere stadi di protezione, deprotezione o della messa a punto di specifiche condizioni di reazione.

Essendo una polimerizzazione radicalica, l'avvio del processo richiede l'intervento di una specie iniziatrice (Schema 1, step I); nella polimerizzazione RAFT, il rapporto fra $[CTA]/[I]$ (RAFT/iniziatore) è usualmente maggiore di uno, in modo da assicurarsi che in soluzione il numero di molecole dell'agente RAFT sia maggiore rispetto ai radicali liberi. La concentrazione dei radicali liberi presenti nel sistema è stabilita dalla velocità di decomposizione dell'iniziatore, mentre il numero di catene è determinato dalla quantità di agente di trasferimento. Nel processo si instaura così un equilibrio reversibile, che consente ad un elevato numero di agenti RAFT di essere attivati da pochi frammenti dell'iniziatore poiché al processo di trasferimento derivante dall'interazione di ogni specie radicalica con l'agente RAFT corrisponde una nuova specie iniziatrice ($R\bullet$). A un aumento della concentrazione di agente RAFT corrisponde la formazione di polimeri a peso molecolare minore ma caratterizzati da una polidispersità ancor più bassa, inoltre la velocità di conversione diminuisce poiché diminuisce la concentrazione istantanea di radicali in crescita; al contrario, l'aumento di concentrazione dell'iniziatore, cioè il diminuire del rapporto $[CTA]/[I]$, porta a una velocità di conversione maggiore ma ad un peggiore controllo sul peso molecolare. La velocità di conversione cresce a causa dell'aumento della concentrazione istantanea di radicali in crescita, così come aumenta la possibilità che avvengano reazioni di terminazione irreversibili prima che i radicali partecipino allo step di addizione - frammentazione. Questa perdita di controllo è dovuta ad una presenza significativa di reazioni di terminazione: infatti una più alta concentrazione di iniziatore dà luogo ad una maggiore concentrazione di catene radicaliche in crescita e quindi ad una maggiore probabilità di reazioni di terminazione.

Nella tecnica RAFT la concentrazione dell'agente di trasferimento deve quindi essere molto maggiore di quella dell'iniziatore per assicurare un buon controllo sul peso molecolare; in questo modo la concentrazione dell'iniziatore ha effetto soprattutto sulla cinetica della polimerizzazione e solo secondariamente sul peso molecolare del prodotto

ottenuto.

Nel processo RAFT il fattore che determina il peso molecolare è il rapporto tra la concentrazione di monomero e quella dell'agente RAFT ($[M] / [CTA]$). Si può calcolare il peso molecolare del polimero finale tramite la seguente equazione:

$$M_{n,teorico} = \frac{[M]_0 \cdot PM_{monomero} \cdot conv}{[CTA]_0} + PM_{CTA}$$

Dove $[M]_0$ rappresenta la concentrazione iniziale di monomero, $PM_{monomero}$ è il peso molecolare del monomero, $conv$ la conversione, $[CTA]_0$ la concentrazione iniziale di agente RAFT e PM_{CTA} il peso molecolare dell'agente RAFT^{13,17}. Questa equazione rende evidente la relazione lineare che esiste fra la conversione e il peso molecolare; quindi è possibile ottenere un prescelto peso molecolare arrestando la polimerizzazione a definiti tempi di reazione. Questo controllo consente la sintesi di omopolimeri o copolimeri a blocchi aventi dimensioni predeterminate. Inoltre la polimerizzazione RAFT può essere utilizzata per la sintesi di copolimeri multi-block, a stella, graft, statistici, alternati e a gradiente (Figura 1)^{13,17,18,19}.

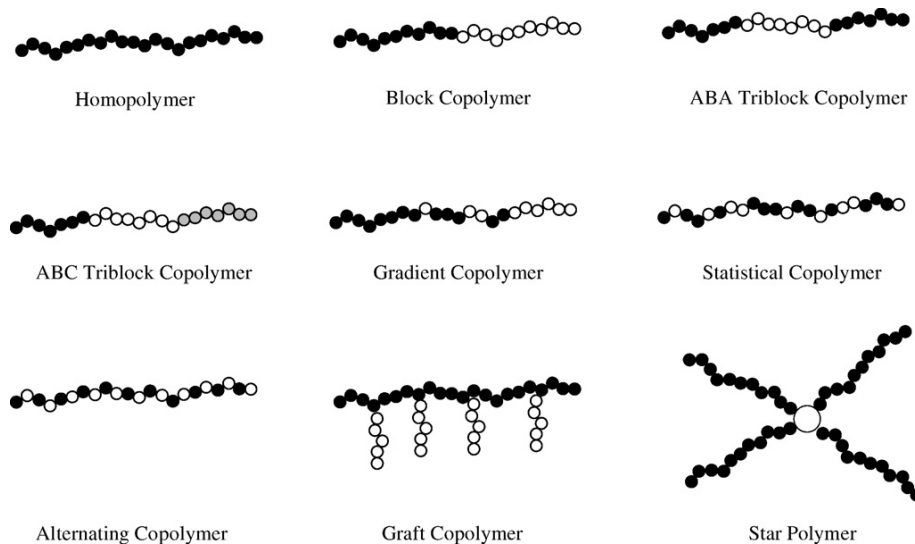
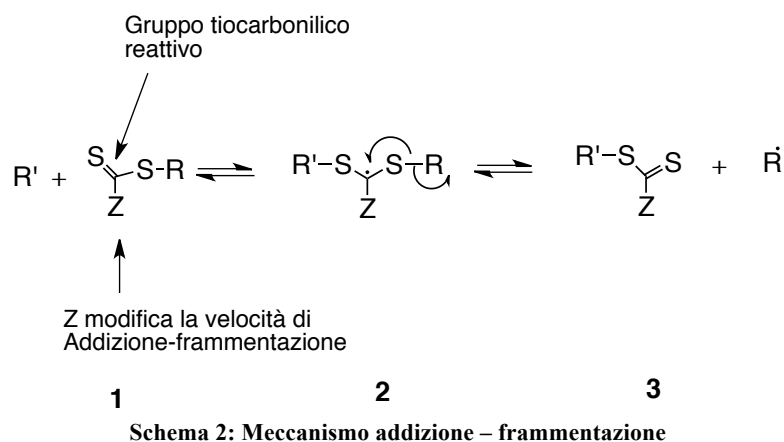


Figura 1: Copolimeri ottenibili con la tecnica RAFT

1.3 Caratteristiche di un buon agente RAFT



Un buon agente RAFT di struttura generale **1**, è caratterizzato da:

- Un legame doppio C=S reattivo nei confronti di un'addizione radicalica;
- Un sostituito Z capace di attivare (o disattivare) l'addizione radicalica al doppio legame C=S, e procurare adeguata stabilità al radicale intermedio **2**;
- Dalla buona efficienza di R come gruppo uscente capace di allontanarsi per scissione omolitica del legame S-R, dando il radicale R• capace di riiniziare efficacemente la polimerizzazione.

È quindi richiesta al radicale R• una buona stabilità generata da fattori sterici, termodinamici e polari, e allo stesso tempo una buona reattività nei confronti del monomero. Nel caso in cui lo stadio veloce della reazione, cioè la scissione del radicale intermedio **2** o la re-iniziazione della polimerizzazione da parte di R• siano meno rapide rispetto alla propagazione, la polimerizzazione stessa risulterà più lenta rispetto alla polimerizzazione convenzionale.

In base al gruppo Z prescelto, la reattività dell'agente RAFT e dell'addotto radicalico da cui deriva si registrano notevoli variazioni. Se si sceglie un agente RAFT con un sostituito Z alifatico o tioalchilico non si notano effetti rilevanti sull'efficienza dell'agente RAFT stesso, mentre, con sostituito che hanno la capacità di coniugare con il doppio legame C=S, il cambiamento della reattività del gruppo tiocarbonilico è considerevole. Il fenile ad esempio, stabilizza considerevolmente il radicale intermedio poiché è in grado di delocalizzare la carica sull'anello aromatico. Se invece il gruppo Z è

un atomo con un doppietto elettronico (O o N) facilmente delocalizzabile verso il gruppo tiocarbonilico, l'attività di quest'ultimo nei confronti dell'attacco radicalico diminuisce seriamente e viene destabilizzato il radicale intermedio; con xantati e ditiocarbammati si ha uno scarso coefficiente di trasferimento.

Al fine della scelta di un agente RAFT efficiente in specifiche condizioni di reazione, e per il controllo delle polimerizzazioni di determinati monomeri è necessario fare un'accurata scelta dei sostituenti R e Z. Una guida grafica alla scelta dell'agente RAFT più idoneo è rappresentata in Figura 2^{13,15}.

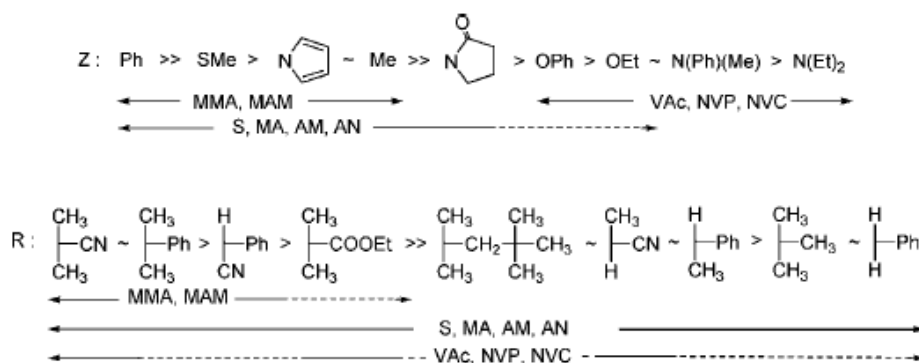


Figura 2: Guida alla scelta dell'agente RAFT per la polimerizzazione di diversi monomeri: Influenza dei gruppi R e Z

I monomeri adatti al processo RAFT vengono generalmente suddivisi in due categorie:

- Monomeri "più-attivati" ("more-activated")*: includono monomeri vinilici aromatici (stirene e vinilpiridina), metacrilici (MMA, metacrilammide, etc), e acrilici (MA, acido acrilico, acrilamide, acrilonitrile etc.);
- Monomeri "meno attivati" (less-activated)*: vinil esteri (vinil acetato) e vinil ammidi (N-vinilpirrolidone, N-vinilcarbazolo)

1.4 La polimerizzazione RAFT di monomeri "più attivati" e "meno attivati"

La classe dei "più attivati" si suddivide in due sottocategorie:

- monomeri che generano radicali terziari (olefine 1,1-disostituite)
- monomeri che generano radicali secondari (olefine monosostituite).

Per comprendere al meglio i fenomeni come ritardo o inibizione di polimerizzazione riscontrabili nel processo RAFT è bene considerare distintamente monomeri con elevata velocità di propagazione (acrilati e acrilammidi) da monomeri aventi bassa velocità di accrescimento (vinilici aromatici e metacrilici). Gli agenti RAFT più utilizzati per la

polimerizzazione di monomeri “più-attivati” sono i ditiobenzoati e altri ditioesteri aromatici (Z =arile, **16** e **17**, Figura 3)^{13,14}; anche i tritio carbonati (Z =S-alchile), ditiocarbammati aromatici (Z =pirrolo) e ditioesteri (Z =alchile o alchilarile: meno sensibili all'idrolisi e decomposizione indotta da acidi di Lewis^{20,21} assicurano un buon controllo del processo.

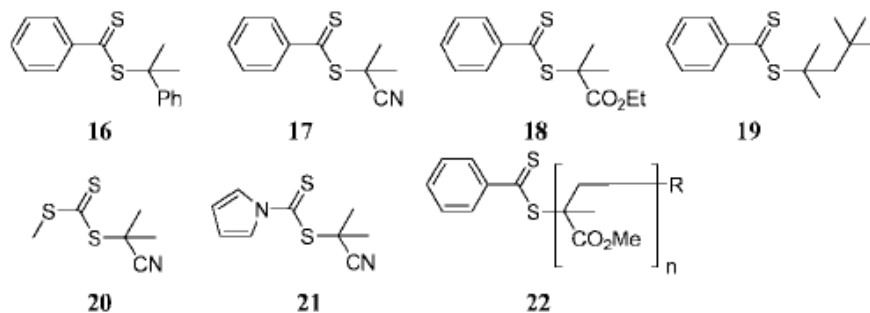


Figura 3: Alcuni ditioesteri usati come agenti RAFT

La scelta del gruppo R dell'agente RAFT adatto ai metacrilati è di fondamentale importanza²². In agenti RAFT efficaci, R è rappresentato da un ciano alchile terziario (**17**, Figura 4) o da un cumile (**16**, Figura 3); mentre, composti aventi R=alchile terziario (**19**, Figura 3) non offrono nessun controllo. In entrambi i casi, durante la polimerizzazione si osserva un periodo di inibizione attribuibile alla lenta reiniziazione da parte del radicale R•.

La presenza di gruppi elettron-attrattori migliora l'efficienza dei ditio benzoati come agenti RAFT nella polimerizzazione del MMA, poiché rendono il gruppo tiocarbonilico maggiormente elettrofilo e quindi aumenta la velocità di addizione al doppio legame C=S. In queste condizioni fin dai primi stadi di polimerizzazione è possibile ottenere prodotti con indici di polidispersità bassi^{13,23}. I ditiobenzoati, in particolare il cumil ditiobenzoato^{24,25}, possono ritardare severamente la polimerizzazione in special modo se vengono impiegati ad alte concentrazioni per ottenere polimeri a basso peso molecolare. Il fenomeno è particolarmente evidente nel caso dei monomeri acrilati e acrilammidi; per la loro polimerizzazione è consigliato usare agenti RAFT come ditioesteri alifatici o tritio carbonati che limitano al minimo il ritardo^{3,22,25,26,27,28}.

