



UNIVERSITÀ DI PISA

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Corso di Laurea in Chimica Industriale

Tesi di Laurea

**SINTESI E CARATTERIZZAZIONE DI
POLI(ESTERI)
PER APPLICAZIONI BIOMEDICHE**

Candidato: ALESSANDRO MONTI

Relatori: PROF. EMO CHIELLINI

PROF. ROBERTO SOLARO

Correlatore: PROF. CARLO CARLINI

– Anno Accademico 2004–2005 –

A mamma e babbo

RIASSUNTO

Nel presente lavoro di tesi è stato condotto uno studio riguardante la preparazione e la caratterizzazione chimico-fisica di materiali polimerici da destinarsi ad applicazioni nei settori del rilascio di farmaci e dell'ingegneria tissutale. Più specificatamente, l'attenzione è stata rivolta alla preparazione mediante polimerizzazione anionica ad apertura d'anello di poli(alchil α,α' -dimetil- β -malolattone), una classe di poliesteri funzionali biodegradabili particolarmente adatta all'interazione con cellule e tessuti.

La sintesi dei monomeri β -lattone, gli (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni, è stata realizzata in tre passaggi sintetici da acido (R,S)-3,3-dimetilmalico, ottenuto ancora in tre passaggi da dietil ossalpropionato racemo commerciale. Sono stati ottenuti α,α' -dimetil- β -malolattone con sostituenti esterei allilici, benzilici e butilici, la cui particolare reattività può essere sfruttata sia per la modulazione delle proprietà chimico-fisiche che per la coniugazione con molecole bioattive, dei relativi materiali polimerici.

La polimerizzazione dei monomeri a dare omopolimeri e copolimeri con diversa composizione è stata realizzata con rese elevate utilizzando tetraetilammonio benzoato come iniziatore. Le caratteristiche FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ dei campioni polimerici sono risultate in perfetto accordo con la struttura prevista.

L'analisi SEC ha evidenziato in tutti i casi una distribuzione monomodale dei pesi molecolari. Tuttavia i valori sperimentali del grado di polimerizzazione sono risultati 2-10 volte inferiori a quelli stimati per un processo di polimerizzazione anionica vivente, probabilmente a causa della presenza nei monomeri di impurezze capaci di provocare reazioni secondarie o comunque di limitare la sopravvivenza delle specie ioniche propaganti.

L'analisi DSC ha indicato valori della temperatura di transizione vetrosa decrescenti da 43 a 7 °C all'aumentare della mobilità delle catene esteree laterali, nell'ordine benzile < allile < butile. Analogamente, la T_g dei copolimeri del β -propiolattone diminuisce all'aumentare del contenuto di unità β -PL a più elevata mobilità conformazionale. L'assenza di picchi di fusione nei tracciati DSC dei prodotti polimerici indica che utilizzando precursori monomerici racemi si ottengono stereocopolimeri di tipo atattico la cui mancanza di ordine microstrutturale impedisce l'organizzazione delle catene

macromolecolari in fasi cristalline. D'altra parte, la molteplicità dei segnali negli spettri ^{13}C -NMR sembrerebbe indicare che il processo di polimerizzazione decorra con un modesto grado di stereoselettività.

Al fine di valutare la possibilità di ottenere materiali polimerici a base poliesterea contenenti gruppi carbossilici liberi in catena laterale, gli omopolimeri del lattone benzilico e di quello allilico sono stati sottoposti a reazioni di deprotezione rispettivamente mediante idrogenazione catalitica e per reazione con pirrolidina in presenza di palladio tetrakis(trifenilfosfina) e trifenilfosfina. In entrambi i casi, le analisi spettroscopiche e SEC dei polimeri deprotetti hanno evidenziato che il processo di deprotezione decorre con conversione quantitativa senza coinvolgere i legami esterei in catena principale. Tuttavia, la presenza di gruppi carbossilici liberi provoca da un lato l'abbassamento della temperatura di decomposizione di circa 100 °C e dall'altro un aumento della T_g di oltre 100 °C a seguito dell'irrigidimento delle catene macromolecolari in conseguenza della formazione di legami a ponte di idrogeno.

SOMMARIO

SOMMARIO	I
1. INTRODUZIONE.....	1
1.1. L'INGEGNERIA TISSUTALE	1
1.1.1. Definizioni e Scopi dell'Ingegneria Tissutale.....	1
1.1.2. Interazioni tra Cellule e Materiali Polimerici.....	3
1.1.2.1. Adesione e proliferazione cellulare	3
1.1.2.2. Superfici polimeriche bioattive	6
1.1.2.3. Influenza della topografia superficiale	7
1.2. BIOMATERIALI.....	9
1.2.1. Classificazione dei Biomateriali.....	10
1.3. BIOCAMPATIBILITÀ.....	14
1.3.1. Emocompatibilità	15
1.4. BIOMATERIALI POLIMERICI	18
1.4.1. Polimeri Biodegradabili.....	19
1.4.2. Biodegradazione dei Materiali Polimerici	19
1.4.3. Polioidrossiacidi	20
1.4.3.1. Poli(acido glicolico), poli(acido lattico) e loro copolimeri.....	21
1.4.3.2. Poli(ϵ -caprolattone)	22
1.4.3.3. Poli(3-iodrossialcanoati)	23
1.4.4. Polimeri Biodegradabili Vari	24
1.4.4.1. Poliortoesteri	24
1.4.4.2. Polianidridi.....	25
1.4.4.3. Poli(α -amminoacidi) e "pseudo" poli(α -amminoacidi).....	26
1.4.4.4. Polifosfazeni.....	27
1.4.4.5. Poliesteri dall'acido malico.....	28
1.4.4.6. Metodologie Sintetiche di lattoni α,α',β -trisostituiti	30
1.4.4.7. Polimerizzazione di lattoni α,α',β -trisostituiti.....	32
1.5. SCOPO DELLA TESI.....	34
2. GLOSSARIO	35
2.1. MONOMERI	35

2.2. POLIMERI.....	37
3. PARTE SPERIMENTALE	39
3.1. REAGENTI E SOLVENTI	39
3.1.1. Acetone.....	39
3.1.2. Alcol allilico.....	39
3.1.3. Alcol benzilico	39
3.1.4. Alcol <i>n</i> -butilico.....	39
3.1.5. ϵ -Caprolattone	39
3.1.6. Etanolo.....	39
3.1.7. Piridina.....	40
3.1.8. β -Propiolattone	40
3.1.9. Tetraidrofurano	40
3.1.10. Trifenilfosfina	40
3.2. SINTESI DI MONOMERI E INTERMEDI	41
3.2.1. Preparazione del dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato.....	41
3.2.2. Preparazione del dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato.....	41
3.2.3. Preparazione dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico	44
3.2.4. Preparazione dell'anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica.....	44
3.2.5. Preparazione dell'acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossialil- propionico	46
3.2.6. Preparazione dell'acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibutil- propionico	47
3.2.7. Preparazione acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibenzil- propionico	49
3.2.8. Preparazione del (R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone	50
3.2.9. Preparazione del (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone	52
3.2.10. Preparazione del (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.....	54
3.2.10.1 Procedura 1	54
3.2.10.2.Procedura 2	56
3.3. MATERIALI POLIMERICI.....	57
3.3.1. Sintesi dei polimeri.....	57
3.3.1.1. Poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]	57
3.3.1.2. Poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]	57

3.3.1.3. Poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].....	60
3.3.1.4. Poli(β -propiolattone).....	62
3.3.1.5. Poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone- <i>co</i> -(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]	64
3.3.1.6. Poli[β -propiolattone- <i>co</i> -(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 80:20	65
3.3.1.7. Poli[β -propiolattone- <i>co</i> -(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 95:5	66
3.4. IDROGENOLISI DEI POLIESTERI.....	70
3.4.1. Idrogenolisi del poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].....	70
3.4.2. Idrogenolisi del poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].....	71
3.5. CARATTERIZZAZIONE DEI MATERIALI	73
3.5.1. Cromatografia su Strato Sottile	73
3.5.2. Cromatografia su Colonna	73
3.5.3. Spettroscopia di Assorbimento Infrarosso	73
3.5.4. Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare	73
3.5.5. Analisi Calorimetriche	73
3.5.6. Cromatografia di Esclusione Dimensionale.....	74
4. RISULTATI E DISCUSSIONE	75
4.1. SINTESI DI β -LATTONI.....	75
4.1.1. Lattonizzazione per formazione del legame ossigeno-alchile.....	75
4.1.2. Lattonizzazione per formazione del legame ossigeno-acile.....	78
4.1.3. Sintesi di β -lattoni mediante cicloaddizione [2+2].....	80
4.2. SINTESI DI MALOLATTONI.....	81
4.2.1. Sintesi di α,α' -Dimetil- β -malolattoni	83
4.2.1.1. Sintesi e caratterizzazione di (R,S)-4-alcilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni.....	84
4.2.1.2. Sintesi del dietil 3,3-dimetil-2-chetosuccinato.....	85
4.2.1.3. Sintesi del (R,S)-dietil-3,3-dimetilmalato.....	86
4.2.1.4. Sintesi dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico.....	88
4.2.1.5. Sintesi dell'anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica	89

4.2.1.6. Sintesi dell'acido (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetil-3-carbossialchil- butanoico	90
4.2.1.7. Sintesi di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone	91
4.3.1. Policondensazione	93
4.3.1.1. Meccanismi di reazione	94
4.3.1.2. Conversione e grado medio numerale di polimerizzazione	95
4.3.1.3. Cinetica della polimerizzazione a stadi	97
4.3.2. Polimerizzazione ionica di esteri ciclici	100
4.3.2.1. Termodinamica delle polimerizzazioni ad apertura d'anello	100
4.3.2.2. Polimerizzazione anionica	102
4.3.2.3. Le specie attive	103
4.3.2.4. Selettività della polimerizzazione di esteri ciclici	105
4.3.3. Polimerizzazione di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2- ossetanoni	106
4.3.3.1. Prove di omopolimerizzazione	106
4.3.3.2. Prove di copolimerizzazione	108
4.4. DEPROTEZIONE DEI GRUPPI CARBOSSILICI PRESENTI NELLE CATENE LATERALI DI POLI[(R,S)-4-ALCHILOSSICARBONIL-3,3-DIMETIL-2-OSSETANONI]	110
4.5. CARATTERIZZAZIONE DEI POLIMERI	112
4.5.1. Spettri FT-IR	112
4.5.2. Spettri ¹ H-NMR	113
4.5.3. Spettri ¹³ C-NMR	114
4.5.4. Cromatografia di esclusione dimensionale	116
4.5.5. Analisi termica	118
5. CONCLUSIONI	123
BIBLIOGRAFIA	127

1. INTRODUZIONE

1.1. L'INGEGNERIA TISSUTALE

1.1.1. Definizioni e Scopi dell'Ingegneria Tissutale

La perdita di funzionalità di un tessuto o di un organo è uno dei problemi terapeutici più gravi ed onerosi nell'ambito della salvaguardia della salute umana.¹ Attualmente, questo problema viene affrontato mediante il ricorso alla chirurgia ricostruttiva, che implica la sostituzione dell'organo danneggiato o di parte di esso con materiale protesico, oppure con il trapianto d'organo quando questo è possibile. La prima metodologia risulta efficiente solo in casi molto circoscritti, tra cui un classico esempio è rappresentato dall'inserimento di protesi di tipo ortopedico, mentre la seconda possibilità, sebbene risolutiva per la maggior parte delle disfunzioni d'organo, presenta notevoli limitazioni sia per il numero molto basso di donatori rispetto alla richiesta, che per fenomeni di rigetto dovuti all'azione del sistema immunitario [U.S. Dept. of Health and Human Services]. In risposta a questi problemi terapeutici, negli ultimi dieci anni si è sviluppato un nuovo campo della ricerca scientifica, definito ingegneria tissutale, il cui scopo principale è quello di applicare i principi dell'ingegneria, della chimica e della biologia (*Figura 1.1*) alla comprensione delle relazioni che sussistono tra struttura e funzione nei tessuti biologici, nonché la realizzazione di veri e propri sostituti biologici atti a ripristinare, conservare e/o migliorare le funzioni di tessuti ed organi danneggiati.²

Più in dettaglio, l'ingegneria tissutale mutua, dalla classica tecnica di sviluppo delle protesi artificiali, la ricerca, caratterizzazione e modifica di un materiale (in genere polimerico) al fine di permettere la ricostruzione dell'organo o del tessuto lesso simulandone le caratteristiche morfologiche e funzionali. Tuttavia, l'ingegneria tissutale è maggiormente interessata allo studio delle interazioni tra materiali e componenti biologici a causa del ruolo attivo che il nuovo organo o tessuto deve svolgere una volta impiantato nel corpo umano. In effetti, la maggior parte della ricerca in questo campo si occupa della messa a punto di nuove tecniche e di materiali innovativi che facilitino l'adesione e la crescita cellulare su un supporto dando luogo col tempo ad una struttura biologicamente

attiva molto simile a quella naturale. In particolare, una delle metodologie più promettenti prevede l'uso di una matrice di supporto cellulare realizzata con un materiale polimerico bioerodibile/biodegradabile.

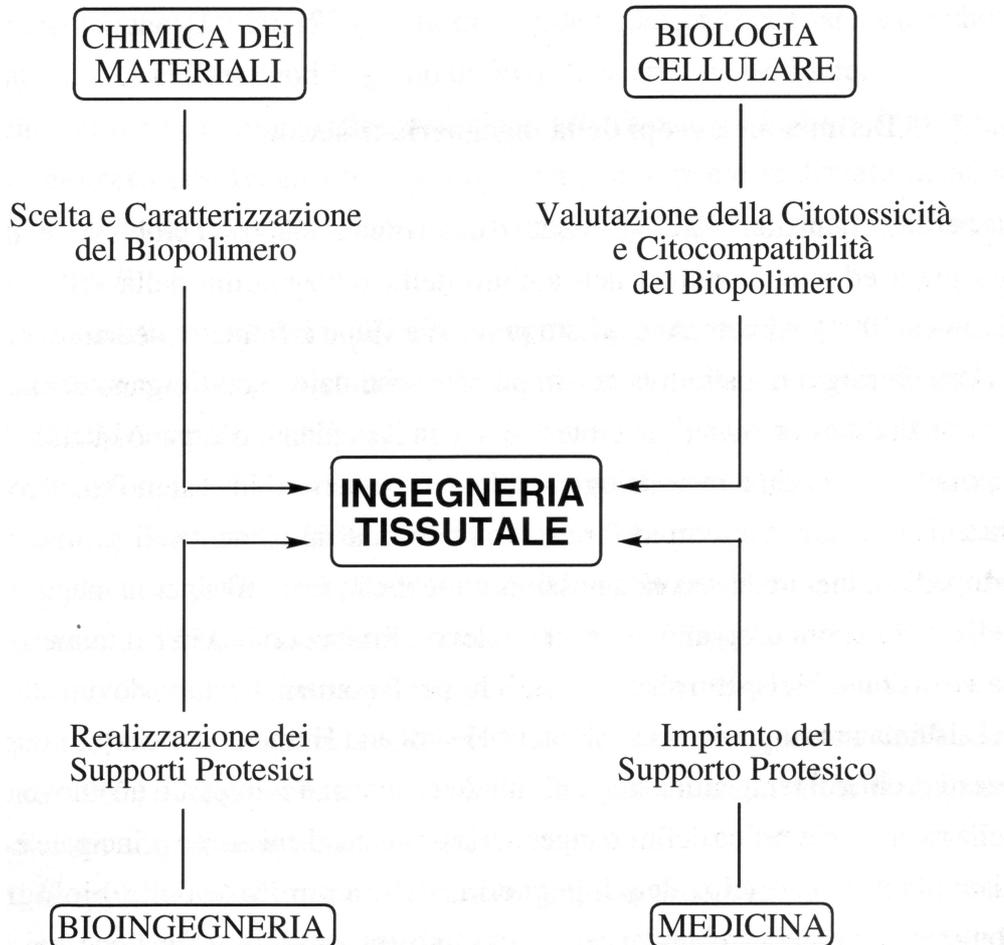


Figura 1.1. Rappresentazione schematica delle relazioni intercorrenti tra le diverse discipline coinvolte nell'ingegneria tissutale.