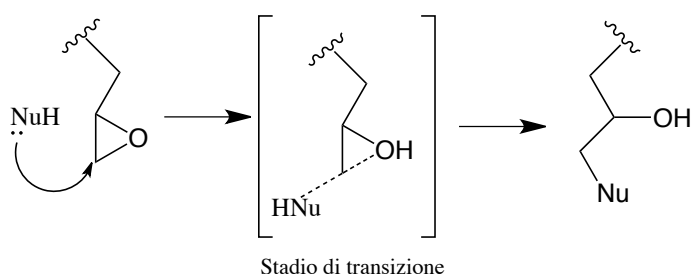
La polimerizzazione radicalica controllata dei monomeri “meno-attivati” è spesso problematica e complessa (vinil acetato, N-vinilpirrolidone, N-vinilcarbazolo etc.); per questi monomeri l'ATRP e NPM sono inutilizzabili². Anche gli agenti RAFT più attivi come ditioesteri e tritio carbonati inibiscono fortemente la polimerizzazione, infatti anche

impiegando lunghi tempi di reazione si ottengono scarse quantità di prodotto di polimerizzazione. Utilizzando degli agenti RAFT meno efficienti (xantati e ditiocarbammati) è possibile ottenere un buon controllo del peso molecolare e polidispersità su Vinil acetati, N-vinilpirrolidone (NVP) e N-vinilcarbazolo (NVC)²⁹ poiché la delocalizzazione del doppietto elettronico dell'ossigeno o dell'azoto verso il gruppo tiocarbonilico destabilizza il radicale intermedio facilitando l'equilibrio con le specie radicaliche.

1.5 Processi di post polimerizzazione

L'uso di monomeri che contengono dei gruppi funzionali aggiuntivi, che rimangono inerti nel processo di polimerizzazione, è un'ottima strategia che consente di ottenere innumerevoli prodotti finali a partire da un unico monomero. I gruppi reattivi secondari permettono trasformazioni posteriori al processo di polimerizzazione. Questo consente, in linea di principio, di utilizzare un unico polimero reattivo per ottenere una grande varietà di materiali differenti con le proprietà chimiche acquisite nelle trasformazioni post polimerizzazione.

Uno dei monomeri più importanti e più studiati per questo tipo di reazione è il glicidil metacrilato. La presenza di funzionalità epossidiche sulla catena risultante dalla polimerizzazione del glicidil metacrilato permette la reazione del polimero con altri nucleofili. Tale reazione avviene sul carbonio meno impedito dell'anello epossidico con conseguente formazione di un gruppo ossidrilico (Schema 3).



Schema 3: Meccanismo generale di attacco nucleofilo sul carbonio primario dell'anello epossidico

Questo processo ha un meccanismo di reazione di tipo SN2 in cui la formazione del legame nucleofilo/carbonio avviene contemporaneamente all'apertura dell'anello. Si forma uno stadio di transizione in cui questa porzione di molecola diventa planare, il

nucleofilo attacca dalla parte opposta rispetto all'ossigeno epossidico che agisce come gruppo uscente andando poi a formare un gruppo ossidrilico OH sul carbonio vicinale (secondario). Sebbene un ossigeno etero sia un cattivo gruppo uscente, in una reazione di tipo SN₂, la tensione dell'anello a tre termini fa sì che gli epossidi siano dotati di una buona reattività. Questi vengono infatti scissi sia in ambiente acido (sono sufficienti soluzioni diluite acide a temperatura ambiente) sia in ambiente basico a temperature elevate².

Nel caso di attacco nucleofilo, la debole elettrofilicità del carbonio primario, conferitagli dalla maggiore elettronegatività dell'ossigeno cui è legato, rende necessario l'utilizzo di nucleofili abbastanza forti. La formazione di un gruppo ossidrilico nell'unità ripetente conferisce al polimero le potenzialità reattive degli alcoli.

Tale reattività è già stata studiata in precedenza tramite reazione con fenil isocianato. La reazione è risultata essere quantitativa e quindi molto conveniente in termini di reattività ed efficienza¹⁶. Altri processi chimici che coinvolgono l'ossidrilico possono essere quelle con solfonil alogenuri, alogenuri acilici e fosforil alogenuri aumentando quindi le possibilità di trattamenti di post polimerizzazione.

Gli isotiocianati presentano nei confronti degli alcoli una reattività limitata, ma grazie alla vasta scelta di agenti fluorofori funzionalizzati col gruppo isotiocianato diventa interessante uno studio su questo tipo di reazione al fine di inserire funzionalità fluorescenti lungo la catena polimerica. La parziale carica positiva che viene a crearsi sul carbonio tiocarbammico permette a questa classe di composti di subire un attacco nucleofilo da parte di alcoli deprotonati. La reattività è maggiore per gli isotiocianati aromatici, rispetto a quelli alifatici, grazie ad una migliore capacità di stabilizzare la carica negativa per risonanza.

2 Scopo

Il lavoro sperimentale per la preparazione di questa tesi di Laurea, svolto presso il gruppo di ricerca ISOF-CNR Bologna, si è diviso in due segmenti principali; il primo ha visto la sintesi di poli(glicidil metacrilato) e lo studio della sua funzionalizzazione con morfolina variando il solvente. Il secondo ha riguardato la reattività dei polimeri ottenuti con isotiocianati.

Il monomero glicidil metacrilato è stato polimerizzato scegliendo opportunamente l'agente RAFT (Reversible Addition Fragmentation chain Transfer) e le condizioni di temperatura e tempo. Il successivo trattamento dell'omopolimero poli(glicidil metacrilato) è stato condotto in presenza di morfolina che è in grado di aprire l'anello epossidico con formazione di un nuovo gruppo ossidrilico. La morfolina, un'ammina secondaria ciclica, è stata scelta come agente nucleofilo in quanto studi condotti precedentemente dal gruppo di ricerca avevano mostrato come questo composto fosse in grado di reagire quantitativamente e in tempi brevi con i gruppi epossidici utilizzando N-metil pirrolidone come solvente.

Il tiolo derivante dall'amminolisi del ditiocarbonile (Figura 4) può essere coinvolto in varie reazioni durante il processo di apertura dell'anello epossidico:

- formazione di un ponte disolfuro per reazione tra tioli di due catene
- reazione intracatena tra tiolo ed epossido
- competizione con la morfolina nell'apertura di un anello epossidico su una differente catena

Ci sono poi altre due reazioni possibili durante il processo di apertura dell'eossido:

- reazione di transesterificazione intracatena sul carbonile di un'unità ripetente all'interno della stessa catena
- reazione di transesterificazione intercatena sul carbonile di un'unità ripetente appartenente ad una diversa catena macromolecolare

La seconda di queste porta alla formazione di materiale polimerico ramificato e insolubile.

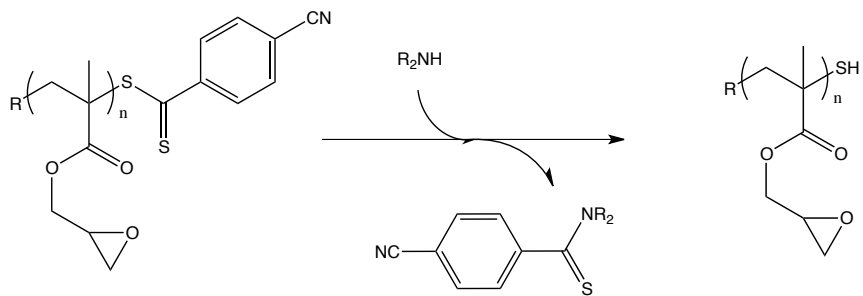


Figura 4: Amminolisi del gruppo RAFT

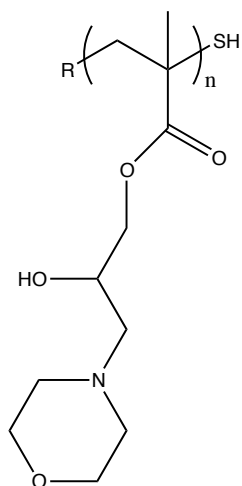


Figura 5: PHMPMA Poli (2-idrossi-3-morfolinopropil metacrilato)

La seconda parte del lavoro sperimentale ha riguardato lo studio della reattività dell'ossidrilico, formatosi a seguito della reazione di apertura dell'epossido, con isotiocianati. In letteratura è nota la reattività degli isotiocianati con ammine, tioli, alcoli aromatici deprotonati (fenati) o alcoli-alchilici deprotonati (generalmente in presenza di sodio idruro). È stato anche osservato che gli isotiocianati possono subire attacco nucleofilo da parte di gruppi ossidrilici in presenza di basi organiche forti³⁰. La resa di questa reazione è comunque bassa.

In questo contesto si è ritenuto interessante studiare questa funzionalizzazione anche su questi particolari polimeri morfolinati; reazione sfavorita poiché l'alcol a disposizione nel poli(2-idrossi-3-morfolinopropil metacrilato) è secondario ed è compreso all'interno di una catena polimerica, quindi molto ingombrato stericamente.

Però, essendo lo scopo finale dello studio quello di ottenere una marcatura del polimero con composti fluorescenti è sufficiente, anzi preferibile e voluto, che reagiscano solo poche unità per catena. Quindi non è necessario ottenere una resa quantitativa.

Per questo sono state condotte prove di funzionalizzazione con 4-nitrofenil isotiocianato, in qualità di molecola modello, e con fluoresceina isotiocianato (Figura 6); il 4-nitrofenil isotiocianato dovrebbe essere particolarmente attivato nei confronti della addizione nucleofila in quanto presenta un gruppo elettrone attrattore in para all'anello aromatico.

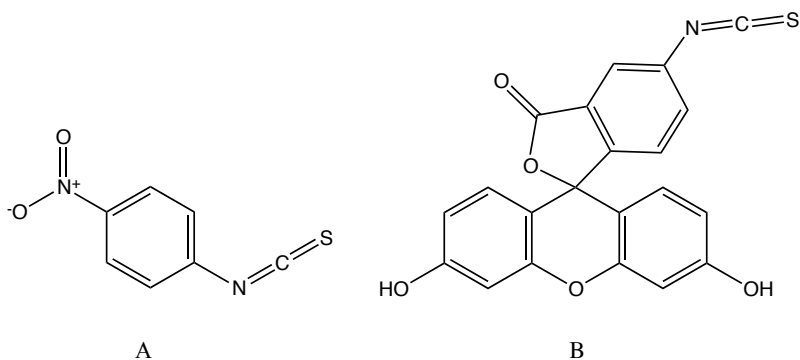


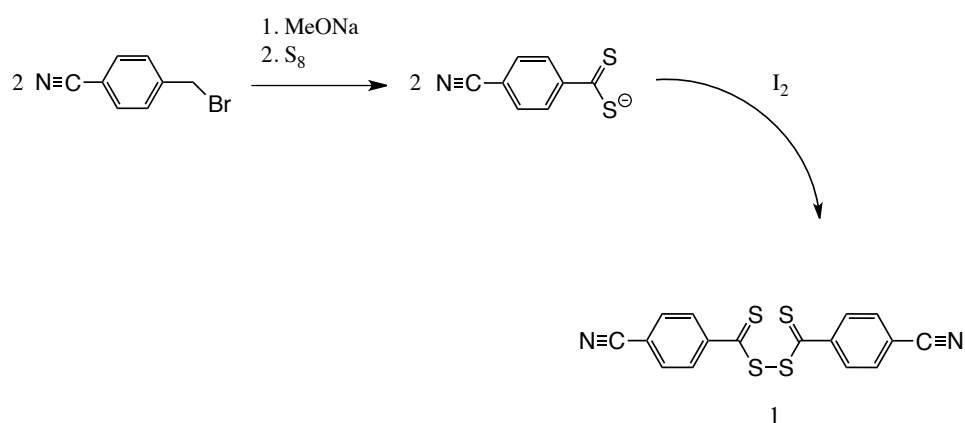
Figura 6: (A) 4-nitrofenil isotiocianato e (B) fluoresceina isotiocianato

3 Risultati e discussioni

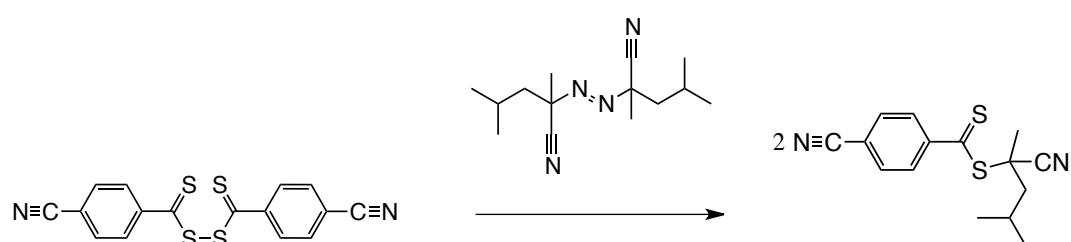
3.1 Sintesi dell'agente RAFT

L'agente RAFT utilizzato: il 2-ciano-4-metilpentan-2-il-4-isocianoditiobenzoato è stato ottenuto in due stadi distinti (Schema 4).

1° STADIO



2° STADIO



Schema 4: Sintesi agente RAFT

Questo agente RAFT è stato scelto per poter controllare al meglio la polimerizzazione del glicidil metacrilato; il gruppo uscente R deve scindersi omoliticamente con la formazione di un radicale terziario con stabilità paragonabile al radicale terziario della catena metacrilica in accrescimento che inoltre, deve essere in grado di reiniziare la polimerizzazione di un'altra unità metacrilica. L' α -bromo-p-cianotoluene è stato scelto come reagente di partenza poiché un sostituente elettron-accettore sul fenile aumenta il

controllo della polimerizzazione negli stadi iniziali.

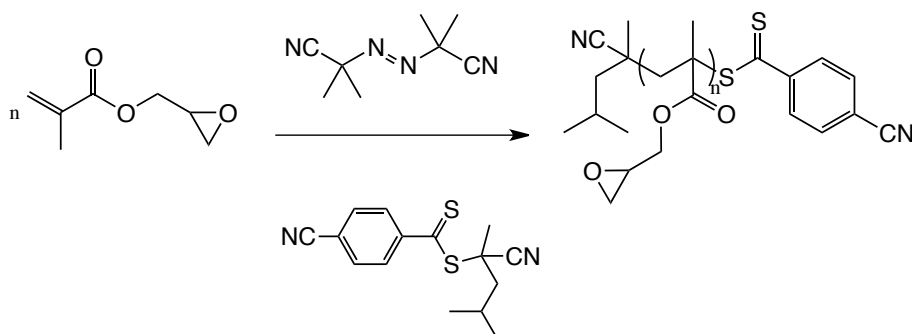
Nel primo stadio il metossido estrae un protone da un CH₂ fenilico dando origine ad una specie instabile che facilita l'uscita dell'anione bromuro e la formazione del carbene. In presenza di zolfo, che funge da ossidante, si forma il ditiocarbonato che viene a sua volta ossidato dallo iodio portando al disolfuro.

Nel secondo stadio, il 2-ciano-4-metilpentan-2-il-4-isocianoditiobenzoato è stato ottenuto, facendo reagire il disolfuro (1) con l'azocomposto 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanitrite).

3.2 Sintesi dei polimeri

3.2.1 Sintesi Poli(glicidil metacrilato)

Il Poli(glicidil metacrilato) è stato sintetizzato mediante tecnica di polimerizzazione RAFT utilizzando 2-ciano-4-metilpentan-2-il-4-isocianoditiobenzoato e azobisisobutirronitrile (AIBN) come iniziatore (Schema 5).



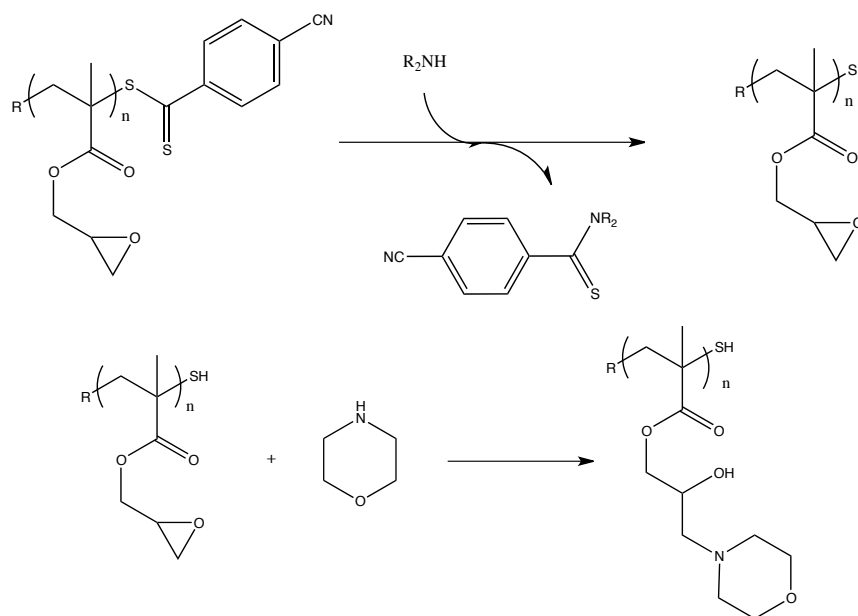
Schema 5: Sintesi PGMA

Il rapporto tra i vari reagenti è stato di 300 : 1 : 0,05, rispettivamente, di monomero, agente RAFT e AIBN. La miscela di reazione è stata congelata e portata sottovuoto a 10^{-4} mbar per quattro volte al fine di rimuovere l'ossigeno. La polimerizzazione è stata condotta in un bagno termostato a 70° C per tempi variabili.

I polimeri sono stati purificati mediante precipitazione in etere etilico e filtrazione sottovuoto.

3.3 Trattamento del PGMA con morfolina

La reazione prevede l'apertura dell'anello epossidico tramite attacco nucleofilo di una ammina secondaria, la morfolina (Schema 6).



Schema 6: Sintesi PHMPMA

La reazione procede in due stadi. Nel primo, a freddo, l'ammina secondaria rimuove il gruppo RAFT tramite amminolisi generando il tiolo. Il secondo stadio viene condotto a temperatura maggiore (80°C) per un tempo variabile in modo da avere l'apertura di tutti gli anelli epossidici.

La reazione è stata studiata in vari solventi aprotici (Figura 7), scelti per il loro alto momento dipolare:

- Dimetilsolfossido $\mu = 4,10$ D
- N-metil pirrolidone $\mu = 4,09$ D
- Sulfolano $\mu = 4,35$ D
- Propilen carbonato $\mu = 4,94$ D
- 1-3 dimetil-2-imidazolidinone $\mu = 4,09$ D

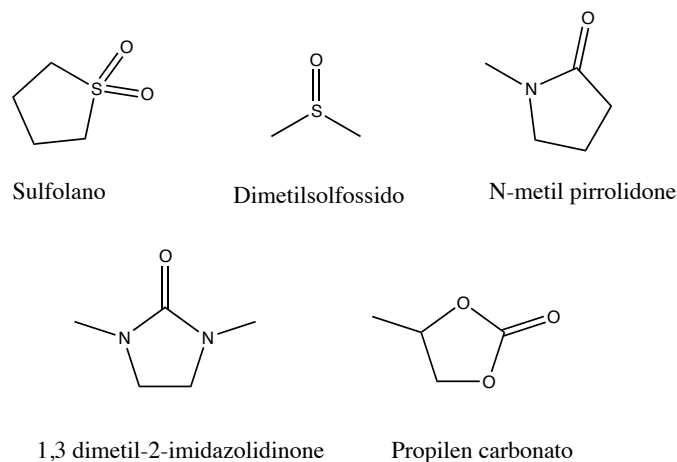


Figura 7: Solventi utilizzati

In Tabella 1 vengono riassunte tutte le prove di reazioni effettuate.

Una prima prova è stata eseguita utilizzando un eccesso pari a dieci equivalenti di morfolina per catena polimerica, alla temperatura di 80° C; la reazione è stata monitorata tramite spettroscopia ¹H NMR (Figura 8-Figura 9-Figura 10 a titolo di esempio) con campionamenti ogni ora confrontando il campione grezzo prelevato con lo spettro del PGMA di partenza. In sulfolano la reazione giunge a completamento dopo un'ora, mentre in dimetil solfossido, N-metilpirrolidone e propilen carbonato sono necessarie due ore di reazione; quattro ore richiede invece il 1,3 dimetil-2-imidazolidinone.

Riducendo gli equivalenti di morfolina a due, si osserva che in sulfolano e dimetil solfossido il tempo di reazione è pari a quattro ore. Reattività molto differente è quella che avviene in 1,3 dimetil-2-imidazolidinone e in N-metilpirrolidone: l'apertura quantitativa degli epossidi ha richiesto sedici ore di reazione. In propilen carbonato la reazione, in 2 ore non giunge a completamento.

In 1,3 dimetil-2-imidazolidinone sono state condotte diverse prove di reazione andando ad aumentare progressivamente il numero di equivalenti di morfolina: è stato evidenziato che passando da due a tre equivalenti di morfolina si diminuisce il tempo di completamento della funzionalizzazione passando da 16 a 6 ore; mentre passando da cinque a dieci equivalenti non si osservano variazioni nel tempo di reazione che rimane di 4 ore (Tabella 1).

Tabella 1

<i>Campione</i>	<i>Solvente</i>	<i>Morfolina (eq.)</i>	<i>Tempo (ore)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>
3.1a	Sulfolano	2	4	80
3.1b	Sulfolano	10	1	80
3.2a	DMSO	2	4	80
3.2b	DMSO	10	2	80
3.3a	N-metil pirrolidone	2	16	80
3.3b	N-metil pirrolidone	10	2	80
3.4a	1,3 dimetil-2-imidazolidinone	2	16	80
3.4b	1,3 dimetil-2-imidazolidinone	2,5	16	80
3.4c	1,3 dimetil-2-imidazolidinone	3	6	80
3.4d	1,3 dimetil-2-imidazolidinone	5	4	80
3.4e	1,3 dimetil-2-imidazolidinone	10	4	80
3.5a	Propilen carbonato	2	//	80
3.5b	Propilen carbonato	10	2	80

In fase di progettazione dello studio ci si aspettava, tra i cinque solventi, un comportamento migliore per il propilen carbonato, la molecola con il più alto momento dipolare. I risultati ottenuti non rispecchiano quindi quanto atteso.

Questi risultati sperimentali suggeriscono che la velocità di reazione non sia determinata dal momento dipolare in sé della molecola di solvente, ma che probabilmente il parametro cardine sia la polarizzazione del loro legame coinvolto nel ponte ad idrogeno con i reagenti. In solventi come dimetilsolfossido e sulfolano la polarizzazione del doppio legame S=O è infatti maggiore di quella dei diversi tipi di legami C=O degli altri solventi.

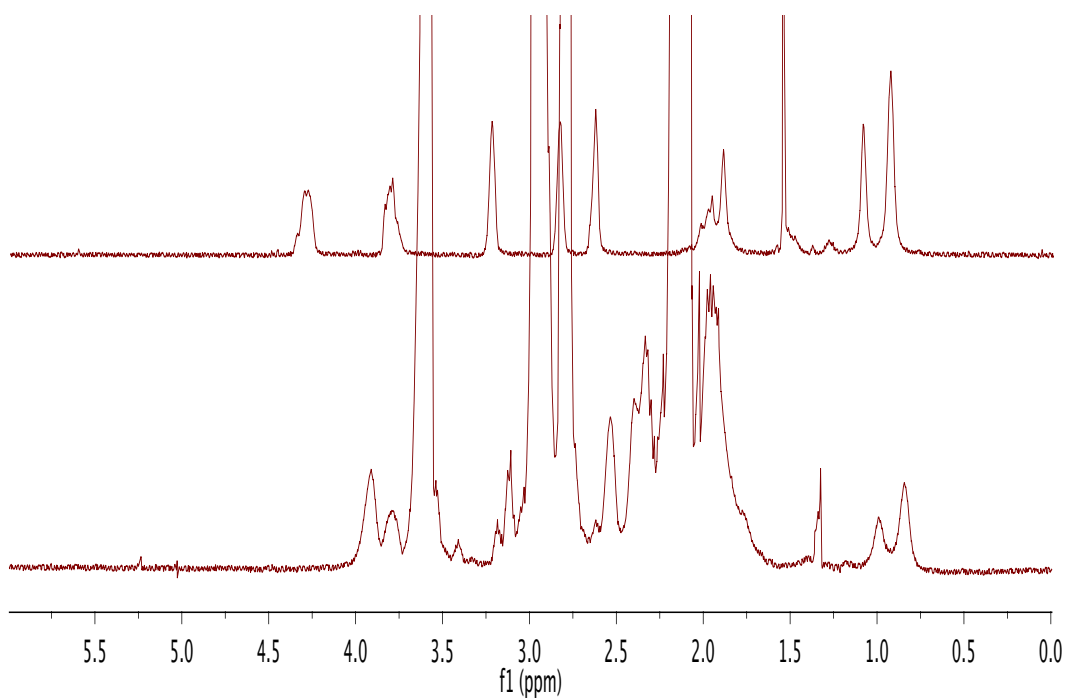


Figura 8: Spettri $^1\text{H-NMR}$ del campione 3.1b (sotto) e del PGMA (sopra) in CDCl_3 . Reazione quantitativa

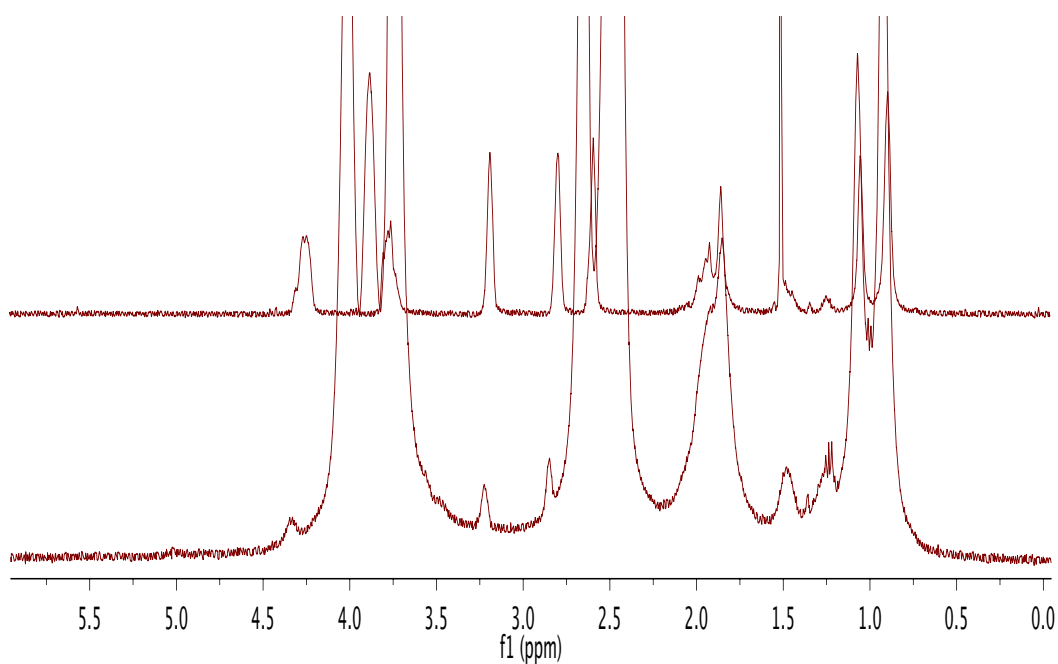


Figura 9: Spettri $^1\text{H-NMR}$ del campione 3.5a (sotto) e del PGMA (sopra) in CDCl_3 . Reazione non quantitativa: sono ancora presenti i segnali del PGMA a 4,3, 3,25 e 2,85 ppm