Modificando convenientemente le proprietà di degradazione del materiale polimerico in ambiente fisiologico, le cellule possono proliferare ricreando la loro matrice extracellulare, mentre il supporto originario lentamente si erode fino a scomparire dall'ambiente biologico, lasciando al suo posto un tessuto nuovo, rigenerato ed autosufficiente.^{3,4} La struttura di un supporto (*scaffold*) non solo costituisce un sito di adesione e proliferazione cellulare, ma deve anche avere adeguate proprietà meccaniche tali da permettere la manipolazione da parte del chirurgo e da supportare le sollecitazioni cui sarà sottoposto nel sito d'impianto. In effetti, la scelta dei materiali (biomateriali) da

utilizzarsi per questi scopi ha un'importanza fondamentale per la progettazione e lo sviluppo di un sostituto tissutale ingegnerizzato.⁵ In particolare i requisiti fondamentali che deve avere un biomateriale affinché possa essere utilizzato per applicazioni di ingegneria tissutale sono:

- Appropriate proprietà meccaniche, fisiche e chimiche.
- Riproducibilità di preparazione con un accettabile grado di purezza.
- Facilità di sterilizzazione ed incapacità di provocare reazioni infiammatorie durante il contatto iniziale con l'ambiente biologico e di provocare effetti collaterali in seguito all'impianto.

Inoltre la struttura del biomateriale deve essere il più possibile omogenea per permettere una distribuzione uniforme delle cellule e della matrice extracellulare da esse prodotta.

I biopolimeri sintetici più comunemente usati per la formazione di matrici adatte alla crescita cellulare sono il poli(acido lattico) (PLA), il poli(ϵ -caprolattone) (PCL) ed i copolimeri acido lattico/acido glicolico (PLGA).⁶ I polimeri naturali più utilizzati sono gelatina, fibrina e collagene.⁷ In generale i polimeri sintetici presentano una maggiore resistenza sia chimica che meccanica rispetto a quelli naturali. Questi ultimi però hanno il vantaggio di costituire una matrice quasi ideale per la crescita cellulare e sicuramente più idonea dal punto di vista di tossicità ed effetti collaterali. Un approccio razionale alla scelta del biomateriale adatto all'ingegneria tissutale potrebbe essere l'uso di miscele di polimeri sintetici e/o naturali, in modo da ottenere una struttura con le necessarie proprietà meccaniche, capace di sostenere un'adeguata proliferazione cellulare.

1.1.2. Interazioni tra Cellule e Materiali Polimerici

1.1.2.1. Adesione e proliferazione cellulare

Le interazioni dei tessuti viventi con i polimeri vengono in genere esaminate *in vitro* mediante tecniche di colture cellulari. Sebbene queste prove non riproducano completamente le risposte cellulari provocate dall'impianto dei materiali in un organismo, gli esperimenti di colture cellulari permettono di raggiungere un grado di controllo e quantificazione che non può essere facilmente ottenuto *in vivo*. Il metodo di studio generale prevede la deposizione delle cellule su una superficie polimerica, seguita dalla determinazione di alcuni importanti parametri biologici, in particolar adesione ed

proliferazione cellulare. Il metodo più semplice per quantificare questi parametri si articola in quattro stadi successivi:⁸

- 1) Semina delle cellule sulla superficie polimerica
- 2) Incubazione delle cellule per un tempo prefissato
- 3) Rimozione delle cellule non adese sotto condizioni accuratamente controllate
- 4) Quantificazione del numero di cellule che rimangono associate con la superficie polimerica e delle loro caratteristiche.

L'ultimo stadio è generalmente eseguito mediante una serie di tecniche sperimentali che dipendono dalla quantità chimico-fisica che deve essere misurata (ad es. radioattività, fluorescenza, attività enzimatica). In generale, le caratteristiche morfologiche delle cellule adese (ad es. grado di proliferazione, formazione di filamenti di actina, aggregazione) sono utilizzate per stabilire una correlazione tra vitalità cellulare e proprietà del polimero. Sfortunatamente, fino ad ora non sono stati identificati dei principi generali che permettano di valutare a priori l'adesione cellulare su un substrato, sebbene siano state proposte alcune correlazioni con le proprietà superficiali del materiale polimerico.⁸ In effetti, l'adesione cellulare sembra essere generalmente più elevata su superfici con bagnabilità intermedia (*Figura 1.2*).⁸⁻¹¹

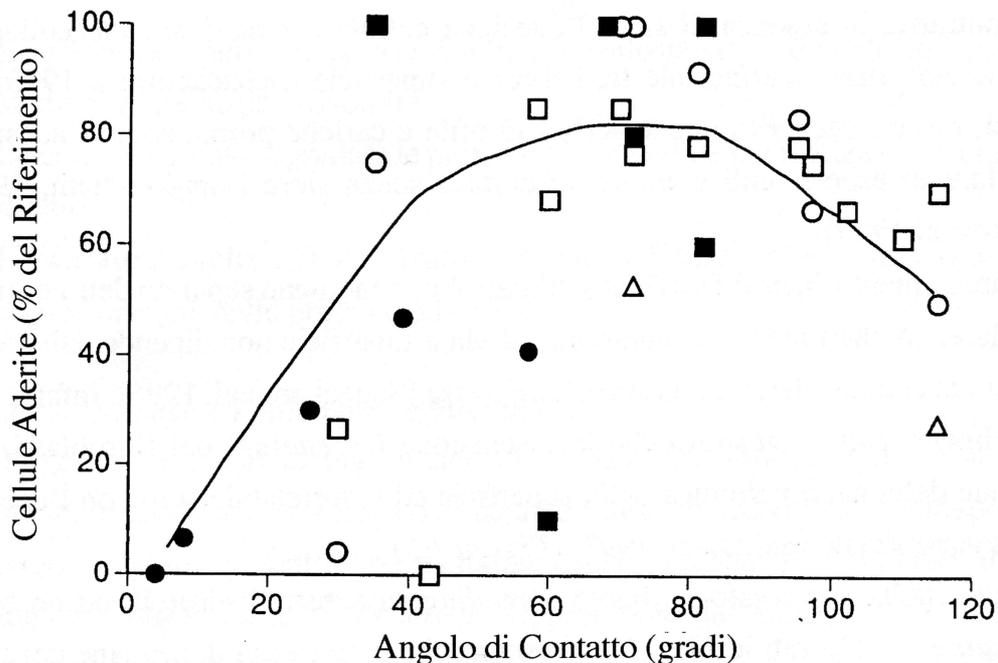


Figura 1.2. Dipendenza dell'adesione cellulare dalla bagnabilità della superficie

Alcuni autori hanno introdotto il concetto di “contenuto di acqua all’equilibrio” (EWC) ed hanno mostrato che l’adesione cellulare è apparentemente correlata a questo parametro fisico–chimico.¹² Tuttavia, altri autori hanno evidenziato che l’adesione cellulare dipende molto dai singoli gruppi funzionali, piuttosto che dalle caratteristiche generali di superficie quali la bagnabilità.^{8,13}

La debole correlazione tra proprietà di superficie e caratteristiche delle colonie cellulari può essere attribuita al fatto che, nella maggioranza dei casi, l’adesione cellulare è mediata da proteine.^{14–17} Infatti, come l’adesione cellulare ed altre funzioni sono mediate *in vivo* dai componenti della matrice extracellulare (ECM), *in vitro* la maggior parte delle cellule mostrano adesione, proliferazione e crescita solo se nel terreno di coltura cellulare è presente siero biologico, il quale a sua volta contiene molte macromolecole proteiche caratteristiche della matrice extracellulare naturale. Il ruolo delle proteine del siero nel determinare l’adesione cellulare è stato interpretato considerando un meccanismo a quattro stadi cronologicamente distinti:¹⁸

- 1) Adsorbimento sulla superficie di un biofilm di proteine in tempi brevi (da secondi a minuti).
- 2) Deposizione delle cellule sulla superficie per meccanismo diffusivo o di trasporto attivo.
- 3) Adesione delle cellule allo strato proteico.
- 4) Assunzione da parte delle cellule di una citomorfologia adatta all’adesione e proliferazione.

Quindi, le proprietà particolari della superficie determinano l’organizzazione dello strato di proteine adsorbito, che a sua volta determina il comportamento cellulare. Al contrario, in assenza di siero l’adesione cellulare è teoricamente collegata all’energia libera interfacciale tra cellula e superficie;¹⁸ in effetti esperimenti condotti in coltura senza siero suggeriscono che superfici idrofile e cariche promuovano l’adesione cellulare.^{19–20}

Apparentemente, la proliferazione è un fenomeno separato dall’adesione cellulare, poiché l’area di contatto tra cellula e superficie non dipende dalla forza con cui la cellula aderisce alla superficie stessa.¹⁸ Infatti vari esperimenti hanno mostrato che la distensione (*spreading*) dei fibroblasti non dipende dalla natura chimica della superficie ed è correlabile solo con l’energia libera superficiale (Figura 1.3).⁸

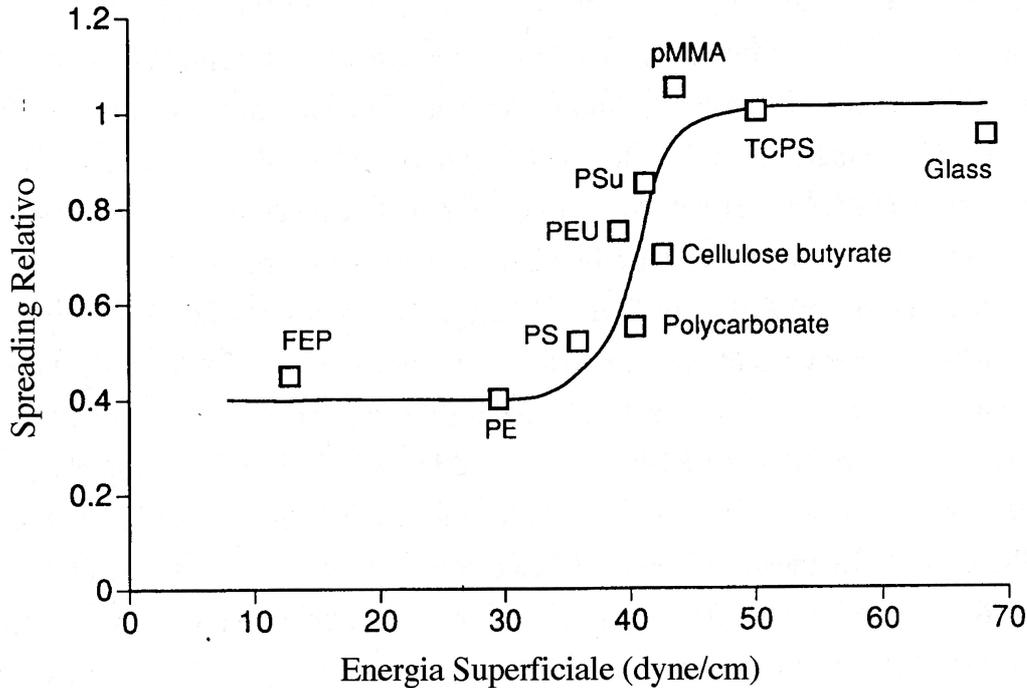


Figura 1.3. Dipendenza dello spreading cellulare dall'energia libera superficiale. (FEP = polietilene fluorutato, PE = polietilene, PS = polistirene, PEU = poli(etere-uretano), PSu = polisolfone, PMMA = poli(metil metacrilato), TCPS = polistirene per colture cellulari).

Un basso *spreading* è stato inoltre osservato su substrati idrofobi, mentre buoni valori dello *spreading* si osservano su substrati idrofili, sia in assenza che in presenza di proteine del siero pre-adsorbite.¹⁸ Le possibili spiegazioni di questo fenomeno sono riconducibili alle seguenti ipotesi fenomenologiche:

- Le cellule raggiungono il substrato sottostante penetrando attraverso lo strato di proteine pre-adsorbite.
- Le cellule degradano le proteine pre-adsorbite per realizzare un contatto diretto.
- Le caratteristiche del substrato sono riflesse nella composizione e nella conformazione delle proteine adsorbite.

1.1.2.2. Superfici polimeriche bioattive

Nell'organismo, le interazioni tra le cellule e l'ambiente circostante sono basate sul riconoscimento biologico di alcune strutture molecolari mediante specifici recettori di membrana. Pertanto, una metodologia conveniente per conferire attività biologica ad una superficie polimerica è rappresentata dall'incorporazione fisica o covalente di specie

molecolari che promuovono i fenomeni di adesione e proliferazione.²¹ In questo senso, gli studi più approfonditi hanno riguardato alcuni oligopeptidi capaci di mimare certe caratteristiche della matrice extracellulare umana, in particolare siti recettoriali di proteine fondamentali per l'adesione, quali fibronectina, laminina e vitronectina.²¹ Tra questi, un ruolo senz'altro di primo piano è stato svolto dal tripeptide arginina–glicina–acido aspartico (RGD) derivante dal sito recettoriale sia della fibronectina che della vitronectina, che è capace di promuovere una forte adesione cellulare anche se utilizzato a densità superficiali estremamente basse.²²

Sebbene i materiali bioerodibili e biodegradabili rappresentino un'opzione estremamente conveniente per applicazioni in ingegneria tissutale, essi sono poco adatti a modifiche chimiche solo a livello superficiale, dato che in condizioni fisiologiche la progressiva degradazione del materiale porta necessariamente alla rimozione delle specie biologicamente attive ancorate all'interfaccia. In questi casi, la modifica covalente o fisica deve essere effettuata a livello di tutto il materiale, in maniera da presentare continuamente nuovi siti d'adesione sulla superficie mentre procede la degradazione del sistema. Un esempio interessante in questo senso è rappresentato dalla funzionalizzazione del PLA con RGD.^{23–27} Il materiale così ottenuto, infatti, è in grado di promuovere l'adesione e la proliferazione cellulare molto più efficacemente del PLA non modificato, per il quale l'adesione è dovuta solo all'assorbimento aspecifico di proteine seriche.¹⁶

Negli ultimi tempi l'interesse è stato rivolto verso la funzionalizzazione di matrici bioerodibili e biodegradabili con specie presenti nella membrana cellulare, quale ad esempio il colesterolo.^{11,28} In effetti, questa tecnica risulta particolarmente promettente dato che specie di questo genere agiscono direttamente a livello della barriera periplasmatica della cellula e possono pertanto influenzare le risposte metaboliche a stimoli provenienti dall'ambiente extracellulare.