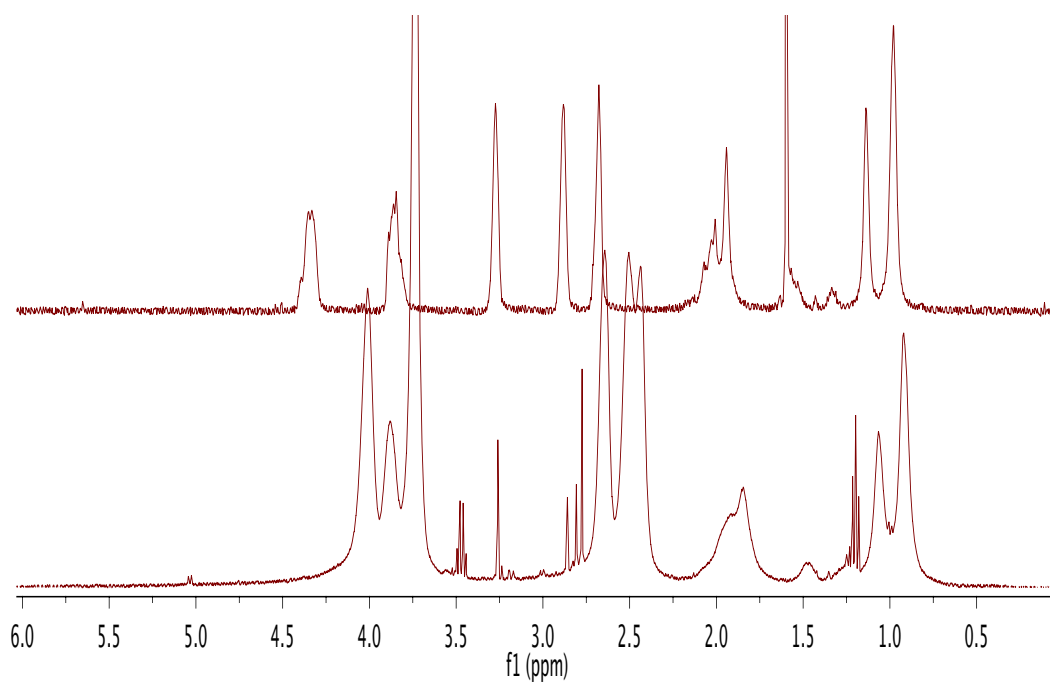


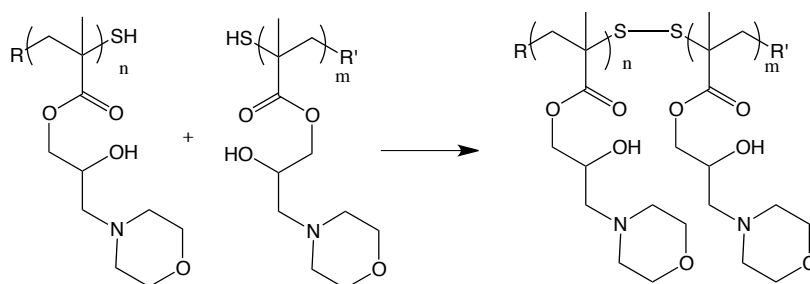
Figura 10: Spettri $^1\text{H-NMR}$ del campione 3.4e (sotto) e del PGMA (sopra) in CDCl_3 . Reazione quantitativa

3.4 Studio della reattività intra e inter catena

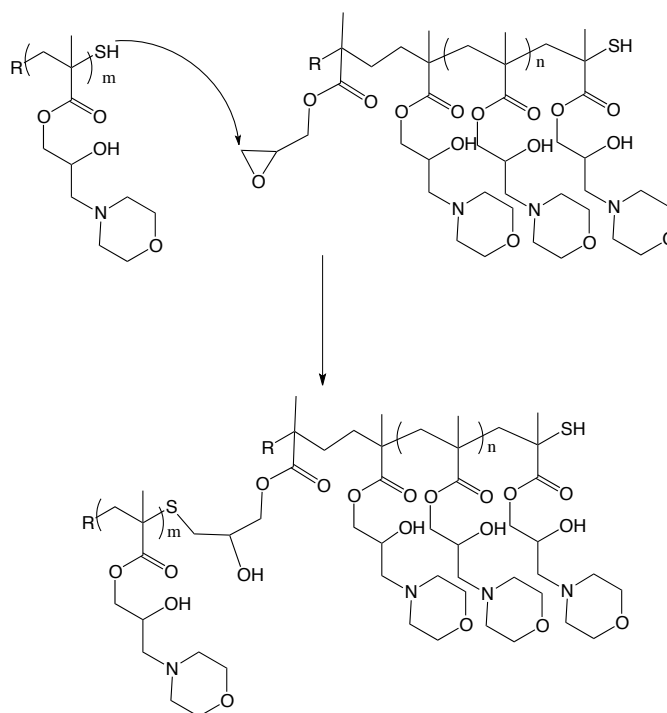
In seguito all'amminolisi del gruppo RAFT descritta in precedenza, sulla catena polimerica si forma un gruppo $-SH$ che, essendo un buon nucleofilo, presenta una elevata reattività per gli epossidi oltre alla naturale tendenza a dimerizzare per l'effetto dell'ossigeno atmosferico dando luogo a ponti disolfuro (Schema 7).

Gli esperimenti eseguiti (Tabella 1) hanno evidenziato alcune differenze nel profilo GPC di distribuzione dei pesi molecolari. Infatti, a seconda del solvente usato si osserva una maggiore o minore formazione di un segnale a peso molecolare doppio rispetto al segnale principale relativo al PGMA morfolinato.

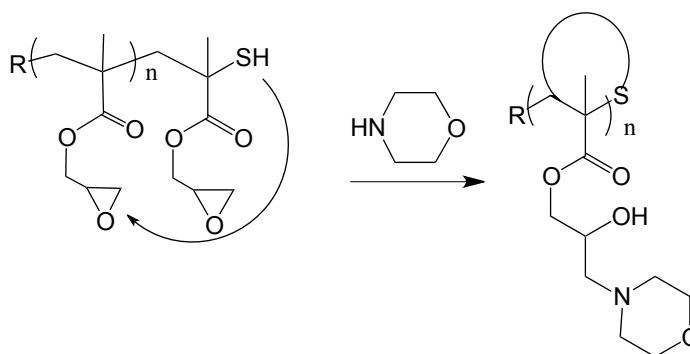
Un tiolo può reagire con un altro tiolo di una seconda catena formando un dimero (Schema 7), oppure può dare attacco nucleofilo sull'anello epossidico prima che lo faccia la morfolina; se questo avviene su una catena differente si ha anche in questo caso la formazione di un dimero (Schema 8), mentre se avviene intra-catena vi è la formazione di un ciclo senza variazione significativa di peso medio molecolare (Schema 9).



Schema 7: Formazione ponte disolfuro

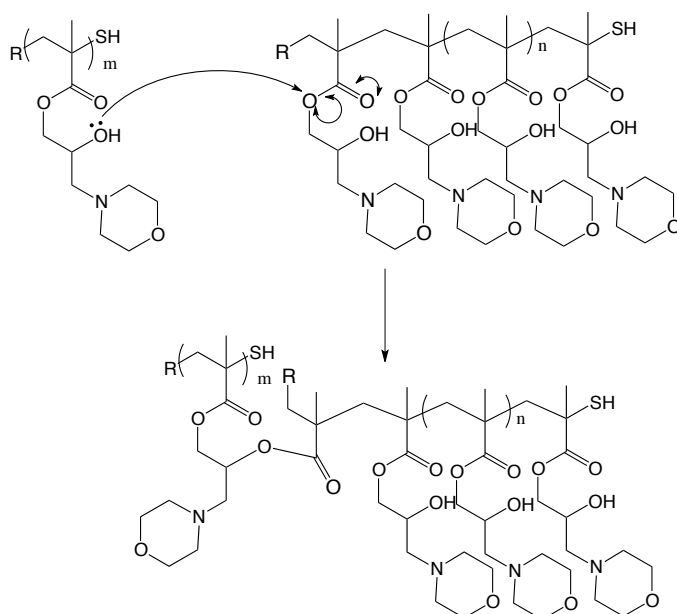


Schema 8: Apertura di un Epossido di una catena ad opera del sulfidrilico di una catena differente



Schema 9: Schema di apertura di un epossido all'interno della stessa catena

Inoltre, conducendo la reazione di funzionalizzazione del PGMA con morfolina in propilen carbonato e 1,3 dimetil-2-imidazolidinone si osserva la formazione di materiale polimerico parzialmente insolubile dovuto ad un parziale cross-linking irreversibile delle catene: il fenomeno non è totale ma prevalente, rendendo le analisi su questi campioni possibili, ma difficilmente ripetibili. Data la natura del gruppo epossidico in catena si suppone che questo sia imputabile ad una transesterificazione tra l'ossidrilico formatosi in seguito all'apertura dell'eossido e il carbossile estereo di un'altra catena (Schema 10 e Tabella 2).



Schema 10: Reazione di transesterificazione

Tabella 2: Reazioni di cross link

<i>Campione</i>	<i>Polimero</i>	<i>Solvente</i>	<i>Dimero</i>	<i>Transesterificazione</i>
4.1	PHMPMA	1,3 dimetil-2-imidazolidinone	Si	Si
4.2	PHMPMA	Propilen carbonato	Si	Si

La formazione di dimeri era stata già osservata in studi precedenti conducendo la reazione in DMSO. In Figura 11 è riportato, a titolo di esempio, il cromatogramma GPC del campione 3.2b che evidenzia questo secondo segnale a peso molecolare doppio rispetto al primo.

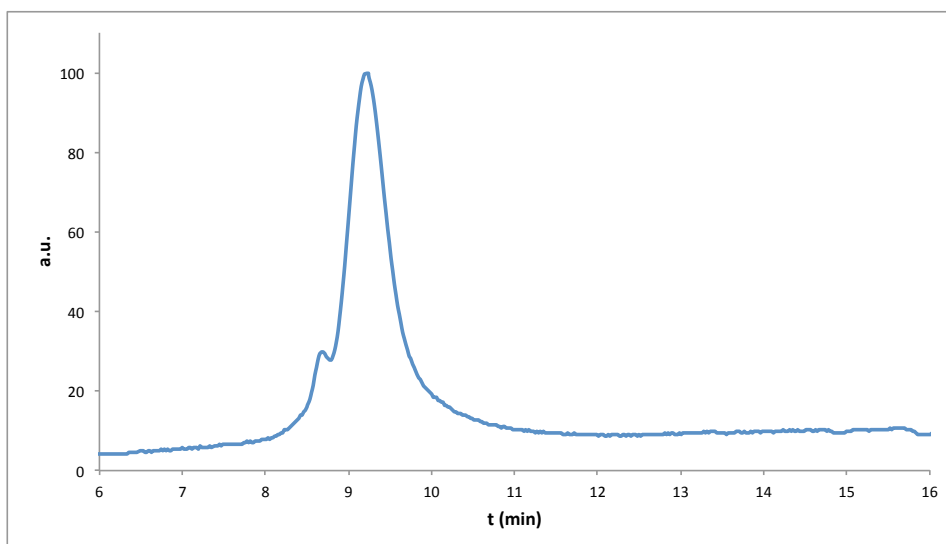


Figura 11: Cromatogramma GPC del campione 3.2b

La presenza di questo segnale è riscontrata in quattro dei cinque solventi usati; conducendo la reazione in N-metil pirrolidone il segnale della GPC mantiene l'andamento gaussiano e non si osserva formazione di catene a diverso peso molecolare (Figura 12).

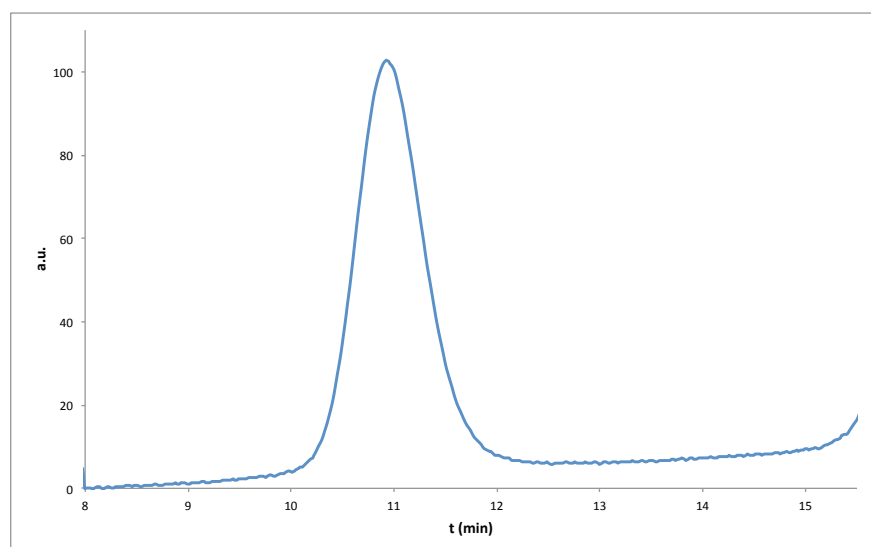


Figura 12: Cromatogramma GPC del campione 3.3b

Per comprendere la natura del dimero osservato e determinarne il meccanismo di formazione (Schema 7 e Schema 8) sono stati effettuati diversi esperimenti atti a ridurre l'eventuale ponte disolfuro presente. Infatti, se la reazione di dimerizzazione avvenisse tra due gruppi tiolici si formerebbe un ponte disolfuro che, se presente, potrebbe essere scisso per azione di un composto riducente, mentre nel caso in cui si instaurasse un legame zolfo carbonio questo non verrebbe intaccato dal composto riducente.

Lo scopo di questi esperimenti è favorire, se presente, la reazione di formazione del ponte disolfuro ed andare poi successivamente a ridurlo, in modo da avere un indicazione qualitativa del potere ossidante del solvente utilizzato (DMSO e Solfolano). L'agente riducente scelto è il mercaptoetanololo. Inizialmente, per verificare che la procedura sia corretta, un campione di PGMA è stato sciolto in THF, il gruppo RAFT è stato decomposto tramite addizione di dietil ammina e, per promuovere un'ossidazione certa, è stato aggiunto un eccesso di iodio (Il cromatogramma GPC di 4.1a, così ottenuto, mostra come il dimero sia presente in maniera molto evidente; Figura 13).

Il campione viene poi addizionato di un eccesso di mercaptoetanololo e lasciato in queste condizioni per una notte (Tabella 3).

Tabella 3: Verifica della procedura di riduzione adottata

<i>Campione</i>	<i>Polimero</i>	<i>Solvente</i>	<i>Trattamento</i>
4.1a	PGMA	THF	Aggiunta di I ₂
4.1b	PGMA	THF	Aggiunta di mercaptoetanololo

La successiva analisi GPC mostra una diminuzione del segnale del dimero, confermando l'efficacia della procedura scelta (Campione 4.1b in Figura 13)

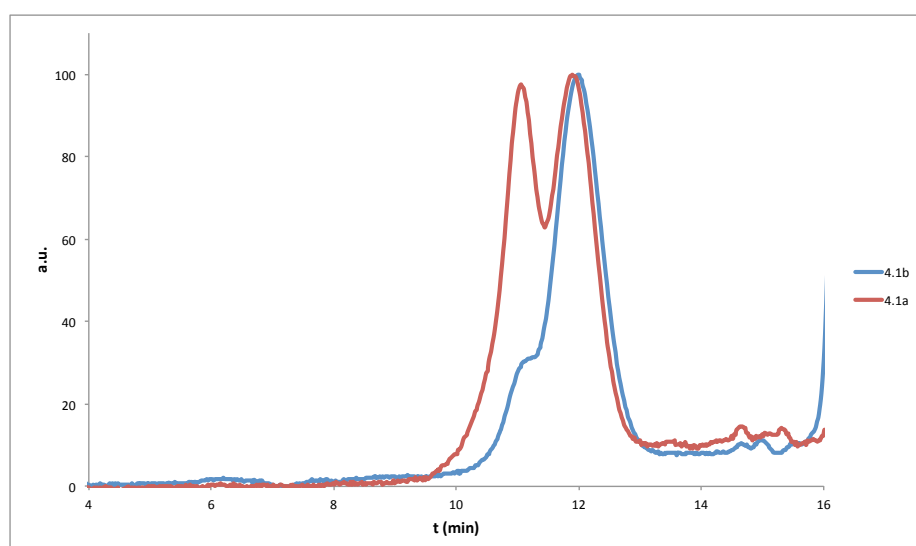


Figura 13: Cromatogramma GPC dei campioni 4.1a e 4.1b

A questo punto due campioni di PGMA vengono sciolti rispettivamente in DMSO (campione 4.4a) e solfolano (campione 4.5a), aggiunti di dietil ammina per decomporre il

gruppo RAFT terminale e lasciati in queste condizioni per una notte. Le analisi GPC evidenziano come il campione 4.5a presenti formazione oltre che di un dimero, anche di un debole segnale GPC corrispondente ad un peso molecolare triplo rispetto a quello atteso. Il campione 4.4a presenta invece un forte segnale dovuto al dimero, e due altri segnali dovuti alla formazione di un trimero e un tetramero. Dopo l'aggiunta dell'agente riducente si ottiene oltre alla diminuzione del segnale del dimero, la quasi scomparsa dei segnali relativi ai trimeri in entrambi i campioni e la quasi scomparsa del segnale del tetramero in 4.4a.

L'esempio del campione 4.4a è riportato in Figura 14

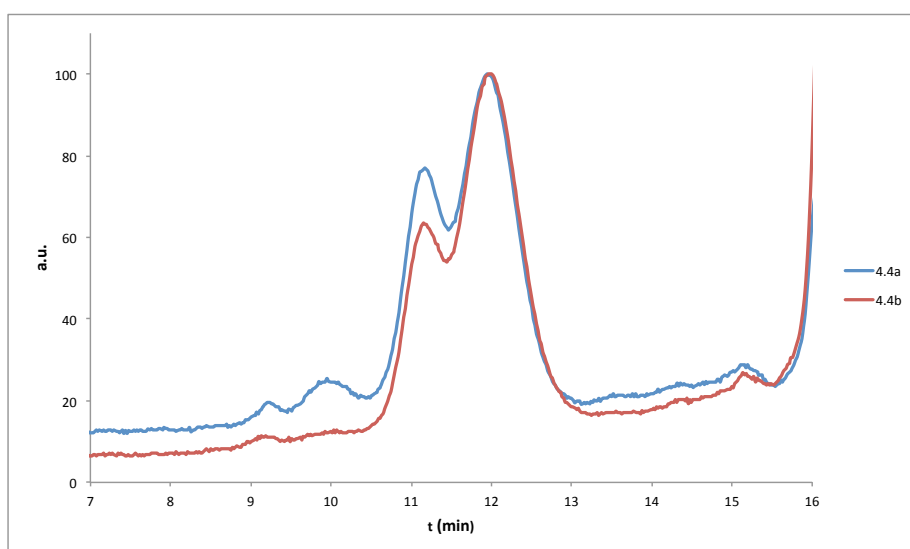


Figura 14: Cromatogrammi GPC dei campioni 4.4a e 4.4b

I risultati ottenuti sono mostrati in Tabella 4.

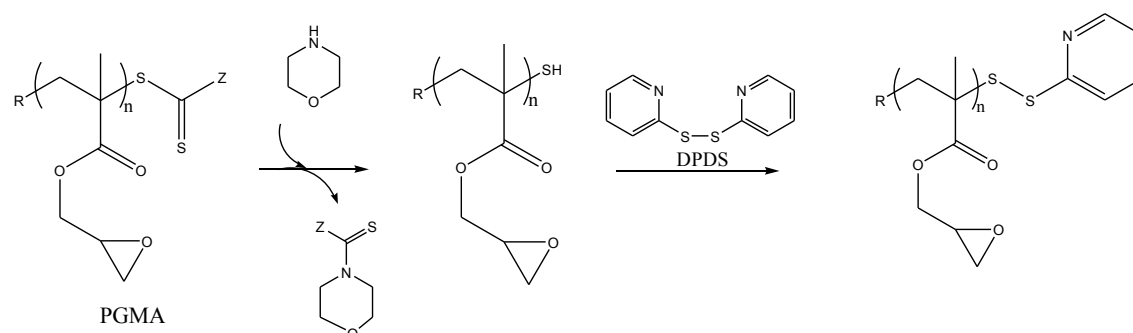
Tabella 4: Studio del potere ossidante del DMSO e del Sulfolano

<i>Campione</i>	<i>Polimero</i>	<i>Solvente</i>	<i>Riduzione</i>	<i>Dimero</i>	<i>Trimero</i>	<i>Tetramero</i>
4.4a	PGMA	DMSO	No	Si	Si	Si
4.4b	PGMA	DMSO	Si	Si	No	No
4.5a	PGMA	Sulfolano	No	Si	Si	No
4.5b	PGMA	Sulfolano	Si	Si	No	No

Questi risultati suggeriscono che il composto a doppio peso molecolare è dovuto quasi totalmente alla formazione irreversibile di legami S-C e quindi all'apertura di un epossido di una catena da parte del sulfidrilico di una catena diversa; una volta che questo composto dimerico si è formato può reagire con un'altra catena dando luogo a un ponte

disolfuro (reazione reversibile) oppure ad un tioetere con l'apertura di un epossido (reazione irreversibile) triplicando il peso molecolare iniziale; questo stesso tipo di reazioni fra due dimeri porta a formare i tetrameri osservati.

Discorso a parte merita l'ultimo solvente in esame: N-metil pirrolidone. Conducendo l'apertura degli epossidi, in questo solvente, è stato osservato come non sia presente la formazione di dimeri (Figura 12). Per ottenere questo risultato è stato usato un eccesso pari a dieci equivalenti di morfolina rispetto al PGMA e la reazione è stata condotta a 80°C per due ore. Per spiegare il fenomeno osservato possono essere possibili due teorie: il sulfidrilico, generato dall'amminolisi del RAFT, rimane intatto e disponibile per successive reazioni, oppure viene coinvolto in una reazione di apertura di un epossido all'interno della stessa catena (Schema 9). Per discriminare tra le due sono stati condotti due esperimenti utilizzando 2,2'-dipiridil disolfuro come agente protettore efficiente e rapido del tiolo terminale (Schema 11): in un caso aggiunto contemporaneamente alla morfolina e nell'altro addizionato successivamente alla completa reazione con morfolina. I segnali ¹H-NMR dei gruppi aromatici che ne derivano sono ben osservabili per analisi NMR.



Schema 11: Reazione di protezione con 2,2'-dipiridil disolfuro

Nel primo, dopo l'amminolisi del gruppo RAFT dovuta alla morfolina, il gruppo -SH è immediatamente disponibile per la protezione con dipiridil disolfuro (Tabella 5).

Tabella 5: Formazione della struttura ciclica

<i>Campione</i>	<i>Polimero</i>	<i>Solvente</i>	<i>Dipiridil disolfuro</i>
4.6	PHMPMA	N-metil pirrolidone	Aggiunto insieme alla morfolina
4.7	PHMPMA	N-metil pirrolidone	Reazione in un secondo stadio

In questo caso, nello spettro NMR tra 6-8 ppm si osservano i segnali aromatici del residuo del DPDS (Figura 15)

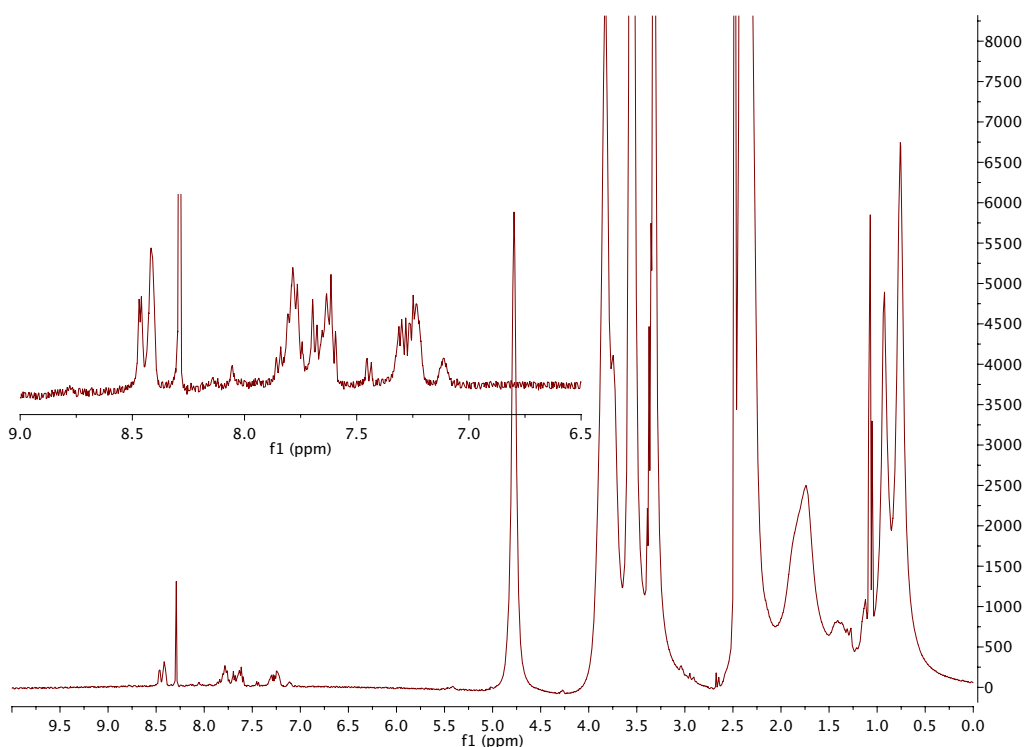


Figura 15: spettro NMR del campione 4.6 in DMSO- d_6

Nel secondo caso il 2,2'-dipiridil disolfuro è stato aggiunto solo dopo aver condotto la reazione di apertura degli epossidi con morfolina. Se il sulfidrilico fosse stato ancora disponibile avremmo dovuto vedere gli stessi segnali osservati nel caso del campione 4.6 (Tabella 5), invece, come dimostra Figura 16, nella zona spettrale dei protoni aromatici non è presente alcun segnale. Questa è da considerare come prova che, dopo la reazione con morfolina, il gruppo -SH non è più libero, ma ha reagito in un'altra maniera.

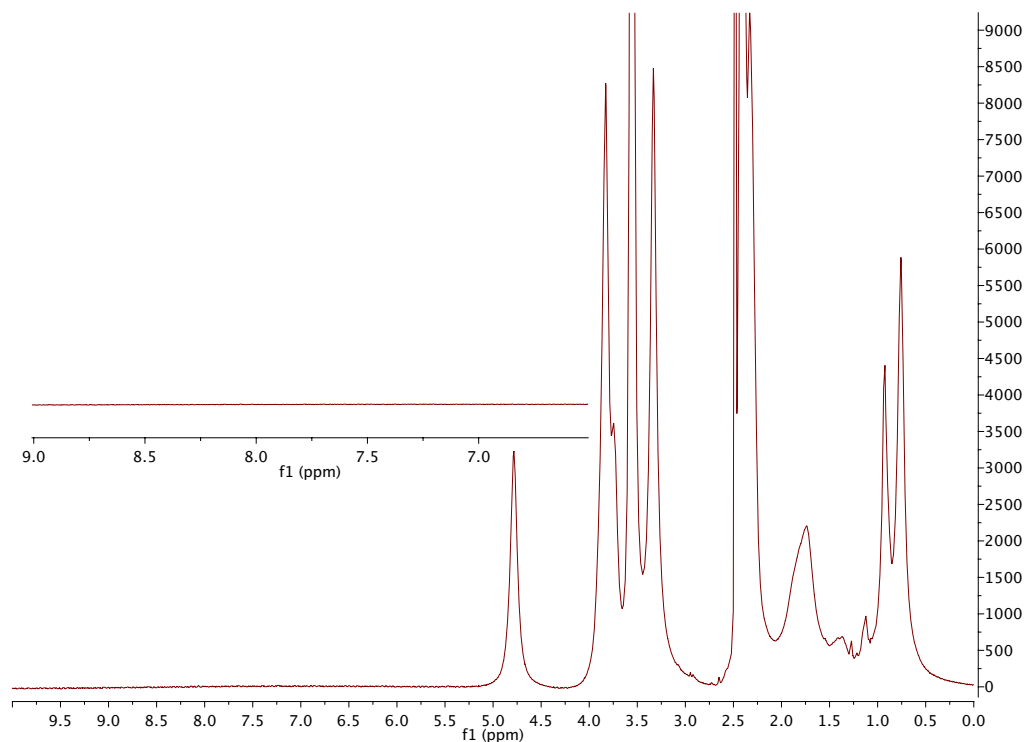


Figura 16: Spettro NMR del campione 4.7 in DMSO- d_6

Un'altra prova è stata condotta sciogliendo successivamente del PHMPMA, ottenuto in N-metilpirrolidone, in DMSO e lasciandolo in queste condizioni per una notte. L'analisi GPC non ha mostrato differenze prima e dopo il trattamento con DMSO, confermando l'assenza di ossidazione del gruppo -SH.

Confrontando le tracce GPC dei campioni 4.6 e 4.7 (Figura 17) si può notare una lieve differenza nell'andamento della base ad alti pesi molecolari; questo implica che per il campione 4.7 non si possa escludere in maniera assoluta la formazione del dimero dato che quella del ciclo non viene rivelata dall'analisi GPC. Comunque, considerando i risultati ottenuti con gli altri campioni, che mostravano un evidente segnale a doppio peso molecolare, la teoria che prevede con questo solvente la formazione del ciclo terminale appare corretta e dimostrata.