1.1.2.3. Influenza della topografia superficiale

Nei tessuti e negli organi, le cellule sono organizzate in strutture spaziali ben definite in relazione a precise esigenze di tipo funzionale. In effetti, durante lo sviluppo di un tessuto o di un organo, le cellule in divisione riconoscono gradienti di segnali biochimici che guidano la loro polarizzazione e posizione finale. Molti di questi segnali sono prodotti in relazione alla topografia dell'ambiente che circonda le cellule.^{29,30} Pertanto, un approccio efficace alla soluzione dei problemi posti dall'ingegneria tissutale non può prescindere da

un'analisi delle relazioni tra la topografia della matrice impiegata, il supporto cellulare e le cellule stesse.³¹⁻³⁴

La topografia superficiale di un materiale è di solito classificata a seconda della rugosità, tessitura e porosità; ognuno di questi aspetti è importante nel controllare l'adesione e la funzionalità cellulare.¹⁸ Comunque, a livello di adesione cellulare (1 μm) la rugosità agisce su scala dimensionale molto diversa dalla rugosità relativa all'adsorbimento di una proteina (50 nm). Poiché il secondo fenomeno in genere influenza le caratteristiche del primo, la scala della rugosità superficiale è un ulteriore parametro che deve essere preso in considerazione.

Cellule coltivate su superfici con righe, solchi e altre strutture geometriche hanno comportamenti completamente diversi rispetto a quelle seminate su superfici lisce. Apparentemente, le superfici rugose consentono una migliore adesione.⁸ In molti casi, è stato visto che substrati con solchi inducono una certa orientazione e movimento cellulare nella direzione dei solchi, un fenomeno chiamato *contact guidance* (polarizzazione per contatto) dai primi studi su colture di cellule neuronali.^{35,36} Inoltre, è stato osservato che il grado di orientazione cellulare dipende sia da profondità e distanza dei solchi che dalla natura delle cellule esaminate.^{37,38} Ad esempio, è stato osservato un ottimo allineamento dei fibroblasti quando le dimensioni della struttura sono di circa 1–10 μm .³⁵⁻³⁷

1.2. BIOMATERIALI³⁹

Tenuto conto del fatto che, in termini del tutto generali, si definisce *materiale* una sostanza fisica, generalmente solida, manipolata e/o usata dall'uomo per la realizzazione di specifici manufatti, non soggetti a significative modificazioni durante l'uso, in prima istanza è possibile definire come *biomateriale* una sostanza utilizzata per costruire oggetti in grado di sostituire una parte vivente originaria del corpo umano. È ovvio, tuttavia, come questa definizione, del tutto generica, abbia richiesto negli anni molte precisazioni. Una prima definizione di biomateriale è stata proposta, nel 1974, durante il 6th *Annual International Biomaterials Symposium* nei seguenti termini: “*biomateriale è una sostanza inerte, sia nei confronti dell'organismo che dal punto di vista farmacologico, progettata per l'impianto o l'incorporazione in un sistema vivente*”. In due successive occasioni, i ricercatori del settore hanno concordato la necessità di ridefinire ed aggiornare il significato del termine biomateriale. Nella *Consensus Development Conference on the Clinical Application of Biomaterials*, tenutasi nel 1982 presso il *National Institute of Health* di Bethesda (Stati Uniti), è stata definita come biomateriale “*ogni sostanza o combinazione di sostanze, diversa da un farmaco, di origine sintetica o naturale, che può essere impiegata per qualsiasi periodo di tempo, da sola o come parte di un sistema che tratta, aumenta o sostituisce un qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo*”. Questa definizione, tuttavia, risulta ancora insoddisfacente: essa, ad esempio, include tra i biomateriali anche i materiali impiegati per la realizzazione di dispositivi posti completamente all'esterno del corpo umano (indumenti, occhiali, ecc.) i cui componenti non dovrebbero essere considerati tali in quanto la cute agisce da barriera di separazione. Nel 1986, una seconda conferenza, organizzata a Chester (Gran Bretagna) sotto il patrocinio della *Società Europea di Biomateriali*, si è posta il compito di formulare una più precisa definizione di biomateriale e tutti gli altri termini comunemente impiegati in questo ambito. Il termine biomateriale è stato così ridefinito come “*una sostanza, non vivente, utilizzata nella fabbricazione di un dispositivo medico che ha in qualche punto un'interfaccia con un tessuto vivente*”. Questa nuova definizione ha il merito di imporre, espressamente, la necessità di un contatto diretto tra il biomateriale e i tessuti biologici dell'organismo ospite: essa, tuttavia, oltre a non tenere nella dovuta considerazione il fattore temporale, esclude dai biomateriali i tessuti artificiali.

Al di là delle definizioni proposte che, nonostante l'intento di razionalizzare e definire nel dettaglio gli aspetti terminologici, hanno portato a contraddizioni ed inaccettabili limitazioni dovute alla rapida e continua evoluzione del settore, è oggi largamente accettata una definizione di carattere operativo e funzionale che indica come biomateriali “*i materiali sintetici progettati per un uso prolungato a contatto con sistemi biologici, minimizzando le eventuali reazioni avverse da parte dell'organismo*”.

1.2.1. Classificazione dei Biomateriali

La classificazione dei biomateriali, data la vastità del settore, pone diversi problemi soprattutto per quanto concerne la scelta dei criteri di suddivisione. Una prima distinzione si può avere tra biomateriali tradizionali e biomateriali innovativi. Per quanto riguarda la tradizione si può ricordare come, sino dai tempi più remoti, la necessità abbia indotto il medico ad utilizzare i materiali più disparati, in circostanze spesso drammatiche per le condizioni fisiche del paziente e per l'ambiente operatorio. Medici egiziani, greci, e poi romani, usavano spesso fibre vegetali e materiali di derivazione animale per cucire le ferite. Le prime protesi artificiali erano modellate in legno, con risultati spesso sorprendenti (*Figura 1.4*).



Figura 1.4. Esempio di protesi di alluce di epoca egizia.

All'inizio del secolo scorso, i metalli cominciarono ad essere impiegati routinariamente in odontoiatria e risale alla guerra civile americana il caso, divenuto classico, di un chiodo da carpentiere usato, sul campo, per fissare la frattura del femore di un soldato. In seguito,

la disponibilità degli acciai inossidabili e delle leghe, teoricamente resistenti alla corrosione, rese possibile la fabbricazione di protesi di tutti i tipi; poi, in cascata, furono usati i materiali plastici, ceramici ed i compositi. Tuttavia, fino ai tempi più recenti, il medico utilizzava per le protesi i materiali che l'industria rendeva progressivamente disponibili per scopi spesso molto lontani dagli usi medicali.

La crescente esigenza di disporre di materiali in possesso dei requisiti specificatamente richiesti dalle applicazioni medicali, ha motivato i ricercatori attivi nel settore della scienza dei materiali a progettare e realizzare materiali dotati di elevate caratteristiche e prestazioni, mirati per l'uso come biomateriali, denominati *biomateriali innovativi* o *"custom made biomaterials"*.

Una classificazione del tutto generale dei biomateriali basata sulla loro diversa natura chimica è riportata nella *Figura 1.5*.

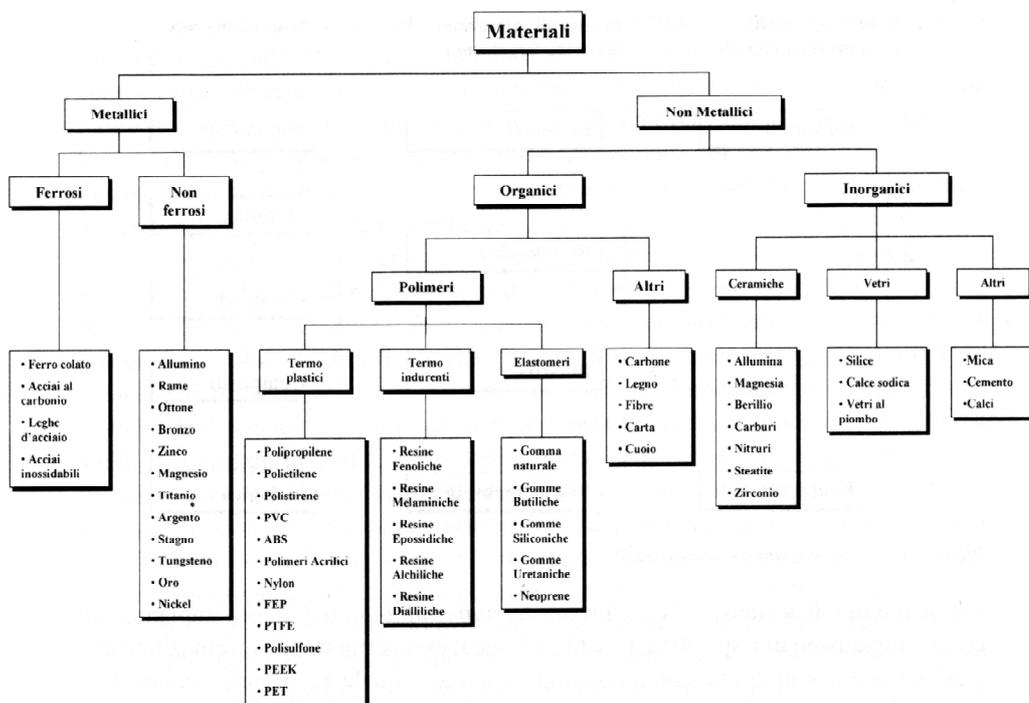


Figura 1.5. *Classificazione dei biomateriali*

Si distinguono in tal modo i materiali metallici, ulteriormente suddivisi in ferrosi e non ferrosi, dai materiali non metallici; questi ultimi sono poi distinti in organici ed inorganici: tra i primi rivestono grande interesse i polimeri, tra i secondi le ceramiche ed i vetri. Analogamente, è possibile suddividere i biomateriali in polimerici, metallici,

ceramici, compositi e di derivazione biologica; un'indicazione di massima delle rispettive percentuali di utilizzo è riportata nella *Figura 1.6*.

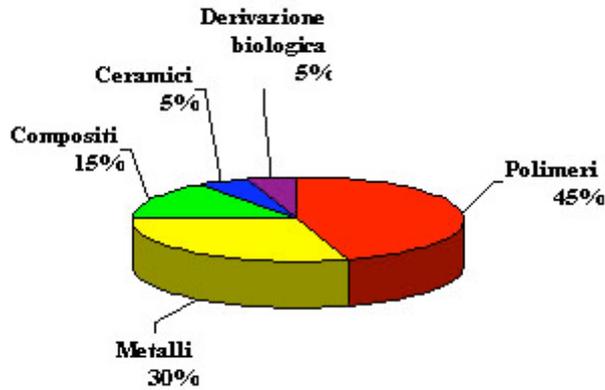


Figura 1.6. Percentuali di utilizzo dei biomateriali.

Un'ulteriore classificazione, che interessa in modo più specifico i biomateriali e che tiene conto della natura chimica del biomateriale e degli effetti prodotti sul materiale impiantato dall'ambiente biologico e dall'interazione del materiale con i tessuti che circondano l'impianto, è riportata in *Figura 1.7*.

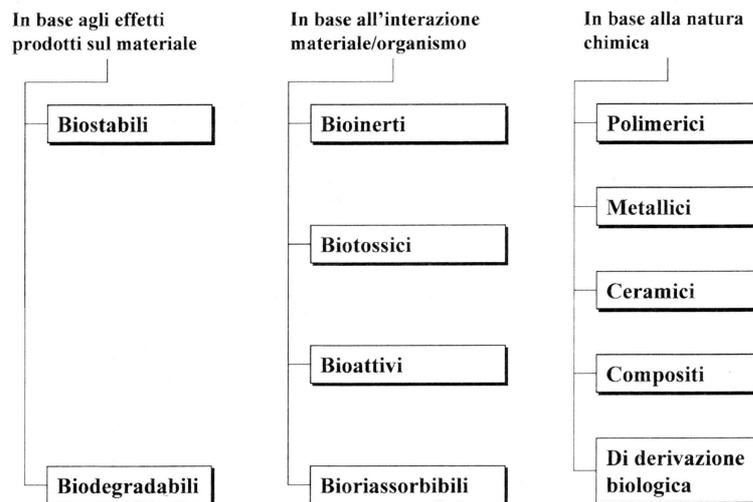


Figura 1.7. Classificazione biomateriali.

L'interazione dei biomateriali con l'organismo è un processo bidirezionale: ogni materiale impiantato provoca una reazione da parte dell'organismo ed allo stesso tempo

subisce un attacco da parte dell'organismo stesso. In base agli effetti prodotti dall'ambiente biologico sul materiale impiantato, un biomateriale può essere definito *biostabile* o *biodegradabile*. Un materiale è *biostabile* quando è in grado di resistere all'azione di modifica da parte dell'ambiente biologico con cui è in stretto contatto, che può determinarne il grado di stabilità. Al contrario, un biomateriale è definito *biodegradabile* quando subisce una progressiva demolizione o trasformazione chimica in conseguenza di specifiche azioni da parte dell'organismo.

In base all'interazione tra materiale ed organismo, è possibile distinguere i biomateriali in *biotossici*, *bioinerti*, *bioattivi* e *biorassorbibili*. Nel caso dei *materiali bioinerti*, l'impianto non conduce nè ad un legame del materiale col tessuto, nè a fenomeni di incompatibilità. Sono considerati bioinerti, anche se in realtà nessun materiale lo è completamente, gli ossidi di tantalio, titanio, alluminio e zirconio ed alcune leghe metalliche stabili come le leghe di titanio e le leghe di Co–Cr–Mo, che sono tollerate dall'organismo. I *materiali biotossici* sono materiali che provocano una reazione indesiderata da parte del tessuto biologico, in conseguenza di processi di tipo chimico e/o galvanico. Appartengono a questa classe oltre ad alcuni polimeri, le leghe a base di nichel, cadmio, vanadio ed altri elementi tossici ed anche alcuni tipi di acciaio. Nel caso invece dei *materiali bioattivi*, il loro impianto induce nell'organismo una specifica attività biologica; essi permettono la formazione di legami ed interazioni dirette con il tessuto biologico, al quale è consentita la libera crescita sulla superficie del biomateriale. Un materiale bioattivo non deve essere necessariamente biodegradabile. Infine, i *materiali biorassorbibili* sono quei materiali che all'interno del sistema biologico subiscono una progressiva degradazione, senza che questa induca reazioni indesiderate o effetti tossici. Tale degradazione è provocata da fenomeni quali la fagocitosi cellulare, la dissoluzione fisica dovuta ai liquidi biologici e la degradazione enzimatica. Esempi di questi materiali sono costituiti da polimeri come il poli(ϵ -caprolattone) (PCL), copolimeri acido lattico/acido glicolico (PLGA) e il poli(N-vinil-2-pirrolidinone), e da alcune ceramiche contenenti fosfato di calcio. Ovviamente, un materiale *biorassorbibile* generalmente è anche biodegradabile. Alcuni materiali biorassorbibili sono anche *bioattivi*.