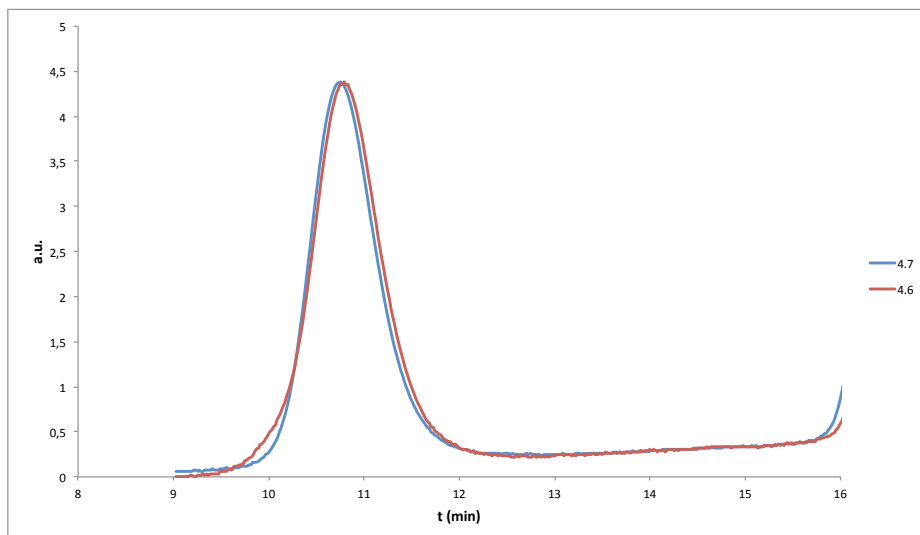


Figura 17: Cromatogrammi GPC dei campioni 4.6 e 4.7

3.5 Trattamento del PHMPMA con isotiocianati

In letteratura è nota la reattività degli isotiocianati con ammine, tioli, alcoli aromatici deprotonati (fenati) o alcoli-alchilici deprotonati (dove la deprotonazione è generalmente effettuata in presenza di sodio idruro). È stato anche osservato che gli isotiocianati possono subire un attacco nucleofilo da parte di ossidrili in presenza di basi organiche forti³⁰. La resa di questa reazione rimane comunque parziale. Nel caso della marcatura di polimeri con molecole fluorescenti ciò non costituisce un problema in quanto è sufficiente reagiscano solo alcune unità per catena. Inizialmente la reazione è stata condotta usando Fluoresceina Isotiocianato (FITC) (Figura 13) come marcatore. Visti i problemi che comporta l'utilizzo della fluoresceina isotiocianato quali l'alto costo del reagente e la difficoltà nel separare la frazione non reagita (a causa delle interazioni ioniche che si instaurano con i residui morfolinici della catena macromolecolare) si è deciso di passare, per il solo studio della reattività con gli isotiocianati, ad un'altra molecola: il 4-nitrofenil isotiocianato (Figura 12). Tale molecola, pur non essendo fluorescente è disponibile commercialmente, presenta una funzionalità isotiocianica la cui reattività è aumentata dal gruppo nitro in para all'anello e presenta un assorbimento UV-Vis a lunghezze d'onda rivelabili (340-370nm) sia del reagente che del gruppo funzionale ottenuto (tiocarbammato).

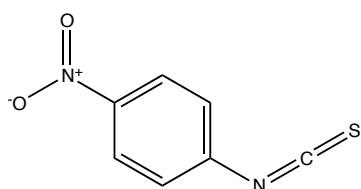


Figura 18: 4-nitrofenil isotiocianato

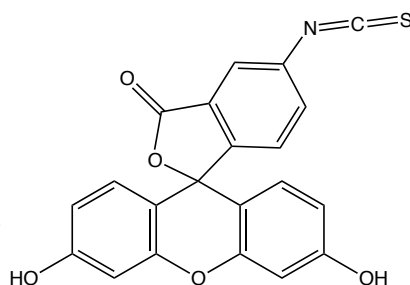
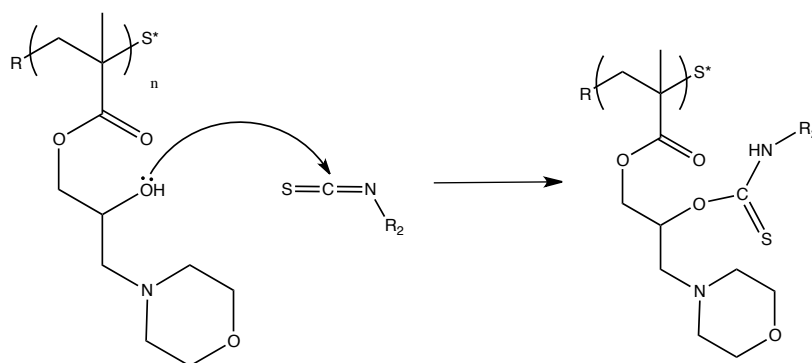


Figura 19: Fluoresceina isotiocianato

La struttura chimica dei polimeri ottenibili è riportata in Schema 12.



Con R₂ = fluoresceina isotiocianato e 4-nitrofenil isotiocianato

Schema 12: Reazione ossidril del residuo epossidico con isotiocianati

3.5.1 Fluoresceina isotiocianato

Con questo composto sono state eseguite due prove di reazione, in cui il parametro che veniva variato è la temperatura (Tabella 6). I risultati hanno evidenziato come la reazione del PHMPMA con fluoresceina isocianato in DMF fosse favorita se condotta per dodici ore a temperatura ambiente, rispetto a un tempo inferiore (45 minuti), ma aumentando la temperatura a 80°C. In Figura 14 sono riportati i risultati delle analisi UV-Vis sui campioni ottenuti usando tre equivalenti di fluoresceina isotiocianato per ogni catena polimerica.

Tabella 6 Reazioni PHMPMA con fluoresceina isotiocianato

Campione	Polimero	Tempo di reazione	Temperatura di reazione (°C)	Reagente
5.1	PHMPMA	12 h	23	Fluoresceina isotiocianato
5.2	PHMPMA	45'	80	Fluoresceina isotiocianato

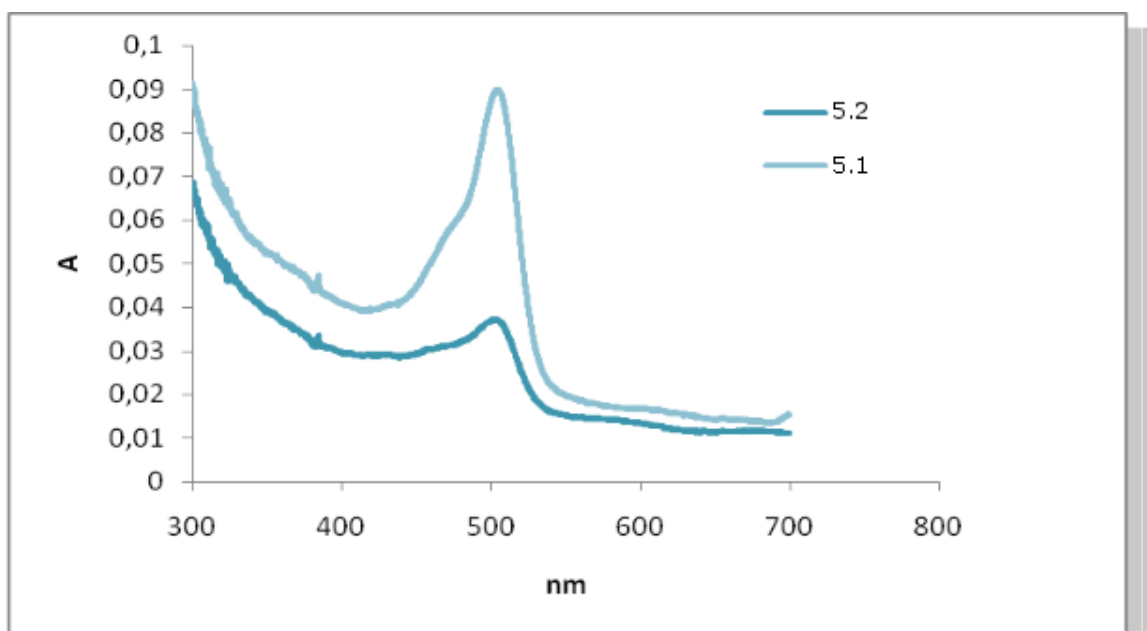


Figura 20: Spettri di assorbimento UV-Vis dei campioni 5.1 e 5.2

3.5.2 4-nitrofenil isotiocianato

La reazione con 4-nitrofenil isotiocianato è stata condotta nelle stesse condizioni di temperatura e tempo già utilizzate per la fluoresceina. Le sintesi sono state eseguite variando il numero di equivalenti per catena di polimero (Tabella 7). Aumentando questa quantità si è osservato un aumento del segnale UV-Vis registrato dal rivelatore collegato alla colonna GPC.

Tabella 7: Reattività del 4-nitrofenil isotiocianato

<i>Campione</i>	<i>4-nitrofenil isotiocianato (eq.)</i>	<i>Tempo (ore)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>
5.3a	2	16	23
5.3b	5	16	23
5.3c	10	16	23

Nelle analisi GPC con rivelatore UV-Vis la lunghezza d'onda di misura è impostata nel UV (minore di 320 nm e solitamente centrato intorno a 260nm) per riuscire ad osservare l'assorbimento della catena polimerica; tale assorbimento può interferire con quello dovuto al gruppo funzionale di nostro interesse, rendendo errata la valutazione finale.

Allo scopo di utilizzare una lunghezza d'onda specifica per il fluoroforo (e quindi riuscire a dosare la sola componente dovuta al marker) e non per il resto della catena polimerica è stato utilizzata la lunghezza d'onda di analisi di $\lambda=350$ nm. Quest'ultima è stata scelta perché in letteratura è riportato il massimo di assorbimento della simile molecola modello mostrata in Figura 21. Il composto individuato presenta assorbimento a 336 nm (in etanolo) e 340 nm (in DMSO)^{31,32}. Successivamente, iniettando il PHMPMA base (non funzionalizzato con l'isotiocianato) è stato verificato che il polimero, non dà interferenza.

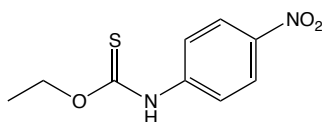


Figura 21: Molecola modello scelta per determinare la lunghezza d'assorbimento

Il cromatogramma GPC del campione 5.3c dopo funzionalizzazione (Figura 22) mostra come nella zona degli alti pesi molecolari corrispondenti alle specie polimeriche sia

presente un segnale a riprova dell'avvenuta funzionalizzazione. Nella traccia GPC è presente anche un altro segnale, nella zona dei bassi pesi molecolari, che indica invece come parte dell'isotiocianato non reagisca e quindi che la reazione, in queste condizioni non è quantitativa.

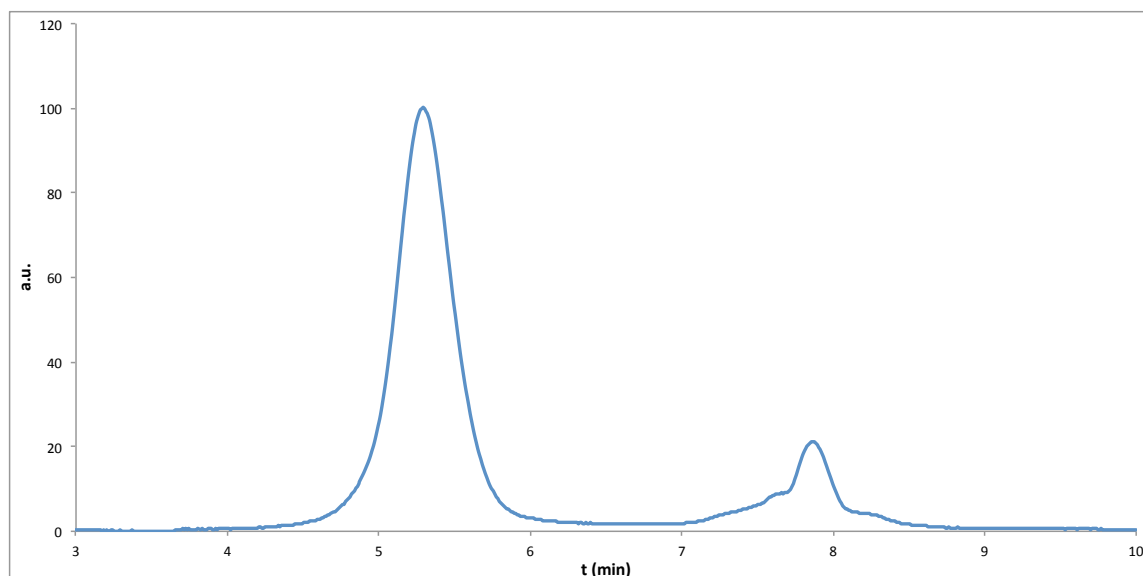


Figura 22: Cromatogramma GPC a 350 nm del campione 5.3c

Lo spettro NMR del campione 5.3c (Figura 23) mostra la presenza di alcuni segnali molto deboli nella zona dei protoni aromatici, attribuibili ai protoni della funzionalità dell'isotiocianato legata al polimero.

Integrando i segnali relativi ai protoni aromatici del fluoroforo rispetto a quelli della morfolina è possibile stimare la reattività dell'ossidrilico nei confronti dell'isotiocianato; in media reagiscono 1,5 gruppi OH per ogni catena polimerica.

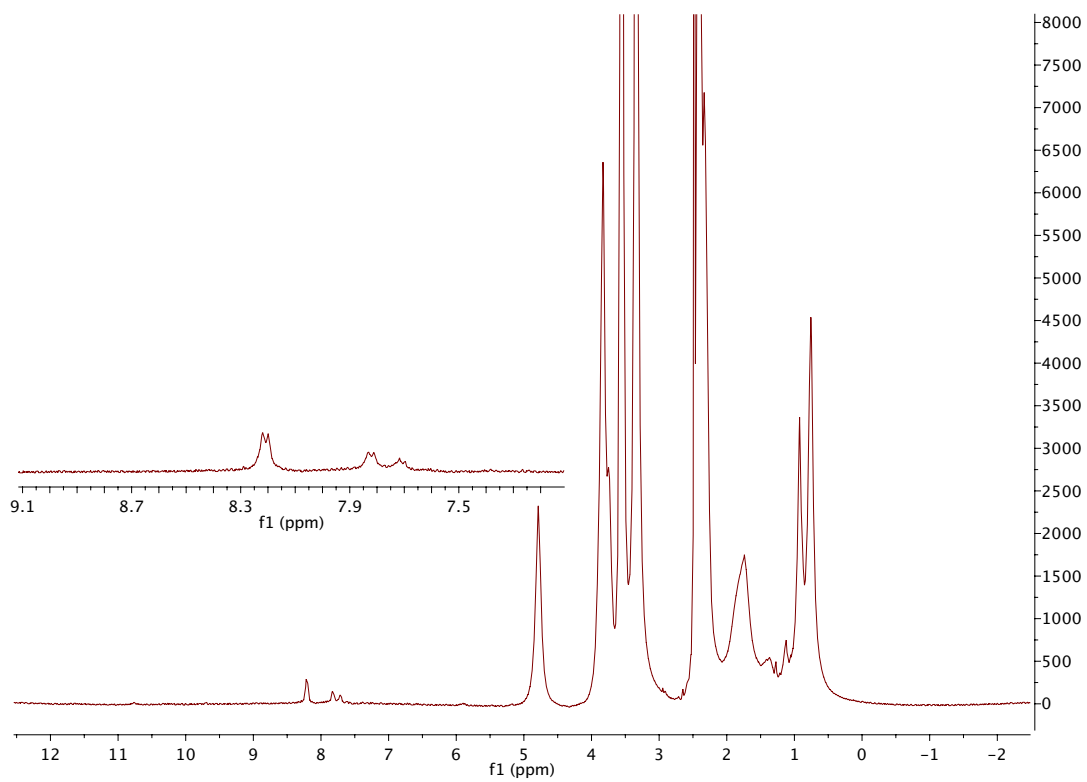


Figura 23: Spettro ¹H-NMR del campione 5.3c in DMSO-*d*₆

4 Conclusioni

- È stato condotto uno studio approfondito sulla reazione di funzionalizzazione del poli(glicidil metacrilato) con morfolina allo scopo di ottimizzare le condizioni di temperatura, tempo, solvente ed eccesso di nucleofilo. A seconda dei vari solventi utilizzati il processo varia significativamente. Si è osservato come la reazione raggiunga il massimo di efficienza se condotta ad 80°C con un eccesso di dieci equivalenti della specie nucleofila. Il sulfolano è il solvente in cui la reazione avviene, in maniera quantitativa, nel minor tempo (un'ora). In N-metil pirrolidone, DMSO e propilen carbonato il tempo di reazione è di due ore. Il solvente che abbisogna del maggior tempo di reazione è il 1,3 dimetil-2-imidazolidinone, in cui la reazione va a completamento in quattro ore. In solventi quali 1,3 dimetil-2-imidazolidinone e propilen carbonato la reazione porta alla formazione di materiale polimerico parzialmente insolubile (cross-linking intercatena) rendendo il processo di reazione inefficace per futuri trattamenti sul polimero.
- Lo studio del comportamento del sulfidrilico, formatosi per amminolisi del gruppo RAFT durante i primi step di reazione con morfolina, ha permesso di determinare a seconda del solvente utilizzato il meccanismo delle reazioni secondarie intra- e inter-catena che pregiudicano il controllo ottimale sulla reazione. I tioli di catene diverse possono formare ponti disolfuro, oppure un gruppo -SH può aprire l'anello epossidico di un'altra catena prima che lo faccia la morfolina. Quest'ultime reazioni avvengono in dimetilsolfossido, propilen carbonato, 1,3 dimetil-2-imidazolidinone e sulfolano. In N-metil pirrolidone è stato osservato che non avvengono reazioni intercatena, se non in minima parte; in questo solvente avviene prevalentemente una reazione intra-catena del sulfidrilico terminale con un epossido della stessa catena (con formazione di un ciclo intra-catena).
- È stata indagata la reattività dell'ossidrilico, formatosi a seguito dell'apertura dell'eossido da parte del nucleofilo, con gruppi elettrofili quali gli isotiocianati di molecole fluorescenti. La reazione avviene in condizioni blande, anche se non è quantitativa, utilizzando come base i residui morfolinici già presenti in catena laterale del polimero. Questa reazione rappresenta una via

molto vantaggiosa per introdurre nella catena polimerica marker fluorescenti in piccola quantità.

5 Parte sperimentale

5.1 Solventi e reagenti

Il toluene è stato anidrificato mediante setacci molecolari. L' α,α' -azobisisobutirronitrile (AIBN) è stato cristallizzato da etanolo assoluto. Il glicidil metacrilato è stato purificato dagli agenti stabilizzanti per filtrazione su letto di allumina. Gli altri solventi e reagenti (Aldrich) sono stati usati tal quali.

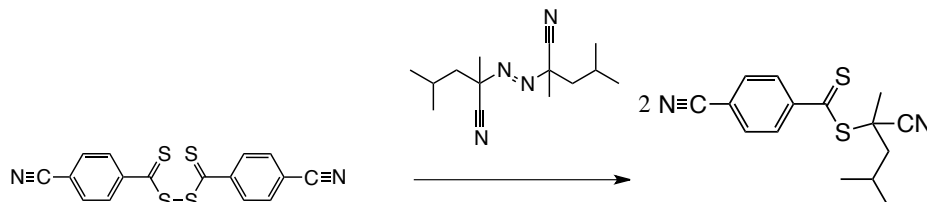
5.2 Caratterizzazione dei prodotti sintetizzati

Gli spettri NMR sono stati acquisiti con uno spettrometro Varian Mercury 400. I chemical shifts sono espressi in ppm dal tetrametilsilano (TMS) usato come riferimento interno. Il peso medio molecolare numerale dei polimeri (M_n) e il loro indice di polidispersità (M_w/M_n) sono stati determinati in soluzioni di THF (3 mg di polimero in 1 ml di THF) utilizzando, in alcuni casi, toluene (2 μ l) come standard interno, mediante GPC usando colonne PLGEL 300x7,5 mm Mixed-D (200-400000 Da) o PLGEL 300x7,5 mm Mixed-E (200-30000 Da), equipaggiato con rilevatore a indice di rifrazione Shodex RI-71.

5.3 Sintesi agente RAFT

2-ciano-4-metilpentan-2-il-4-isocianoditiobenzoato (PM=288 g/mol)

La reazione avviene in due stadi; il disolfuro che si ottiene nel primo era già stato sintetizzato e a disposizione.

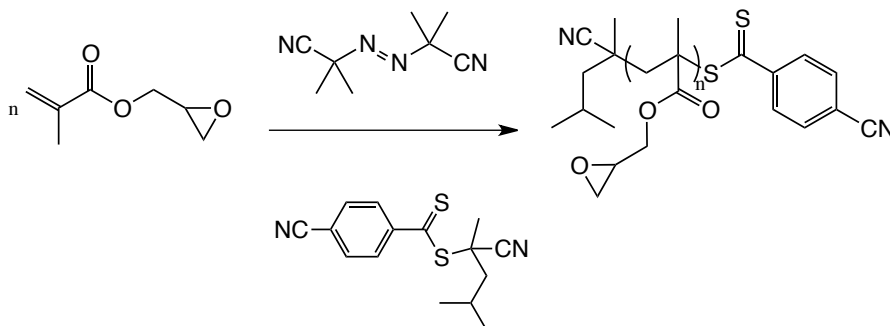


In un pallone a due colli da 250 mL, munito di agitatore magnetico e in atmosfera di N_2 , si pongono 0,6 g del disolfuro e 0,55 g di 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanitrile) e si sciolgono in 150 mL di etilacetato. Si fa riflussare per 20 ore controllando la reazione mediante TLC. Si elimina il solvente e si purifica il prodotto tramite colonna cromatografica (miscela eluente: 70% cicloesano, 25% CH_2Cl_2 , 5% EtOAc). Il prodotto si presenta come un solido deliquescente dal colore rosso intenso.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : [1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz 3H) ($CH(CH_3)_2$]; [1.88 (dd, $1J = 14.2$ Hz, $2J = 5.8$ Hz, 1H); 2.21 (dd, $1J = 14.2$ Hz, $2J = 6.6$ Hz, 1H) (CH_2)]; 2.07 (m, 1H, CH_2CHMe_2); 1.96 (s, 3H, $C(CH_3)CN$); 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, o-ArH); 7.92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, m-ArH).

5.4 Sintesi del poli(glicidil metacrilato)

L'omopolimero del glicidil metacrilato è stato sintetizzato mediante tecnica RAFT utilizzando come iniziatore azobisisobutirronitrile (AIBN) e 2-ciano-4-metilpentan-2-il-4-isocianoditiobenzoato come agente RAFT. La reazione è stata condotta in toluene come solvente.



In un matraccio da 25 ml si introducono:

- 7,5 ml di glicidil metacrilato (GMA) ($\rho = 1,402$ g/ml; MW = 141,15 g/mol; 0,0549 mol)
- 0,001503 g di AIBN (MW = 164 g/mol; $9,165 \cdot 10^{-6}$ mol)
- 0,0528 g di RAFT (MW = 288 g/mol; $1,83 \cdot 10^{-4}$ mol)
- toluene anidro per portare a volume

si prelevano quattro aliquote (2,5 ml; 2,5 ml; 2,5 ml, 2,2 ml) e le si introducono in quattro ampolline da polimerizzazione.

Il rapporto molare relativo utilizzato è:



La procedura standard di polimerizzazione è la seguente: le ampolle di polimerizzazione, una volta caricate con la miscela dei reagenti, vengono collegate ad una pompa ad alto vuoto ($1 \cdot 10^{-4}$ bar) e vengono deossigenate mediante 4 cicli di congelamento-vuoto-congelamento; dopo di che vengono chiuse ermeticamente e posizionate all'interno di opportuni bagni termostatici (di acqua o olio diatermico) a 70°C e le ampolline verranno prelevate rispettivamente dopo 3h, 4h, 5h, 6h. I polimeri ottenuti vengono precipitati in etere etilico e posti sottovuoto per rimuovere le tracce di solvente. I polimeri sono stati poi analizzati e caratterizzati tramite cromatografia a permeazione su gel (GPC) e

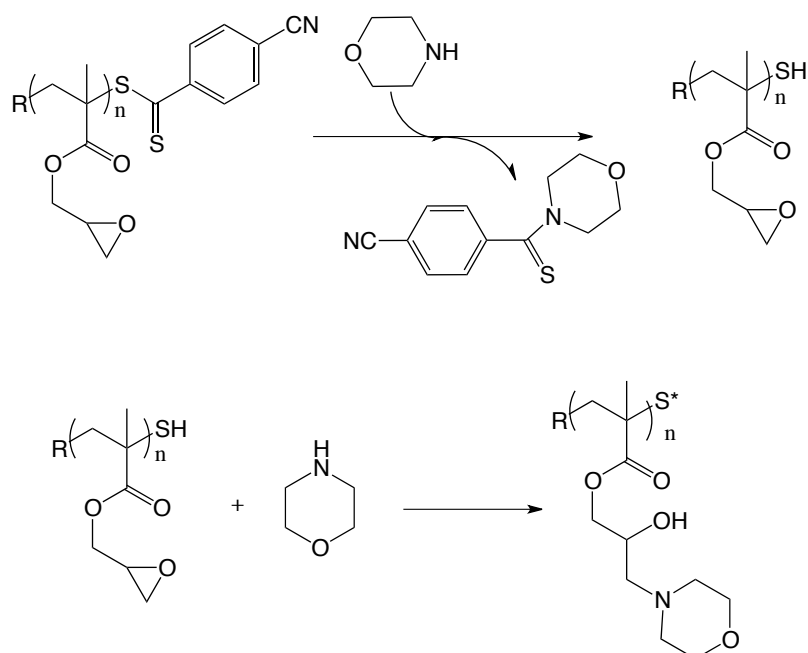
spettroscopia ^1H NMR.

Il campione NMR viene preparato sciogliendo 10-15 mg di polimero in circa 0,7 ml di solvente deuterato.

Il campione per l'analisi GPC viene preparato sciogliendo 3 mg di prodotto in 1 ml di THF filtrato utilizzando filtri in PTFE con porosità pari a 0,2 μm .

5.5 Reazioni di post polimerizzazione

5.5.1 Reazione di apertura dell'anello epossidico da parte della morfolina (sintesi PHMPMA)



In un palloncino da 20 ml, munito di agitatore magnetico, si introducono:

- 150 mg di PGMA
- 0,93 ml di morfolina (MW = 87,12 g/mol; $\rho = 0,996$; 0,0106 mol)
- 3,75 ml di N-metil pirrolidone, come solvente

Sono stati usati 10 equivalenti di morfolina rispetto agli anelli epossidici.

All'aggiunta della morfolina la soluzione passa da fucsia ad un giallo intenso. Si immerge allora il palloncino in un bagno d'olio alla temperatura di 80° e lo si lascia sotto agitazione per due ore. Al termine delle due ore il solvente viene fatto evaporare per mezzo di un distillatore Kugelrhor ed il polimero ridisciolti in una piccola quantità di cloroformio e precipitato in etere etilico (150-200ml). Si lascia asciugare il polimero sottovuoto per una notte.

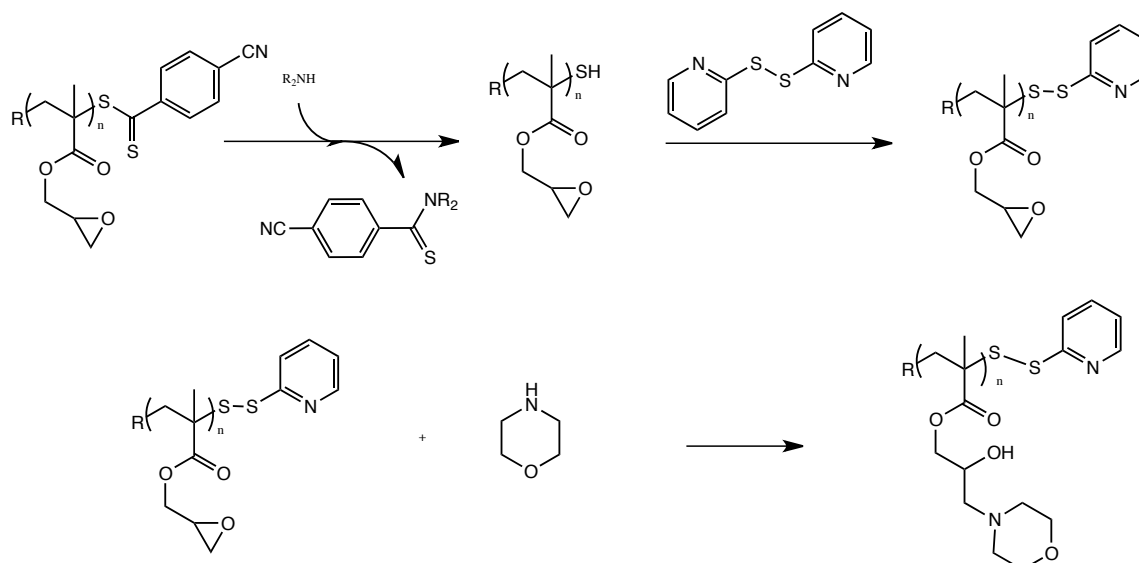
In tabella sono riportati gli esperimenti eseguiti con questa procedura; cambiano il solvente, il numero di equivalenti di nucleofilo e il conseguente tempo di reazione.