1.3. BIOCOMPATIBILITÀ ³⁹

La scienza dei biomateriali ha un carattere fortemente applicativo ed interdisciplinare. Un suo aspetto fondamentale consiste nel fornire la garanzia che il biomateriale possieda effettivamente le proprietà e le caratteristiche per rispondere alla funzione che deve svolgere. Tali caratteristiche possono essere di tipo chimico, fisico o meccanico. Oltre ai requisiti impliciti imposti dalla funzione specifica, i biomateriali devono possedere una proprietà fondamentale, condizionata dalla necessità di stabilire un contatto non sfavorevole con i sistemi viventi, che viene definita *biocompatibilità*. La biocompatibilità è il fattore che condiziona le reali possibilità di utilizzo di un biomateriale e pertanto diventa imperativo risolvere tutti i dubbi relativi ad essa, prima di potere introdurre il materiale in esame nella pratica clinica.

In senso generale, sono considerate *biocompatibili* le sostanze che, sia pure inerti dal punto di vista farmacologico, rendano possibile migliorare o ripristinare una determinata funzione di un organismo vivente, tessuto o organo, senza interferire o interagire in modo dannoso con le attività fisiologiche e meccaniche dei sistemi biologici cui sono applicate. Pertanto, tutti i materiali utilizzati nella costruzione di impianti devono essere biocompatibili, anche se ciascuna applicazione richiede uno specifico livello di biocompatibilità.

La biocompatibilità richiede che il materiale soddisfi un'ampia gamma di proprietà. In generale, il grado di biocompatibilità di un materiale dipende strettamente dalla forma, dalla struttura, dalla composizione, dalle proprietà chimiche, fisiche, meccaniche, elettriche, e dalle particolari applicazioni, come pure dal tipo di organo, tessuto, o fluido biologico che è destinato a fungere da recettore o da ospite per il materiale o per la protesi di cui il materiale stesso fa parte. Inoltre, sulla biocompatibilità giocano un ruolo non trascurabile i fattori legati alla sicurezza, sia del paziente che degli addetti alla lavorazione, nonché i costi di produzione e collaudo del materiale e del congegno.

Malgrado la complessità di questo approccio, la biocompatibilità può essere collegata a due semplici nozioni, strettamente collegate fra loro, e precisamente: la tolleranza dei tessuti verso il materiale estraneo; la sua stabilità chimica, e specialmente fisica, per tutto il tempo di permanenza a contatto con l'organismo.

Negli ultimi anni il significato di biocompatibilità è stato progressivamente distinto in due settori: quello della biosicurezza, che riguarda l'eliminazione degli effetti dannosi per la

salute, e quello riguardante le prestazioni funzionali del prodotto finale *in vivo*. Va inoltre evidenziato che la biocompatibilità è determinata soprattutto dalla natura della superficie del materiale. Infatti, mentre le proprietà generali di un materiale, come resistenza e solidità, ne definiscono la funzionalità, le proprietà di superficie sono fondamentali nell'interazione con l'organismo ospite.

In generale, le indagini sui biomateriali possono essere distinte in tre diversi tipi di valutazioni da affrontare in successione. Ad una prima serie di prove di tipo fisico e chimico sulla base degli standard rilevanti per il prodotto, chiamati *standard verticali*, segue una serie successiva di test per la determinazione della tossicità e della sicurezza biologica dei materiali usati, in base agli *standard orizzontali*. L'ultima fase d'indagine prevede invece i test clinici finali sul dispositivo. La valutazione della sicurezza biologica prevista nella seconda fase d'indagine definisce in pratica i rischi tossicologici del biomateriale ed è spesso indicata come "valutazione di biocompatibilità". Essa tuttavia va distinta dalla valutazione della tossicità intrinseca di una sostanza, determinata nei normali test di tossicità, pure previsti in questa fase. Infatti, il rischio di insorgenza di danni a seguito dell'esposizione a sostanze chimiche non dipende solo dalla loro tossicità intrinseca poiché altri due fattori, la quantità di sostanza a cui un soggetto è esposto e la modalità di esposizione alla sostanza stessa, influenzano tale rischio.

1.3.1. Emocompatibilità ³⁹

Il contatto di un materiale estraneo con il sangue comporta un tipo di risposta particolare da parte dell'organismo. Tale risposta riveste un'importanza notevole dato che la maggior parte dei dispositivi biomedicali impiantati nel corpo umano vengono a diretto contatto con il sangue; di conseguenza, i materiali impiegati devono possedere requisiti di biocompatibilità specifica definita *emocompatibilità*.

Se posti a contatto con il sangue, materiali con scarsa o nulla emocompatibilità possono determinare danni all'organismo sia a livello locale che sistemico. Il danno principale prodotto in questi casi è la coagulazione del sangue che, come è noto, consiste nella sua solidificazione, parziale o totale. I coaguli così formati si distinguono in *trombi* ed *emboli*; i primi sono coaguli che rimangono attaccati alla zona di origine, mentre i secondi sono coaguli che sono trasportati dalla corrente sanguigna. L'embolo, originatosi

in una parete arteriosa, può essere spinto verso vasi di calibro inferiori occludendoli e bloccando, così, il flusso del sangue verso le zone periferiche: ciò può portare alla necrosi dei tessuti non più irrorati. Altri danni derivati dalla scarsa emocompatibilità possono colpire le proteine, gli enzimi e la parte corpuscolare del sangue. Esempi tipici sono rappresentati dall'emolisi, cioè la rottura dei globuli rossi, e dall'induzione del rilascio di piastrine.

La reazione fondamentale che porta alla coagulazione del sangue è la conversione del *fibrinogeno*, una proteina contenuta nel sangue, in *fibrina*, ad opera dell'enzima *trombina*. La fibrina è una proteina che forma una fitta rete di filamenti insolubili in cui vengono intrappolati globuli rossi, piastrine e plasma. Esistono due diversi meccanismi di coagulazione del sangue, chiamati *via estrinseca* e *via intrinseca*. La via estrinseca è attivata direttamente dal danno tissutale, che causa liberazione di *tromboplastina*. La via intrinseca è invece provocata dal contatto del sangue con una superficie che reca una carica negativa. La via intrinseca può avere luogo anche fuori dall'organismo, ad esempio quando il sangue entra in contatto con una superficie con carica negativa come il vetro. Sia la tromboplastina che le superfici cariche negativamente attivano il processo di coagulazione tramite la conversione della *protrombina* in *trombina*, che rappresenta la fase comune ai due meccanismi.

Esistono diverse caratteristiche della superficie di un materiale che ne influenzano l'emocompatibilità, come la rugosità, la bagnabilità e la carica superficiale. Si è infatti osservato che il sangue coagula più facilmente su superfici rugose che su superfici lisce e su superfici idrofobe piuttosto che idrofile. L'effetto trombotico provocato dalle superfici rugose è probabilmente dovuto alla maggiore area che queste espongono al sangue rispetto ad una superficie liscia. Pertanto, le superfici dei materiali che sono impiegati a contatto con il sangue vengono perfettamente levigate. Ciò, oltre a prevenire la coagulazione, può rendere più facile il distacco di eventuali coaguli immediatamente dopo la loro formazione, quando sono ancora microscopici, impedendo così che raggiungano dimensioni pericolose. I tipici materiali, che dopo adeguata lavorazione hanno una superficie molto liscia che li rende poco trombogeni, sono le leghe metalliche come l'acciaio inossidabile, il vetro, e polimeri come il PMMA ed il polietilene.

Un caso molto particolare è quello che prevede l'uso di materiali trombogeni con superficie rugosa, allo scopo di favorire la coagulazione del sangue negli interstizi porosi. I tessuti di fibre polimeriche utilizzati nella costruzione di protesi vascolari sono un

esempio di questi materiali. Il loro impiego evita l'iniziale fuoriuscita del sangue dalla protesi e permette la successiva crescita di tessuto endoteliale all'interno della protesi.

I metalli e le ceramiche non possiedono alcuna carica superficiale intrinseca, mentre i polimeri hanno cariche superficiali che dipendono dal tipo di gruppi funzionali presenti.

Sono stati sviluppati diversi metodi allo scopo di ottenere nuovi materiali non trombogenici o di migliorare la trombogenicità di quelli conosciuti. In particolare si è tentato l'utilizzo di materiali con superfici inerti come gli idrogeli di poli(2-idrossietil metacrilato) e di poliacrilammide, privi di gruppi carichi negativamente. Questi tipi di rivestimento hanno tuttavia la tendenza ad essere lavati via dalla corrente sanguigna. Infine, diverse molecole d'origine biologica sono state usate per ricoprire la superficie di materiali, allo scopo di abbattere le caratteristiche trombogeniche. Tra queste vi sono eparina, albumina e collagene denaturato, noti per la loro azione anticoagulante.

1.4. BIOMATERIALI POLIMERICI

I materiali polimerici hanno trovato un'ampia utilizzazione come biomateriali sia per le loro proprietà intrinseche che per la somiglianza con le macromolecole naturali. Tra le matrici polimeriche impiegate in campo biomedico figurano le poliammidi sintetiche, i poliesteri, le poliolefine, i poliuretani, i poliacrilati, i polimeri fluorurati, le gomme naturali e sintetiche ed alcuni polimeri termoplastici ad elevata resistenza (*Tabella 1.1*).

Tabella 1.1. *Biomateriali polimerici per applicazioni biomediche*

<i>Materiali polimerici</i>	<i>Applicazioni</i>
<i>Polimeri non degradabili</i>	
Fluorocarburi	Giunti vascolari, cateteri.
Polimeri acrilici	Materiali per alloggiamento di sistemi terapeutici extracorporei, protesi maxillofacciali, protesi dentali, cementi per ossa.
Poli(2-idrossietil metacrilato)	Lenti a contatto, protesi oculari, cateteri.
Poli(acetali)	Valvole cardiache.
Poli(ammidi)	Suture.
Poli(carbonati)	Materiali per alloggiamento di sistemi terapeutici extracorporei.
Poli(esteri)	Giunti vascolari, sostituti di tessuto molle, palloncini per angioplastica.
Poli(eteri-chetoni)	Valvole cardiache e strutture cardiache artificiali
Poli(immidi)	Valvole cardiache e strutture cardiache artificiali
Poli(olefine)	Suture, cateteri, strutture cardiache artificiali, tubi
Poli(stirene)	Substrati per culture cellulari
Poli(solfoni)	Valvole cardiache e strutture cardiache artificiali
Poli(uretani)	Cateteri, strutture cardiache artificiali, adesivi tissutali.
Poli(vinilcloruro)	Tubi, contenitori per sangue.
Gomme al silicone	Tubi, cateteri, ricostruzione di tessuto molle, valvole cardiache.
Poli(etilene)	Materiale ortopedico
<i>Polimeri degradabili</i>	
Poli(acido lattico-co-acido glicolico)	Rilascio di farmaci, suture, placche ossee.
Poli(caprolattone)	Rilascio di farmaci, placche ossee.
Poli(idrossibutirrato)	Rilascio di farmaci.
Poli(ortoesteri)	Rilascio di farmaci, placche ossee.
Poli(anidridi)	Rilascio di farmaci.
Poli(amminoacidi)	Rilascio di farmaci.

1.4.1. Polimeri Biodegradabili

I polimeri biodegradabili sono materiali che forniscono prestazioni per un periodo di tempo programmabile ed un volta esaurita la loro funzione, scompaiono dall'organismo senza richiedere interventi di rimozione. Nei casi più favorevoli, la loro degradazione comporta la formazione di molecole naturali che non risultano quindi tossiche. Per queste peculiari caratteristiche, essi sono particolarmente interessanti e molto usati per applicazioni biomedicali.

Nella prospettiva dell'ingegneria tissutale, i materiali biodegradabili sembrano essere ben adatti per la produzione di sistemi promotori della rigenerazione di tessuti ed in particolare come componenti sintetici di supporti (*scaffolds*), che dovranno essere rimpiazzati dalla matrice extracellulare durante la proliferazione cellulare.^{40,27}

1.4.2. Biodegradazione dei Materiali Polimerici³⁹

La biodegradabilità può essere utilmente sfruttata per produrre materiali innovativi di grande interesse applicativo. La medesima biodegradabilità, tuttavia, è spesso fonte di problemi, tanto da rendere alcuni materiali inaccettabili per l'uso biomedico. La biodegradazione è un fenomeno molto complesso e consiste essenzialmente nella alterazione chimica e fisica che un materiale subisce in ambiente biologico. Il termine biodegradazione viene usato in contesti diversi per definire processi che possono essere sostanzialmente differenti tra loro, sia dal punto di vista chimico-fisico che cinetico. Infatti, la biodegradazione può essere voluta, come nel caso dei polimeri utilizzati per il rilascio controllato di farmaci e per la fabbricazione di protesi riassorbibili, oppure può essere del tutto indesiderata, come nel caso di protesi programmate per durare per molti anni o, addirittura, per tutta la vita del paziente. Il processo può essere indotto artificialmente ad un tempo specifico dopo l'inserimento dell'impianto, oppure può scatenarsi inaspettatamente. Nel tempo, i materiali impiantati possono solubilizzarsi, frammentarsi e assumere indesiderate caratteristiche di deformabilità o di fragilità. I prodotti di degradazione possono essere tossici per l'organismo, oppure ben tollerati e/o svolgere un'azione farmacologica specifica.

Le cosiddette *condizioni fisiologiche* sono caratterizzate da valori di pH intorno alla neutralità, da temperature blande e da basse concentrazioni saline. Tuttavia,

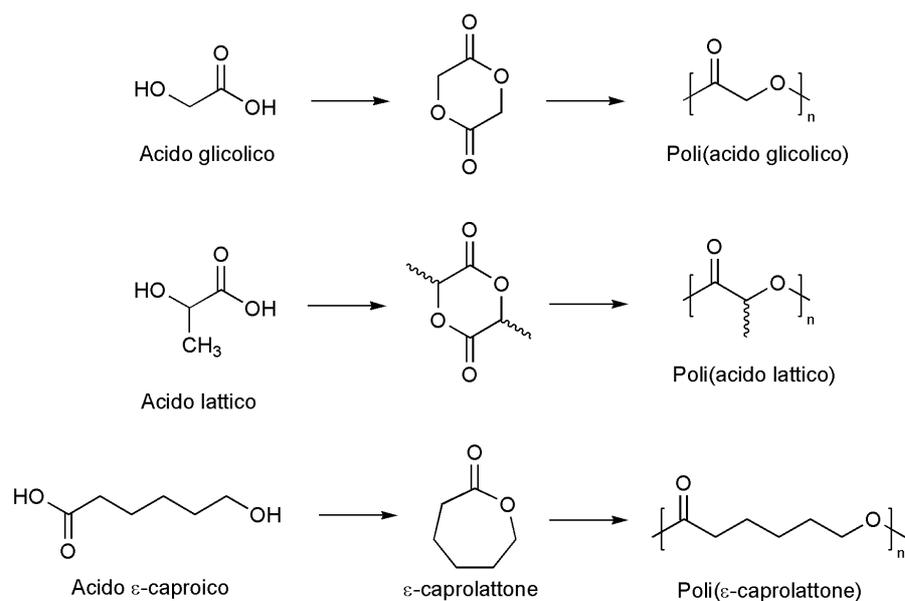
contrariamente a quanto si potrebbe pensare, l'ambiente biologico risulta particolarmente ostile ed aggressivo nei confronti di molti materiali che possono andare incontro, in queste condizioni, ad un degrado più o meno rapido. Il tipico ambiente salino acquoso rappresenta, infatti, il mezzo ideale non solo per l'instaurarsi di reazioni elettrochimiche di corrosione a carico dei materiali metallici, ma anche per innescare modificazione di carattere chimico e fisico nei materiali polimerici.