<i>Campione</i>	<i>Solvente</i>	<i>Morfolina (eq.)</i>	<i>Tempo (ore)</i>	<i>PGMA utilizzato (Mn g/mol)</i>
3.1a	Sulfolano	2	4	16000
3.1b	Sulfolano	10	1	16000
3.2a	DMSO	2	4	16000
3.2b	DMSO	10	2	16000
3.3a	N-metil pirrolidone	2	16	16000
3.3b	N-metil pirrolidone	10	2	7000
3.4a	1,3 dimetil-2- imidazolidinone	2	16	16000
3.4b	1,3 dimetil-2- imidazolidinone	2,5	16	16000
3.4c	1,3 dimetil-2- imidazolidinone	3	6	16000
3.4d	1,3 dimetil-2- imidazolidinone	5	4	16000
3.4e	1,3 dimetil-2- imidazolidinone	10	4	16000
3.5a	Propilen carbonato	2	//	16000
3.5b	Propilen carbonato	10	2	16000

Il campione NMR viene preparato sciogliendo 10-15 mg di polimero in circa 0,7 ml di solvente deuterato.

Il campione per l'analisi GPC viene preparato sciogliendo 3 mg di prodotto in 1 ml di THF filtrato utilizzando filtri in PTFE con porosità pari a 0,2 μm

5.5.2 Reazione di apertura dell'anello epossidico da parte della morfolina in presenza di 2,2'-dipiridil disolfuro



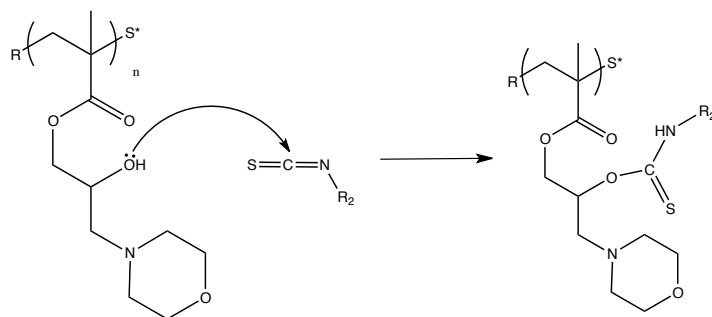
In un palloncino da 20 ml, munito di agitatore magnetico, si introducono:

- 100 mg di PGMA ($M_n = 7000$)
- 0,64 ml di morfolina ($MW = 87,12 \text{ g/mol}$; $\rho = 0,996$; $0,00703 \text{ mol}$)
- 0,0299 g di 2,2'-dipiridil disolfuro ($MW = 220,32 \text{ g/mol}$; $1,47 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$)
- 2,5 ml di N-metil pirrolidone come solvente.

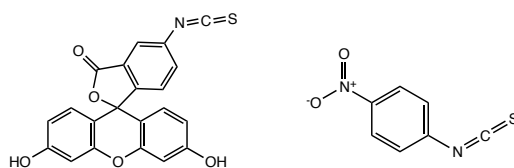
Si lascia la soluzione sotto agitazione, a freddo, per un'ora e poi si immerge il pallone in un bagno d'olio, alla temperatura di 80°C per altre due ore. Al termine, il solvente viene evaporato per mezzo di un distillatore Kugelrohr ed il polimero ridisciolto in una piccola quantità di cloroformio e precipitato in etere etilico (150-200ml). Si lascia asciugare il polimero sottovuoto per una notte.

<i>Campione</i>	<i>PGMA utilizzato (M_n)</i>	<i>2,2'-Dipiridil disolfuro (eq.)</i>	<i>Solvente</i>
A	16000	2	N-metil pirrolidone
B	16000	2	DMSO
C	16000	2	Sulfolano
D	16000	3	DMSO
E	7000	10	N-metil pirrolidone

5.6 Trattamento con gli isotiocianati



Con $R_2 =$



Fluoresceina isotiocianato (MW= 389,38 g/mol)

Con la fluoresceina sono stati condotti due tipi di reazioni:

1. a caldo per un breve periodo di tempo utilizzando un reattore a microonde
2. a temperatura ambiente per un tempo maggiore

1) In un reattore a microonde provvisto di agitatore magnetico sono stati inseriti rispettivamente:

- 20 mg di PHMPMA ($M_n = 33\,000$ g/mol)
- 1,40 mg di Fluoresceina Isotiocianato ($1,356 \cdot 10^{-4}$ mol)
- 3 ml DMF

Il rapporto molare utilizzato è

PHMPMA : fluoroforo = 1 : 3

Il reattore viene inserito nello strumento a microonde per 45 minuti ad 80° C. Al termine la soluzione viene trasferita in un palloncino da 50 ml ed il solvente evaporato per mezzo di un rotavapor.

Il prodotto viene poi ridisciolto in poche gocce di $CHCl_3$ e purificato per precipitazione in etere etilico e filtrazione sotto vuoto. Il polimero recuperato viene lasciato in un

essiccatore sotto vuoto per una notte per eliminare le ultime tracce di solvente.

I campioni vengono quindi conservati al buio.

2) in un palloncino da 50 ml munito di agitatore magnetico vengono posti:

- 19,6 mg di PHMPMA ($M_n = 25000$)
- 0,64 mg di fluoresceina isotiocianato ($1,56 \cdot 10^{-6}$ mol)
- 1 ml di DMF

Il rapporto molare ottenuto è

PHMPMA : fluoroforo = 1 : 2

Il palloncino viene riparato dalla luce solare tramite avvolgimento con stagnola e lasciato sotto agitazione per 16 ore a temperatura ambiente.

Al termine della reazione il solvente viene rimosso per evaporazione tramite rotavapor e il prodotto viene poi ridisciolto in poche gocce di CHCl_3 distillato e purificato per precipitazione in etere etilico e filtrazione sotto vuoto. Il polimero recuperato viene lasciato in un essiccatore sotto vuoto per una notte per eliminare le ultime tracce di solvente.

I campioni vengono quindi conservati al buio.

<i>Campione</i>	<i>PHMPMA</i> <i>(mg)</i>	<i>Fluoresceina</i> <i>isotiocianato (mg)</i>	<i>Equivalenti</i>	<i>DMF</i> <i>(ml)</i>	<i>PHMPMA</i> <i>(M_n g/mol)</i>
5.1a	19,6	0,64	2	1	25000
5.1b	19,6	1,30	4	1	25000
5.1c	20,0	1,88	6	1	25000

4-nitrofenil isotiocianato

In un palloncino da 50 ml munito di agitatore magnetico vengono posti:

- 30 mg di PHMPMA ($M_n = 12000$ g/mol)
- 4,5 mg di 4-nitrofenil isotiocianato ($MW = 180,187$ g/mol; $2,5 \cdot 10^{-5}$ mol)
- 1 ml di DMF

La soluzione tende ad assumere una colorazione giallo pallida. Si lascia sotto agitazione per 16 ore a temperatura ambiente.

Al termine della reazione la soluzione presenta un aumento della colorazione gialla.

Il solvente viene rimosso per evaporazione tramite rotavapor e il prodotto viene poi ridisciolti in poche gocce di CHCl_3 e purificato per precipitazione in etere etilico e filtrazione sotto vuoto. Il polimero recuperato viene lasciato in un essiccatore sotto vuoto per una notte per eliminare le ultime tracce di solvente.

L'avvenuta reazione viene verificata tramite analisi GPC accoppiata ad un rivelatore UV-Vis.

<i>Campione</i>	<i>PHMPMA (mg)</i>	<i>M_n (g/mol)</i>	<i>4-nitrofenil isotiocianato (mg)</i>	<i>Solvente</i>
5.2a	30	12000	0,90	DMF 1 ml
5.2b	30	12000	2,26	DMF 1 ml
5.2c	30	12000	4,50	DMF 1 ml
5.2d	30	6000	1,20	DMF 3 ml
5.2e ¹	20	6000	1,10	CHCl_3 3 ml

1) Nessuna funzionalizzazione sul PHMPMA

Il campione NMR viene preparato sciogliendo 10-15 mg di polimero in circa 0,7 ml di solvente deuterato.

Il campione per l'analisi GPC viene preparato sciogliendo 3 mg di prodotto in 1 ml di THF filtrato utilizzando filtri in PTFE con porosità pari a 0,2 μm .

6 Bibliografia

1. Moad G, Solomon DH. *The Chemistry of Radical Polymerization*. 2nd ed. Elsevier: Oxford, U.K.; 2006:1–9.
2. Gaia T. Sintesi e caratterizzazione di polimeri anfifilici per il trasporto di materiale genetico. *Tesi di laurea magistrale* 2013.
3. Moad G, Chiefari J, Krstina J, et al. Living free radical polymerization with reversible addition fragmentation chain transfer (the life of RAFT). *Polym Int*. 2000;49:993–1001.
4. Moad G, Solomon DH. *The Chemistry of Radical Polymerization*. 2nd ed. Elsevier: Oxford, U.K.; 2006:451–585.
5. Braunecker WA, Matyjaszewski K. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives. *Prog Polym Sci*. 2007;32:93–146.
6. Hawker CJ, Bosman AW, Harth E. New Polymer synthesis by nitroxide mediated living radical polymerizations. *Chem Rev*. 2001;101:3661–3688.
7. Studer A, Schulte T. Nitroxide-mediated radical processes. *Chem Rev*. 2005;5:27–35.
8. Nesvadba P. N-Alkoxyamines: Synthesis, properties, and applications in polymer chemistry, organic synthesis, and materials science. *Chimia (Aarau)*. 2006;60:832–840.
9. Kamigaito M, Ando T, Sawamoto M. Metal-catalyzed living radical polymerization. *Chem Rev*. 2001;101:3689–3745.
10. Matyjaszewski K, Xia J. Atom transfer radical polymerization. *Chem Rev*. 2001;101:2921–2990.
11. Le TP, Moad G, Rizzardo E, Thang SH. Polymerization with living characteristics. *Chem Abstr*. 1998;128.
12. Chiefari J, Chong YK, Ercole F, et al. Living free radical polymerization by reversible addition-fragmentation chain transfers: The RAFT process. *Macromolecules*. 1998;31:5559–5562.
13. Moad G, Rizzardo E, Thang SH. Living Radical Polymerization by the RAFT Process. *Aust J Chem*. 2005;58:379.
14. Moad G, Rizzardo E, Thang SH. Living radical polymerization by the RAFT process A first update. *Aust J Chem*. 2006;59:669–692.
15. Moad G, Rizzardo E, Thang SH. Radical addition fragmentation chemistry in polymer synthesis. *Polymer*. 2008;49:1079–1131.

16. Benaglia M, Alberti A, Giorgini L, Magnoni F, Tozzi S. Poly(glycidyl methacrylate): a highly versatile polymeric building block for post- polymerization modifications. *Polym Chem.* 2013;4:124.
17. Lowe AB, McCormick CL. Reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) radical polymerization and the synthesis of water-soluble (co)polymers under homogeneous conditions in organic and aqueous media. *Prog Polym Sci.* 2007;32:283–351.
18. Perrier S, Takolpuckdee P. Macromolecular design via reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT)/xanthates (MADIX) polymerization. *J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem.* 2005;43:5347–5393.
19. Matyjaszewski K. Advances in Controlled/Living Radical Polymerization. *Am Chem Soc Washington, DC.* 2003;854.
20. Rizzardo E, Chen M, Chong B, Moad G, Skidmore M, Thang SH. RAFT Polymerization: Adding to the Picture. *Macromol Symp.* 2007;248:104–116.
21. Chong YK, Moad G, Rizzardo E, Skidmore MA. RAFT polymerization of methyl methacrylate in the presence of Lewis acids An approach to stereocontrolled living radical polymerization. *Macromolecules.* 2007;40:9262–9271.
22. Chong (Bill) Y K, Krstina J, Le TPT, et al. Thiocarbonylthio Compounds [SdC(Ph)S-R] in Free Radical Polymerization with Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT Polymerization). Role of the Free-Radical Leaving Group (R). *Macromolecules.* 2003;36:2256–2272.
23. Benaglia M, Rizzardo E, Alberti A, Guerra M. Searching for More Effective Agents and Conditions for the RAFT Polymerization of MMA: Influence of Dithioester Substituents, Solvent, and Temperature. *Macromolecules.* 2005;38:3129–3140. doi:10.1021/ma0480650.
24. Buback M, Vana P. Mechanism of Dithiobenzoate-Mediated RAFT Polymerization: A Missing Reaction Step. *Macromol Rapid Commun.* 2006;27:1299–1305.
25. Moad G, Chiefari J, Mayadunne RTA, et al. Initiating free radical polymerization. *Macromol Symp.* 2002;182:65–80.
26. Perrier S, Barner-Kowollik C, Quinn JF, Vana P, Davis TP. Origin of Inhibition Effects in the Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization of Methyl Acrylate. *Macromolecules.* 2002;35:8300–8306.
27. Quinn JF, Davis TP, Rizzardo E. Ambient temperature reversible addition-fragmentation chain transfer polymerisation. *Chem Commun (Cambridge, U K).* 2001:1044–1045.

28. McLeary JB, McKenzie JM, Tonge MP, Sanderson RD, Klumperman B. Initialisation in RAFT-mediated polymerisation of methyl acrylate. *Chem Commun (Camb)*. 2004:1950–1951.
29. Rizzardo E, Chiefari J, Mayadunne RTA, Moad G, Thang SH. Synthesis of defined polymers by reversible addition-fragmentation chain transfer: the RAFT process. *ACS Symp Ser*. 2000;768:278–296.
30. Taldone T, Gomes-DaGama EM, Zong H, et al. Synthesis of purine-scaffold fluorescent probes for heat shock protein 90 with use in flow cytometry and fluorescence microscopy. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(18):5347–52.
31. Debacher NA, Humeres E, Nunes M, Nunes RJ, Zucco C. No Title. *J Phys Org Chem*. 2002;15:570–575.
32. Satchell DPN, Satchell RS, Wassef WN. No Title. *Zeitschrift fuer Naturforsch*. 1990;45:1032–1036.