Nessun materiale polimerico è del tutto inerte di fronte ai processi chimici, biochimici ed alle azioni meccaniche cui è esposto l'impianto dopo l'innesto. Il contatto con i fluidi biologici promuove l'adesione superficiale di cellule, mentre componenti solubili come acqua, proteine e lipidi possono essere assorbiti all'interno (*core*) dell'impianto. L'attacco superficiale da parte di cellule, di enzimi e di altri agenti chimici provoca, inevitabilmente, una fase di infiammazione, più o meno acuta, che porta successivamente alla formazione di una capsula fibrosa intorno all'impianto. La capsula isola e protegge la protesi da ulteriori attacchi ma la sua presenza altera le caratteristiche biomeccaniche del sistema. Generalmente, i biomateriali di natura polimerica si degradano per l'attacco diretto dell'ambiente biologico, che può essere influenzato da altri componenti presenti nel manufatto o da fattori esterni. Le reazioni chimiche che interessano il processo di degradazione di materiali polimerici *in vivo* sono essenzialmente di due tipi: idrolisi ed ossidazione. Anche i trattamenti subiti dai materiali e dai manufatti prima dell'innesto (ad es. la sterilizzazione) possono condizionare, in senso positivo o negativo, la stabilità e la vita dell'impianto.

1.4.3. Polioidrossiacidi

La maggior parte dei polimeri degradabili per uso biomedico, inclusi alcuni promettenti materiali per l'ingegneria tissutale, vengono sintetizzati dagli idrossiacidi disponibili in natura, come gli acidi glicerico, glicolico, lattico ed ϵ -caproico.^{6,41-48}

Solitamente, la strategia sintetica per la produzione di polioidrossiacidi prevede una polimerizzazione per apertura d'anello di un monomero lattonico per mezzo di un complesso metallico come iniziatore (*Schema 1.1*). Se il polimero è progettato per applicazioni *in vivo*, viene usato preferibilmente lo stagno ottanoato come iniziatore poiché ha l'approvazione della FDA come conservante alimentare.⁴⁸



Schema 1.1. Preparazione dei poliidrossiacidi più usati per applicazioni biomediche

In condizioni fisiologiche i legami esterei vengono scissi con un meccanismo idrolitico. Il grado di biodegradazione di questi polimeri è determinato principalmente dal peso molecolare, dall'area superficiale esposta, dalla cristallinità e nel caso dei copolimeri, dalla composizione chimica e distribuzione delle unità monomeriche. Il bioassorbimento e la degradazione finale dei prodotti può coinvolgere macrofagi, linfociti e neutrofili, differenti classi di globuli bianchi attivate dal sistema immunitario in presenza di un antigene. Sebbene i poliidrossiacidi mostrino un intervallo limitato di proprietà meccaniche, possono essere facilmente lavorati mediante svariate tecniche per dare strutture adatte a differenti tipi di applicazione.^{6,47-49}

1.4.3.1. Poli(acido glicolico), poli(acido lattico) e loro copolimeri

Il poli(acido glicolico) (PGA), il poli(acido lattico) (PLA) ed i loro copolimeri (PLGA) sono i polimeri bioerodibili più studiati ed impiegati in ambito biomedico.^{40,50,51} Le proprietà chimiche, fisiche e meccaniche dei due omopolimeri differiscono notevolmente a causa della loro diversa struttura chimica. Il PGA è il poliesteri alifatico più semplice (*Schema 1.1*), ed allo stato solido è caratterizzato da alto grado di cristallinità ed un elevato punto di fusione; la sua solubilità in solventi organici è piuttosto bassa. Il PGA è stato commercializzato fin dal 1970 come materiale da sutura, vista la sua già allora nota biocompatibilità. Tuttavia, il PGA mostra nel tempo una perdita di resistenza meccanica,

se impiegato *in vivo*, a causa della sua elevata idrofilia che velocizza il processo di bioerosione.

Al fine di colmare gli svantaggi del PGA, l'attenzione fu spostata sul PLA e su suoi copolimeri con il PGA. Infatti, il gruppo laterale metilico presente nella struttura del PLA lo rende più idrofobo e più resistente all'idrolisi del PGA.⁵² Inoltre, la presenza di un centro stereogenico nella catena principale del PLA permette la modulazione delle sue proprietà chimico-fisiche. La polimerizzazione di una miscela racema di acido lattico porta alla formazione di stereocopolimeri atattici (D,L-PLA) che mostrano un grado di cristallinità inferiore, una maggiore solubilità in solventi organici e minore durezza se comparato con i polimeri semicristallini (PLLA e PDLA) ottenuti dai monomeri enantiomericamente puri. Caratteristiche intermedie possono essere ottenute modulando la purezza ottica del monomero. La cristallinità è un fattore che influenza pesantemente le applicazioni pratiche di un materiale polimerico. Il D,L-PLA amorfo viene impiegato come matrice polimerica omogenea, ad esempio in sistemi a rilascio controllato.⁴⁸ Al contrario, il PLA isotattico è preferito per le applicazioni biomediche dove è necessaria resistenza meccanica, come ad esempio per suture o dispositivi ortopedici.⁴⁰ Rispetto al PDLA, il PLLA è usato più frequentemente poiché la sua idrolisi porta alla forma "L" dell'acido lattico, importante metabolita biologico. Apparentemente non esiste una relazione lineare tra le quantità relative dei comonomeri e le proprietà chimico-fisiche finali dei copolimeri PLGA. I copolimeri hanno un grado di cristallinità basso o addirittura nullo e mostrano un notevole incremento nella velocità d'idrolisi.⁵³ Il PLGA è diventata una delle matrici polimeriche più usate per applicazioni biomediche, specialmente nel campo del rilascio controllato di farmaci. In una bassa percentuale di casi, l'aumento locale di acidità dovuto alla degradazione del poliestere ha portato ad una risposta infiammatoria non-infettiva e quindi all'intervento chirurgico.⁵⁴ L'introduzione di sali basici è stata valutata come metodo per controllare il pH locale nell'impianto di PLGA.

1.4.3.2. Poli(ϵ -caprolattone)

L'uso del poli(ϵ -caprolattone) (PCL) per applicazioni biomediche divenne una reale possibilità dopo la sua comparsa sul mercato come materiale degradabile da imballaggio. In seguito fu dimostrato che il PCL può essere degradato in condizioni fisiologiche attraverso lo stesso meccanismo idrolitico degli altri idrossiacidi.⁵⁵ Rispetto al PLA e al PGA, la bioerosione del PCL è significativamente più lenta a causa del più spiccato

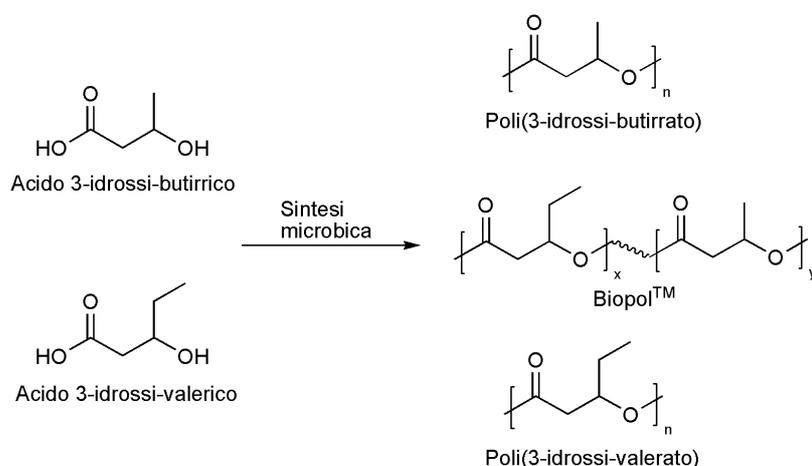
carattere idrofobico delle unità ripetenti. Il PCL è comunemente ritenuto un materiale non tossico e biocompatibile.⁵⁶

La lunga catena principale alifatica del PCL impartisce al materiale polimerico alcune proprietà non comuni ad altri poliesteri alifatici, come ad esempio una temperatura di transizione vetrosa estremamente bassa ($T_g \approx -60 \text{ }^\circ\text{C}$), una temperatura di fusione moderata ($T_f \approx 60 \text{ }^\circ\text{C}$), un'alta solubilità in solventi organici, una notevole stabilità termica ($T_d > 350 \text{ }^\circ\text{C}$) e la capacità di formare miscele monofasiche con molti materiali polimerici.⁴⁰ L'alta permeabilità delle matrici di PCL, che a temperatura fisiologica sono sempre allo stato gommoso, ne ha permesso l'impiego in sistemi a rilascio controllato di farmaci.⁵⁶

1.4.3.3. Poli(3-idrossialcanoati)

I poli(3-idrossialcanoati) (PHAs) sono polimeri bioerodibili che possono essere ottenuti mediante sintesi microbica (*Schema 1.2*).^{57,58} Il poli(3-idrossibutirrato) (PHB), il poli(3-idrossivalerato) (PHV), ed i copolimeri dell'acido 3-idrossibutirrico con l'acido 3-idrossivalerico sono i poli(3-idrossialcanoati) più comuni.

Il PHB è un materiale altamente idrofobo, cristallino e fragile, con tempi di degradazione in ambiente fisiologico nell'ordine degli anni.⁵⁷ Il prodotto di degradazione finale del PHB è l'acido (R)-3-idrossibutirrico, un costituente del sangue umano, che è bioassimilabile senza alcun problema. Per ottenere materiali più flessibili e degradabili, sono stati sintetizzati copolimeri PHB-PHV, ed alcuni sono reperibili commercialmente col nome di BiopolTM.



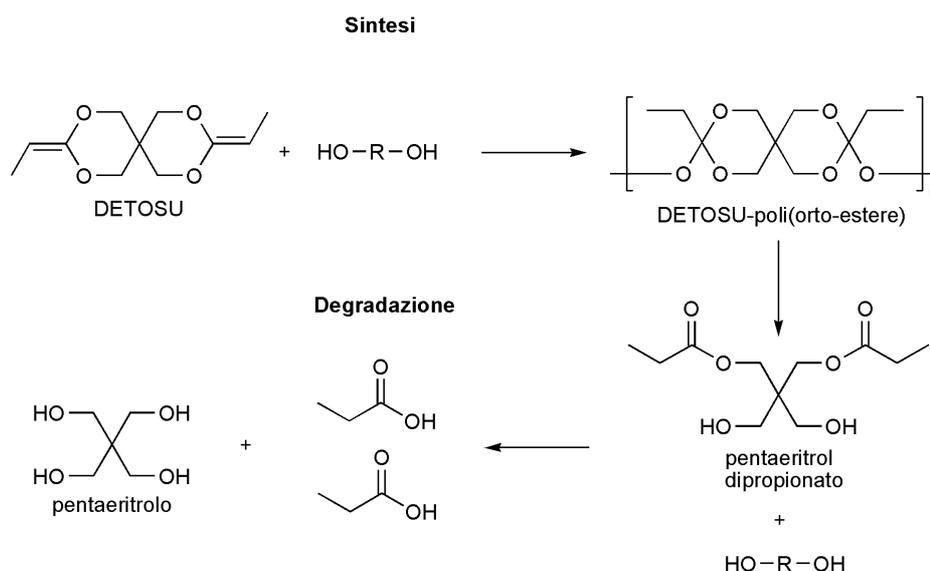
Schema 1.2. Sintesi di poli(idrossialcanoati) (PHAs)

1.4.4. Polimeri Biodegradabili Vari

1.4.4.1. Poliortoesteri

I poliortoesteri sono una famiglia di polimeri sintetici bioerodibili le cui caratteristiche peculiari sono state studiate per molti anni. I dispositivi a base di poliortoesteri possono essere realizzati in maniera tale che la matrice polimerica subisca erosione senza però rompersi. Questa proprietà è stata sfruttata per ottenere un sistema a rilascio controllato di farmaci con una cinetica di rilascio di ordine molto vicino allo zero.^{59,60}

La ricerca sui poliortoesteri è stata incentrata sulla loro sintesi per addizione di polioli a acetali dichetenici. L'esempio principale è rappresentato da polimeri basati sul 3,9-dietiliden-2,4,8,10-tetraossaspiro[5,5]undecano (DETOSU), ottenuto per addizione del dichetene DETOSU ad un diolo (*Schema 1.3*).⁶¹ Questi materiali contengono deboli legami ortoesterei che in ambiente acquoso vengono velocemente idrolizzati a pentaeritrolo dipropionato e diolo. Il pentaeritrolo dipropionato è ulteriormente idrolizzato in ambiente acquoso a pentaeritrolo ed acido propionico. L'idrolisi acido catalizzata di questi polimeri può essere controllata con l'introduzione nella matrice polimerica di additivi sia acidi che basici. Per esempio, la bioerosione può essere limitata alla superficie usando additivi basici, che agiscono da stabilizzatori della matrice, poiché diffondono fuori dalla regione superficiale.

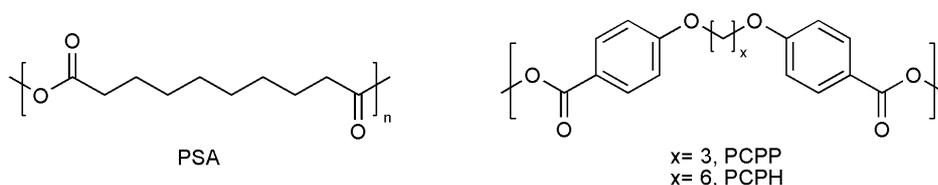


Schema 1.3. Sintesi e degradazione di poliortoesteri basati su DETOSU

Una utile caratteristica dei sistemi a base di DETOSU è la possibilità di controllare le proprietà meccaniche variando la natura del diolo e la quantità relativa dei monomeri.⁵⁹ Infatti, la temperatura di transizione vetrosa di un polimero costituito da unità ripetenti derivanti da un diolo ciclico rigido e da monomeri con catene alifatiche flessibili può variare tra 20 e 100 °C in dipendenza del contenuto di diolo rigido.⁵⁹ Inoltre, si possono ottenere materiali reticolati con proprietà differenti modulando il rapporto tra diolo e triolo nella miscela di reazione.⁶²

1.4.4.2. Polianidridi

Tra i materiali polimerici usati per applicazioni biomediche, le polianidridi sono le più reattive ed idroliticamente instabili. La loro elevata velocità di degradazione costituisce un vantaggio per molte applicazioni, come ad esempio per il rilascio di farmaci.⁶³⁻⁶⁵ Infatti, le polianidridi idrofobe subiscono principalmente erosione superficiale, dovuta all'estrema instabilità dei legami anidridici ed all'idrofobia della massa interna che impedisce la penetrazione dell'acqua. Come gli ortoesteri, le polianidridi possono essere impiegate per la realizzazione di sistemi con cinetica di degradazione di ordine prossimo a zero. La maggior parte delle polianidridi vengono sintetizzate in due stadi: il primo stadio prevede la formazione di un prepolimero per reazione di un acido dicarbossilico con anidride acetica; nel secondo stadio avviene la formazione del polimero finale per riscaldamento del prepolimero sotto vuoto. La polianidride più studiata come biomateriale è costituita da acido sebacico (PSA), 1,3-bis[*p*-(carbofenossi)]propano (PCPP), e 1,6-bis[*p*-(carbofenossi)esano] (PCPH) (*Schema 1.4*).⁴⁸



Schema 1.4. Struttura delle polianidridi più studiate

Variando la composizione e l'idrofobia del materiale è possibile modulare la velocità di degradazione.⁶⁶ Generalmente, copolimerizzando anidridi alifatiche con anidridi aromatiche si ottengono materiali con velocità di degradazione decrescente all'aumentare del contenuto di unità aromatiche.⁶⁶ La biocompatibilità *in vivo* delle polianidridi è stata

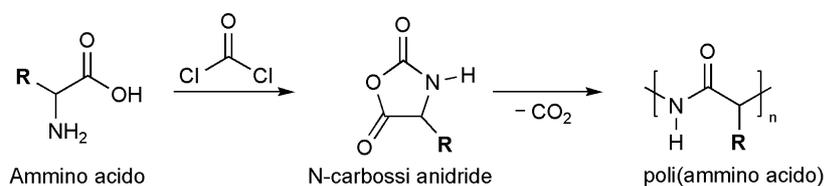
provata in modo praticamente conclusivo.⁶⁷ Infatti, i copolimeri PSA–PCPP sono stati ammessi dalla FDA alla terza fase di esperimenti clinici, che riguarda la valutazione della tossicità di sistemi a rilascio di agenti antitumorali a livello intracranico.⁶⁴

Per incrementare le proprietà meccaniche o di degradazione delle polianidridi sono state tentate modifiche alla loro struttura macromolecolare. Ad esempio, sono stati incorporati nella catena principale amminoacidi, generando così polimeri con resistenza meccanica superiore senza alterare le caratteristiche di bioerosione superficiale.⁶⁸ Inoltre, sono stati polimerizzati monomeri dicarbossilici aventi gruppi laterali poliesteri, per fornire ai polimeri un profilo di degradazione in due fasi.⁶⁹

1.4.4.3. Poli(α -amminoacidi) e “pseudo” poli(α -amminoacidi)

Poiché le proteine sono composte da α -amminoacidi, è stata ovvia l’idea di valutare i poli(α -amminoacidi) come materiali per applicazioni biomediche.⁷⁰ I poli(α -amminoacidi) mostrano molti vantaggi come biomateriali. Per esempio, le loro catene laterali possono contenere gruppi funzionali reattivi che possono essere impiegati per successive modifiche chimico-fisiche o per legare altri composti, ad esempio, farmaci.⁷¹ In più, la degradazione delle catene polimeriche principali porta al concomitante rilascio di α -amminoacidi naturali che mostrano un bassissimo livello di tossicità sistemica.

I poli(α -amminoacidi) sono generalmente sintetizzati per polimerizzazione per apertura d’anello delle corrispondenti N-carbossianidridi, che a loro volta sono ottenute da una reazione preliminare degli α -amminoacidi con fosgene (*Schema 1.5*).



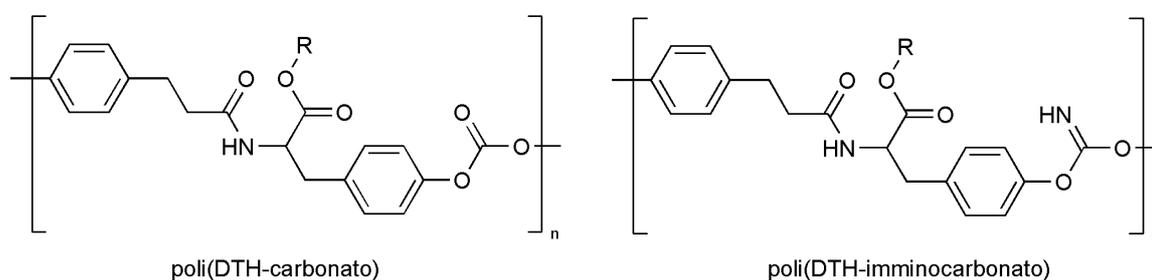
Schema 1.5. Sintesi di poli(α -amminoacidi).

Comunque, le N-carbossianidridi sono piuttosto costose da sintetizzare e difficili da manipolare per la loro alta reattività e sensibilità all’umidità. Altri svantaggi limitano il numero delle applicazioni pratiche dei poli(α -amminoacidi). Per esempio, non può essere ottenuta un’adeguata modulabilità della degradazione della catena modificando la

struttura chimica del polimero, poiché il legame ammidico è idroliticamente stabile in condizioni fisiologiche. Inoltre, l'antigenicità di polimeri contenenti tre o più α -amminoacidi esclude l'uso come biomateriali di macromolecole a composizione interna variabile.⁷⁰ Così, solo omopolimeri, in particolare di acido glutammico o aspartico, sono stati valutati come possibili materiali biodegradabili per applicazioni *in vivo*.^{40,48}

Un approccio generale per aggirare i problemi associati con i poli(α -amminoacidi) convenzionali è quello che prevede la sostituzione dei legami peptidici lungo la catena principale con legami più labili ottenuti per introduzione di unità ripetenti derivate da esteri, imminocarbonati, uretani e carbonati. I polimeri risultanti sono definiti "pseudo" poli(α -amminoacidi). I poli(carbonati) e i poli(immino carbonati), ottenuti dalla polimerizzazione dell'estere alchilico della desamminotirosiltirosina (DHT) sono gli "pseudo" poli(α -amminoacidi) più studiati (*Schema 1.6*).^{72,73}

Gli "pseudo" poli(α -amminoacidi) mostrano migliorate proprietà fisico-meccaniche e la loro velocità di degradazione dipende dalla natura del legame idrolizzabile introdotto.⁷³



Schema 1.6. "Pseudo" poli(α -amminoacidi)

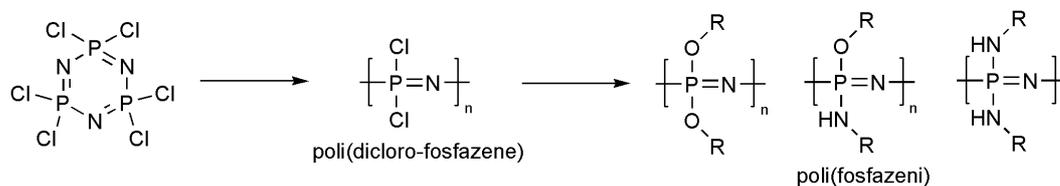
1.4.4.4. Polifosfazeni

I polifosfazeni sono una classe di polimeri inorganici che sono di particolare interesse per applicazioni biomediche a causa della presenza di una catena principale inorganica costituita unicamente da fosforo e azoto e di una notevole versatilità sintetica.^{74,75}

Polifosfazeni per uso biomedico sono solitamente sintetizzati (*Schema 1.7*) per sostituzione molecolare di polidiclorofosfazene con α -amminoacidi, alcoli ed ammine biocompatibili.^{74,75}

Questi materiali degradano idroliticamente a prodotti non tossici come fosfato ed ammoniaca, con il concomitante rilascio del gruppo laterale. A differenza degli altri

biomateriali descritti, le proprietà chimico-fisiche e la cinetica di degradazione dei polifosfazeni può essere modulata cambiando la struttura della catena laterale piuttosto che della catena principale.⁷⁴



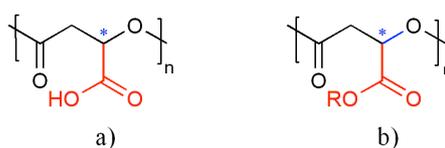
Schema 1.7. Poli(fosfazeni) e loro prodotti di degradazione

1.4.4.5. Poliesteri dall'acido malico

Negli ultimi anni molti poliesteri naturali e sintetici sono stati utilizzati come materiali bioerodibili/biodegradabili per diverse applicazioni mediche, alcune delle quali tecnologicamente molto avanzate. Tra tutte le matrici poliesteree impiegate il poli(acido glicolico) (PGA) ed il poli(acido lattico) (PLA) hanno ottenuto il successo maggiore in virtù della loro elevata biocompatibilità e delle interessanti proprietà meccaniche.^{50,53} Tuttavia, sfortunatamente, questi materiali presentano alcuni inconvenienti che ne prevengono un ampio uso per applicazioni di ingegneria tissutale. Infatti, sia il poli(acido glicolico) che il poli(acido lattico) ed i loro copolimeri non contengono siti reattivi in catena che possano essere impiegati per la coniugazione con le molecole bioattive. In breve, questi materiali non hanno caratteristiche funzionali adeguate. Per ovviare a questo problema, recentemente sono stati dedicati molti studi alla modifica delle strutture canoniche di PGA, PLA e PLGA introducendo gruppi funzionali reattivi, in particolare a livello delle catene laterali o dei gruppi terminali.^{76,77} Ad esempio, il copolimero PLA-lisina sviluppato dal gruppo di Langer è stato il primo PLA funzionale progettato espressamente per applicazioni di ingegneria tissutale,^{23-25,27,78} ad esso sono seguite molte altre matrici ottenute con metodi simili.²⁵ Lo svantaggio di questa tecnica consiste nel frequente uso di numerosi stadi sintetici per modificare solo parzialmente le proprietà chimico-fisiche della catena polimerica.

Una scelta apparentemente più conveniente è la produzione di poliesteri biodegradabili e biocompatibili a partire da monomeri la cui struttura è già caratterizzata dalla presenza di gruppi funzionali. Il poli(acido malico), un poliestere che contiene nell'unità ripetente un centro stereogenico ed un gruppo carbossilico in catena laterale (*Schema 1.8*), rientra in

questa selezionata categoria, così come i suoi derivati [poli(alchil β -malolattoni)] in cui il gruppo carbossilico laterale è esterificato o ammidato con composti di varia struttura (Schema 1.8). In effetti, le ottime caratteristiche funzionali della catena laterale rendono il PMLA ed i suoi derivati ottimi candidati per l'applicazione nell'ambito dell'ingegneria tissutale.



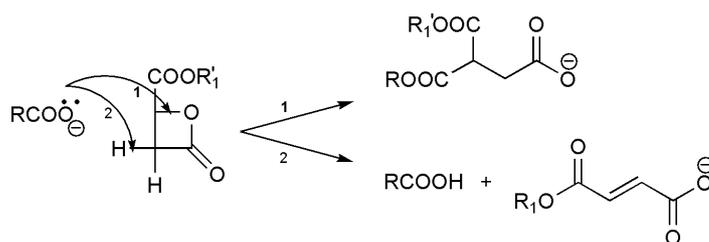
Schema 1.8. Strutture del poli(acido malico) (a) e dei poli(alchil β -malolattoni) (b).

Il PMLA è un polielettrolita solubile in acqua con caratteristiche acide di media forza ($pK_a = 4,4$). Alcuni studi hanno mostrato che questo polimero non è tossico ($LD_{50} = 3,3$ g/kg nel topo), è completamente biorassorbibile e non-immunogeno quando viene somministrato nei mammiferi per via intramuscolare o intravena.^{79,80} Il PMLA si degrada sia *in vitro* che *in vivo* a pH neutro a dare esclusivamente acido malico, che nella forma L è un metabolita del ciclo di Krebs.^{81,82} La funzione carbossilica laterale del PMLA è stata utilizzata per la preparazione di molti poli(alchil β -malolattoni) con caratteristiche chimico-fisiche variabili, sia per copolimerizzazione diretta dei monomeri contenenti differenti gruppi esterei laterali, sia per post-modificazione del PMLA.⁸³⁻⁸⁹ In effetti, le caratteristiche chimico fisiche del poliestere possono essere modulate controllando la struttura e la distribuzione della catena esterea laterale, in maniera analoga ai poliacrilati e ai polimetacrilati.⁹⁰ Inoltre, in modo analogo agli stereocopolimeri dell'acido lattico, la presenza dei centri stereogenici nella catena macromolecolare permette la modificazione della stereoregolarità del materiale rendendo possibile la modificazione della cristallinità, della solubilità in acqua e della velocità di degradazione.^{83,91,92} Il PMLA ed i suoi derivati sono stati studiati per diverse applicazioni mediche, ad esempio nella preparazione di micro/nano particelle per il rilascio di farmaci,^{88,89,93,94} polimeri biologicamente attivi,^{85,89} dispersioni colloidali di polielettroliti e reticoli sensibili al pH.^{86,95,96}

Tra i precursori monomerici dei poliesteri a base malica più frequentemente utilizzati figurano gli alchil β -malolattoni.^{83,91,97}

La polimerizzazione anionica per apertura d'anello (ROP) è il metodo sintetico preferito per la sintesi di poli(alchil β -malolattoni). Sebbene in molti processi ROP le reazioni di

trasferimento e terminazione abbiano un'incidenza piuttosto bassa, nel caso della polimerizzazione di alchil β -malolattoni l'uso di sali carbossilici come iniziatori ha mostrato una deviazione dal comportamento cinetico ideale dopo circa il 40% di conversione del monomero.^{11,98} È stato inoltre osservato che il meccanismo attivo di trasferimento di catena implica l'estrazione da parte del gruppo carbossilato di un idrogeno in posizione alfa, con formazione di una struttura fortemente coniugata stabile (*Schema 1.9*).



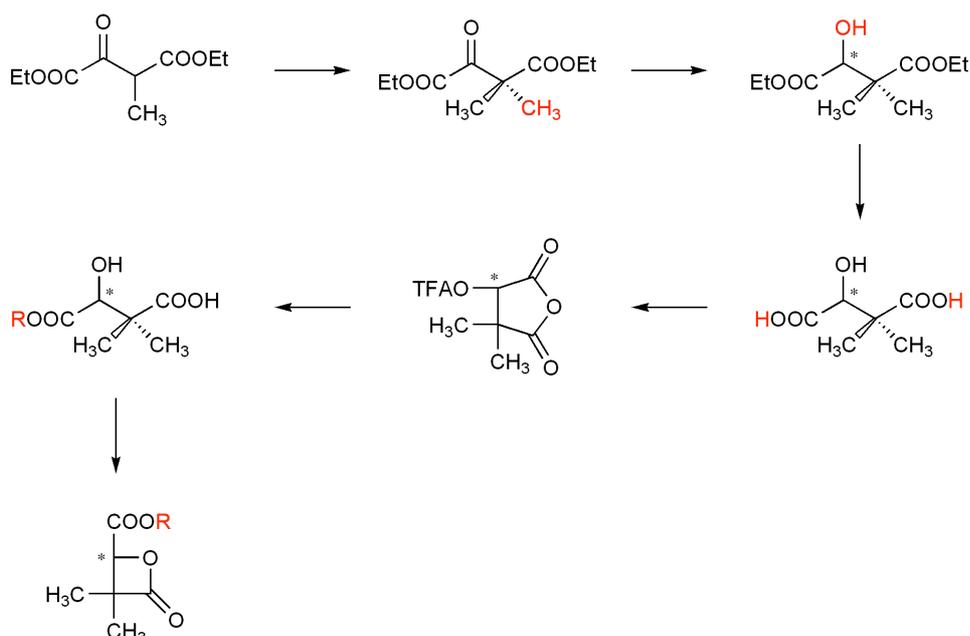
Schema 1.9. Principale meccanismo di trasferimento di catena.

Per evitare tale reazione secondaria, sono stati sintetizzati nuovi tipi di lattoni α,α',β -trisostituiti attraverso una via sintetica in sei passaggi a partire dal dietil ossalpropionato racemo commerciale.

1.4.4.6. Metodologie Sintetiche di lattoni α,α',β -trisostituiti¹²¹

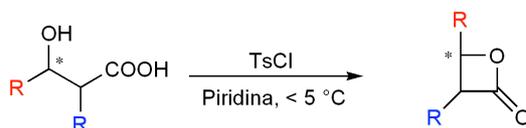
I lattoni α,α',β -trisostituiti possono essere sintetizzati a partire da β -idrossiacidi attraverso attivazione del gruppo carbossilico o della funzionalità idrossidica. Una possibile via sintetica utilizza il dietil ossalpropionato [(R,S)-2-osso-3-metil-3-carbossietilpropanoato di etile] e permette di ottenere lattoni α,α',β -trisostituiti con buone rese in sei passaggi (*Schema 1.10*), che prevedono rispettivamente:

- a) Metilazione in alfa al carbonile del dietilossalpropionato.
- b) Riduzione selettiva del gruppo chetonico del dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato.
- c) Idrolisi del dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato.
- d) Condensazione dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico.
- e) Alcolisi dell'anidride (2-O-triluoroacetil)-3,3-dimetilmalica.
- f) Ciclizzazione intramolecolare del (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetil-butandicarbossilato dialchilico.



Schema 1.10. Sintesi di lattoni α, α', β -trisostituiti

Una seconda via sintetica alternativa procede con la formazione dell'anello a quattro termini per ciclizzazione intramolecolare del (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetilbutandicarbossilato dialchilico (Schema 1.11) usando cloruro di toside in piridina a bassa temperatura.⁹⁹



Schema 1.11 Ciclizzazione intramolecolare del (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetilbutandicarbossilato dialchilico con TsCl/Py

Queste due procedure sintetiche generali rendono possibile l'introduzione di differenti gruppi esterei laterali e pertanto permettono di ottenere una certa variabilità delle caratteristiche chimico-fisiche dei β -lattoni monomeri. Tuttavia, la reattività di alcoli primari ad alto ingombro sterico, ovvero di alcoli secondari e terziari verso funzioni carbossiliche attivate è in genere assai ridotta ed in questi casi l'alcolisi dell'anidride ha rese molto basse per entrambe le vie sintetiche. Tale ridotta reattività impedisce l'introduzione di molte catene di origine naturale o sintetica la cui potente attività biologica è accompagnata da una complessa struttura molecolare.

1.4.4.7. Polimerizzazione di lattoni α,α',β –trisostituiti

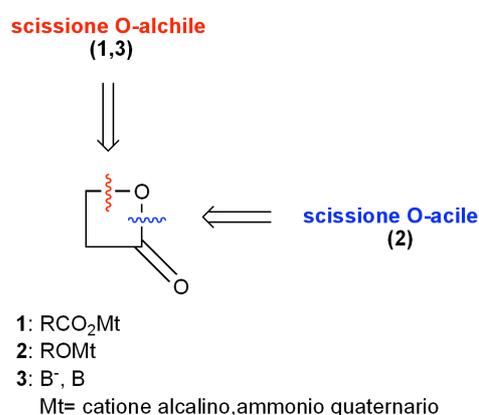
I poliesteri sono in genere sintetizzati con un meccanismo di crescita a stadi a partire da un idrossiacido oppure da una miscela di un diolo con un diacido, o con un derivato di un diacido. La polimerizzazione anionica per apertura d'anello di lattoni è un metodo sintetico alternativo che presenta notevoli vantaggi rispetto al processo di policondensazione. Infatti, la preparazione di poliesteri ad alto peso molecolare può essere effettuata mediante ROP in condizioni blande di temperatura. Inoltre, in molti processi ROP le reazioni di trasferimento e terminazione hanno un'incidenza piuttosto bassa, cosicché è possibile ottenere polimeri con peso molecolare medio finale vicino a quello teorico prevedibile dal rapporto molare monomero/iniziatore. Viceversa, nel caso della policondensazione, un leggero scostamento dalla stechiometria 1:1 tra i gruppi che reagiscono ha un significativo effetto sulla lunghezza cinetica media della catena anche quando la conversione dei monomeri in polimero è molto elevata.

Le caratteristiche della polimerizzazione anionica ad apertura d'anello di un lattone dipendono essenzialmente dalla dimensione del ciclo e dalla natura dell'iniziatore.⁹⁸ Il processo di polimerizzazione è termodinamicamente controllato dall'entalpia di formazione della catena macromolecolare, che a sua volta è proporzionale alla tensione angolare nel ciclo del monomero.¹⁰⁰ Qualitativamente la tensione angolare è elevata in sistemi ad anello a tre–quattro termini, diminuisce in anelli a cinque o sei atomi e poi aumenta di nuovo. Pertanto, la polimerizzazione anionica di lattoni a tre, quattro e più di sei termini è molto favorita.

La struttura chimica dell'iniziatore determina la regioselettività del processo di apertura d'anello. Nucleofili deboli come carbossilati e basi organiche provocano preferenzialmente la scissione del legame O–alchile, mentre la scissione O–acile si ha con nucleofili forti, quali gli alcossidi alcalini (*Schema 1.12*). In tutti i casi, i centri di propagazione attivi nella polimerizzazione sono costituiti da coppie di ioni con qualche contributo da parte di ioni liberi.

Significativamente, una scissione di tipo O–alchile provoca l'inversione di configurazione del carbonio legato all'ossigeno estereo, dato che essa procede mediante meccanismo di tipo S_N2 . Pertanto si può affermare che la ROP di β –lattoni α –monosostituiti è un processo *stereoselettivo*. Dato che è riportato che la stereoregolarità finale della catena corrisponde all'eccesso enantiomerico del monomero polimerizzato,¹⁰¹ è possibile anche affermare che il processo di ROP non è *stereolettivo*,

ovvero l'aggiunta di una molecola di monomero non viene influenzata dall'ultima unità presente nella catena in crescita.



Schema 1.12. Regioselettività del processo d'apertura d'anello

I sali carbossilici sono buoni iniziatori per la ROP dei β -lattoni.⁹⁸ I risultati migliori nella polimerizzazione di lattoni α,β -trisostituiti sono stati ottenuti utilizzando come iniziatore il tetraetilammonio benzoato, ovvero un sale caratterizzato dalla presenza di un catione ammonio quaternario che dà luogo a coppie ioniche labili con le specie carbossiliche presenti nel sistema di polimerizzazione, siano esse quella dell'iniziatore o della catena in crescita.¹⁰²

In una polimerizzazione anionica vivente, il peso finale del polimero è in teoria regolato dal rapporto molare monomero/iniziatore; un valore più basso è tipicamente dovuto alla presenza di processi di trasferimento di catena. Mentre la polimerizzazione anionica ad apertura d'anello del benzil β -malolattone è caratterizzata dall'instaurarsi di reazioni di trasferimento di catena e quindi di deviazioni dal comportamento cinetico ideale, la polimerizzazione di (R,S)-4-alcilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni, privi di idrogeni in posizione α , permette un migliore controllo sul peso molecolare medio finale dei poliesteri.¹⁰³

1.5. SCOPO DELLA TESI

Da diverso tempo il gruppo di ricerca presso il quale è stata svolta la presente tesi di laurea è interessato alla sintesi, caratterizzazione ed applicazione in campo biomedico e farmaceutico di materiali polimerici polifunzionali di origine sintetica, semisintetica e naturale.⁷⁷ Tale scopo viene perseguito con un approccio di carattere multidisciplinare e la ricerca è articolata su due linee guida generali: la formulazione di sistemi a rilascio mirato e controllato di farmaci proteici e l'impiego di materiali polimerici come substrati per l'adesione e la proliferazione cellulare nel campo dell'ingegneria tissutale.

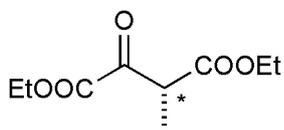
I poli[(R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni] costituiscono una classe qualificata di materiali polimerici funzionali per le applicazioni sopra indicate, stante la loro documentata biodegradabilità, versatilità strutturale e prevedibile biocompatibilità. Il primo obiettivo del presente lavoro era quello di sintetizzare differenti (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni attraverso una conveniente via sintetica a partire da dietil ossalpropionato racemo commerciale.

Il secondo obiettivo era invece quello di studiare la polimerizzazione per apertura d'anello di tali lattoni e quindi la sintesi di due differenti classi di poliesteri. La prima classe di materiali è composta da copolimeri del β -propiolattone con (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone a diversa composizione in modo da ottenere materiali con diverse caratteristiche anfifiliche. La seconda classe di materiali è composta da copolimeri (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone/(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone che per motivi di tempo è stata sintetizzata con la sola composizione (80/20).

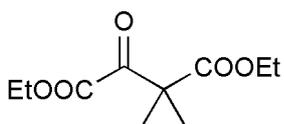
La scelta del (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone come comonomero comune per entrambe le classi è dovuta alla possibilità di incrementare l'idrofilia del materiale finale mediante debenzilazione idrogenolitica selettiva.

2. GLOSSARIO

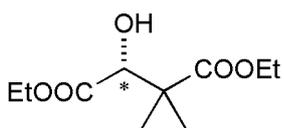
2.1. MONOMERI



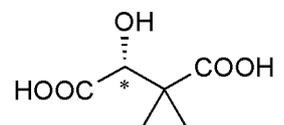
DOP dietil (R,S)-2-osso-3-metilsuccinato



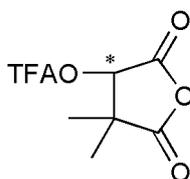
Oxam dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato



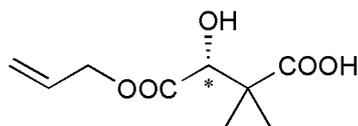
Oxamo dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato



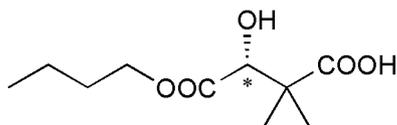
Oxa acido (R,S)-3,3-dimetilmalico



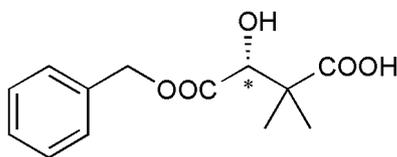
Oxamc anidride 2-O-triluroacetil-3-3-dimetilmalica



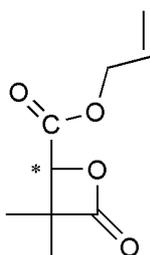
OxamAl acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossiallilpropionico



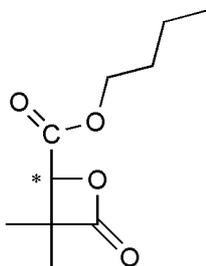
OxamBu acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibutilpropionico



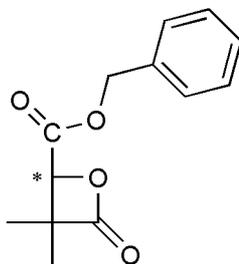
OxamBz acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibenzilpropionico



LatAl (R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone

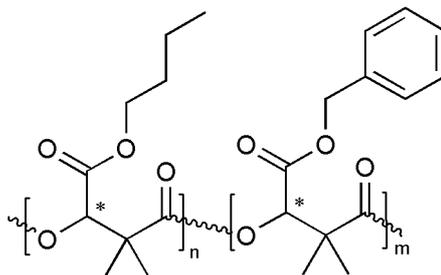


LatBu (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone

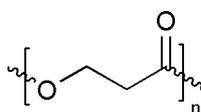


LatBz (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone

2.2. POLIMERI

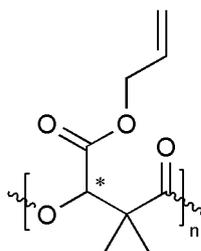


p(BuBz80) poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone-co-(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]



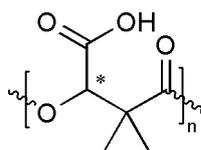
p(β-PL)

poli(β-propiolattone)



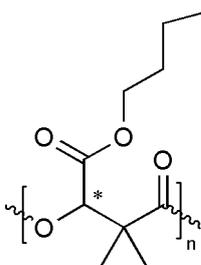
p(LatAl)

poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]



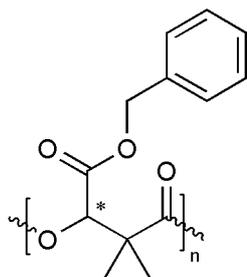
p(LatAl)dep
p(LatBz)dep

poli[acido (R,S)-3,3-dimetilmalico]

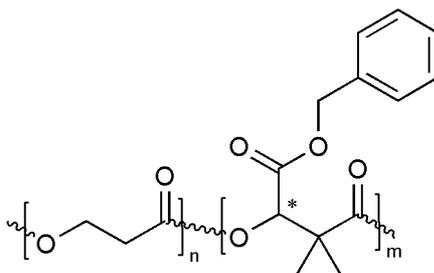


p(LatBu)

poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]



p(LatBz) poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]



p(PL-LatBz) poli[β-propiolattone-co-(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]

3. PARTE SPERIMENTALE

3.1. REAGENTI E SOLVENTI

I prodotti commerciali, se non altrimenti specificato, sono stati utilizzati senza alcuna purificazione preliminare.

3.1.1. Acetone

Il prodotto commerciale (Carlo Erba) è stato distillato in atmosfera inerte dopo 8 ore di riflusso su KMnO_4 e quindi nuovamente distillato in atmosfera inerte dopo 4 ore di riflusso su K_2CO_3 .

3.1.2. Alcol allilico

Il prodotto commerciale (Aldrich) con purezza del 99% è stato rifluito su CaH_2 per 4 ore e quindi distillato in atmosfera inerte, raccogliendo la frazione avente p. eb. 96–98°C.

3.1.3. Alcol benzilico

Il prodotto commerciale (Aldrich) con purezza del 99,8% è stato rifluito su CaH_2 per 4 ore e quindi distillato in atmosfera inerte, raccogliendo la frazione avente p. eb. 90–95°C/25 mbar.

3.1.4. Alcol *n*-butilico

Il prodotto commerciale (Aldrich) con purezza del 99,9% è stato rifluito su CaH_2 per 4 ore e quindi distillato in atmosfera inerte, raccogliendo la frazione avente p. eb. 116–118°C

3.1.5. ϵ -Caprolattone

Il prodotto commerciale (Aldrich) con purezza del 99% è stato rifluito su CaH_2 per 8 ore e distillato in atmosfera inerte, raccogliendo la frazione avente p. eb. 51–52°C/0,2 mbar.

3.1.6. Etanolo

Il prodotto commerciale (Aldrich) è stato rifluito su CaH_2 per 4 ore e quindi distillato in atmosfera inerte, raccogliendo la frazione avente p. eb. 78°C.

3.1.7. Piridina

Il prodotto commerciale (Aldrich) è stato refluito su KOH per 8 ore e quindi distillato in atmosfera inerte raccogliendo la frazione avente p. eb. 115°C.

3.1.8. β -Propiolattone

Il prodotto commerciale (Aldrich) con purezza del 90% è stato refluito su CaH₂ per 8 ore e quindi distillato in atmosfera inerte, raccogliendo la frazione avente p. eb. 65–70°C/25 mbar.

3.1.9. Tetraidrofurano

Il prodotto commerciale (Carlo Erba) è stato refluito su CaH₂ per 4 ore e quindi distillato in atmosfera inerte raccogliendo la frazione con p. eb. 65°C.

3.1.10. Trifenilfosfina

Il prodotto commerciale (Aldrich) con purezza del 99% è stato ricristallizzato da etanolo.

3.2. SINTESI DI MONOMERI E INTERMEDI

3.2.1. Preparazione del dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato (*Oxam*)

In un pallone a tre colli da 500 mL, munito di agitatore meccanico, refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 60 g (55,9 mL; 0,30 moli) di dietilossalpropionato, 82 g (0,60 moli) di carbonato di potassio, 105,33 g (46,2 mL; 0,14 moli) di iodometano e 200 mL di acetone anidro. La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 8 ore alla temperatura di riflusso del solvente. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, sono stati aggiunti 100 mL di dietil etere e 100 mL di acqua. La fase organica è stata lavata con 3 porzioni da 50 mL di HCl al 5% e con 3 porzioni da 50 mL di acqua, ed infine essiccata su Na₂SO₄ anidro per una notte. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta sono stati ottenuti 57,6 g (resa: 90%) di un liquido viscoso avente purezza chimica > 99% (glc), che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR e ¹H-NMR (*Figure 3.1 e 3.2*).

FT-IR (film liquido): 2986–2850 (ν CH alifatici), 1731 (ν C=O), 1467 (δ CH₂), 1387 (δ CH₃) e 1259–1047 cm⁻¹ (ν C–O–C).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,05–1,35 (2t, 6 H; CH₃CH₂), 1,40 (s, 6 H; CH₃C) e 4,15–4,3 ppm (2q, 4 H; OCH₂).

3.2.2. Preparazione del dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato (*Oxamo*)

In un pallone a tre colli da 2 L, munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore, sono stati introdotti 57,6 g (0,27 moli) di dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato e 550 mL di THF. Sono stati poi aggiunti, lentamente ed alla temperatura di 0–5°C, 9,83 g (0,27 moli) di sodioboroidruo disciolti in 200 mL di acqua. La soluzione risultante è stata mantenuta sotto agitazione alla temperatura di 0–5°C per un'ora, quindi sono stati aggiunti 500 mL di acido acetico e 200 mL di acqua. Il prodotto è stato estratto con 4 porzioni da 100 mL di acetato di etile. Le fasi organiche riunite sono state lavate con acqua fino a neutralità ed essiccate su Na₂SO₄ anidro per una notte. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta sono stati

ottenuti 36,5 g (resa 60%) di un liquido viscoso che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR e $^1\text{H-NMR}$ (Figure 3.3 e 3.4).

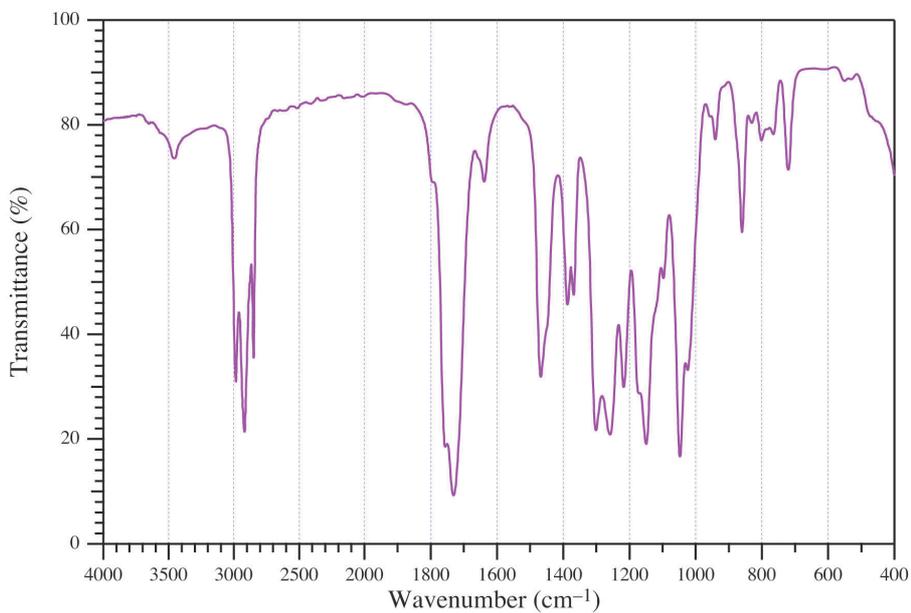


Figura 3.1. Spettro FT-IR del dietil (*R,S*)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato.

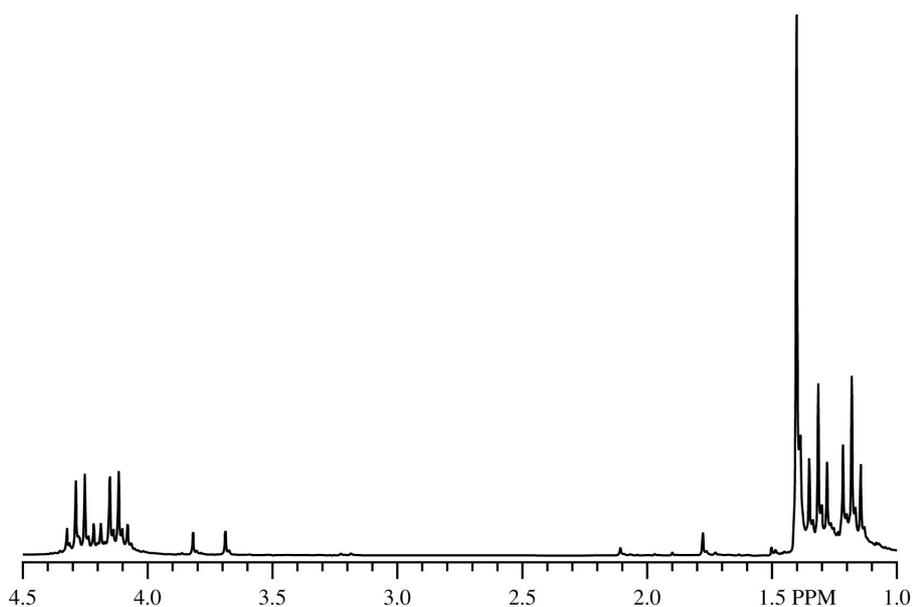


Figura 3.2. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del dietil (*R,S*)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato.

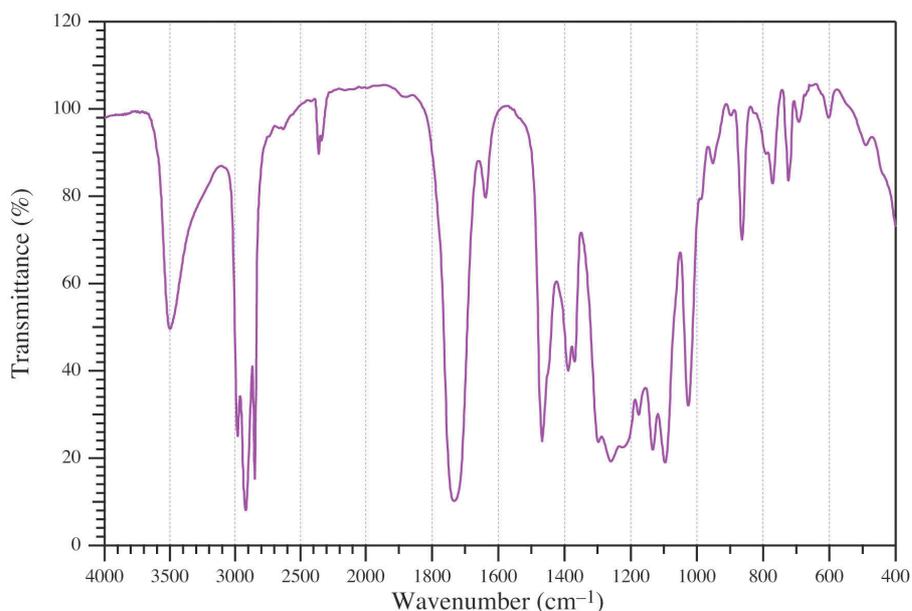


Figura 3.3. Spettro FT-IR del dietil (*R,S*)-3,3-dimetilmalato.

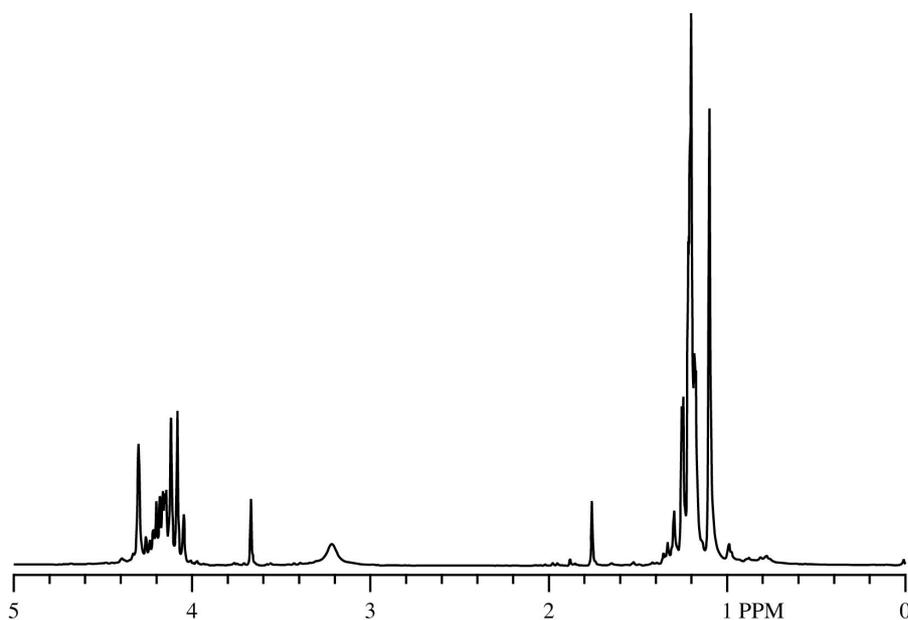


Figura 3.4. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del dietil (*R,S*)-3,3-dimetilmalato.

FT-IR (film liquido): 3500 (ν OH), 2982–2850 (ν CH alifatici), 1734 (ν C=O), 1467 (δ CH₂), 1389 (δ CH₃) e 1260–1096 cm⁻¹ (ν C–O–C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): 1,15 (s, 6 H; CH₃C), 1,25 (t, 6 H; CH₃CH₂), 4,05– 4,20 (m, 4 H; OCH₂), 4,38 (s, 1 H; CHCOH) e 6,40–6,65 ppm (sl, 1H; OH).

3.2.3. Preparazione dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico (Oxa)

In un pallone a tre colli da 1 litro, munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore, sono stati introdotti 36,5 g (0,17 moli) di dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato, 124 mL di soluzione di KOH al 20% e 480 mL di miscela 1:1 diossano/acqua. La soluzione è stata mantenuta sotto agitazione per 16 ore alla temperatura di riflusso. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione è stata eluita con acqua su una colonna di resina Amberlyst-15 in forma acida. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta e ricristallizzazione da una miscela 1:1 acetonitrile/cloroformio, sono stati ottenuti 27,4 g (resa 75%) di un solido color bruno che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR e $^1\text{H-NMR}$ (Figure 3.5 e 3.6).

FT-IR (pasticca KBr): 3700–3500 (ν_{OH} acido), 3500–3200 cm^{-1} (ν_{OH} alcol).

$^1\text{H-NMR}$ (acetone d_6 , 200 MHz): 1,18 (s, 3 H; CH_3C), 1,24 (s, 3 H; CH_3C), 4,38 (s, 1 H; CHC-OH) e 6,85 ppm (sl, 3 H, OH)

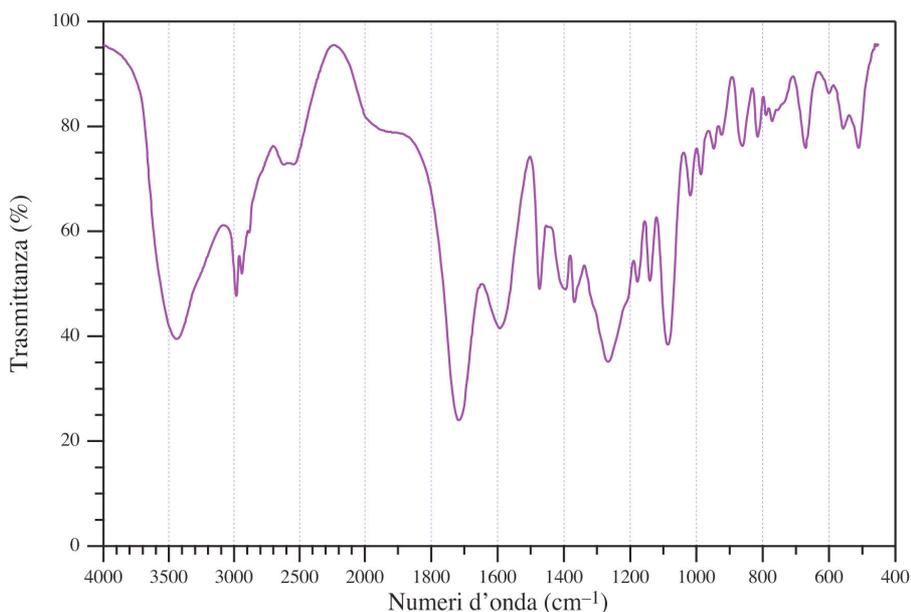


Figura 3.5. Spettro FT-IR dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico.

3.2.4. Preparazione dell'anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica (Oxamc)

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro, 6,26 g (40 mmoli)

di acido (R,S)-3,3-dimetilmalico. La soluzione è stata raffreddata a 0–5°C, quindi sono stati gocciolati 12,9 mL (40 mmoli) di anidride trifluoroacetica. Dopo dissoluzione del solido, la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 3 ore a temperatura ambiente. Dopo evaporazione dei prodotti volatili a pressione ridotta, sono stati ottenuti 9,27 g (resa 100%) di prodotto liquido viscoso che è stato caratterizzato mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ (Figura 3.7).

$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200 MHz): 1,45 (s, 3 H; CH_3C), 1,65 (s, 3 H; CH_3C) e 6,45 ppm (s, 1 H; CHC-O).

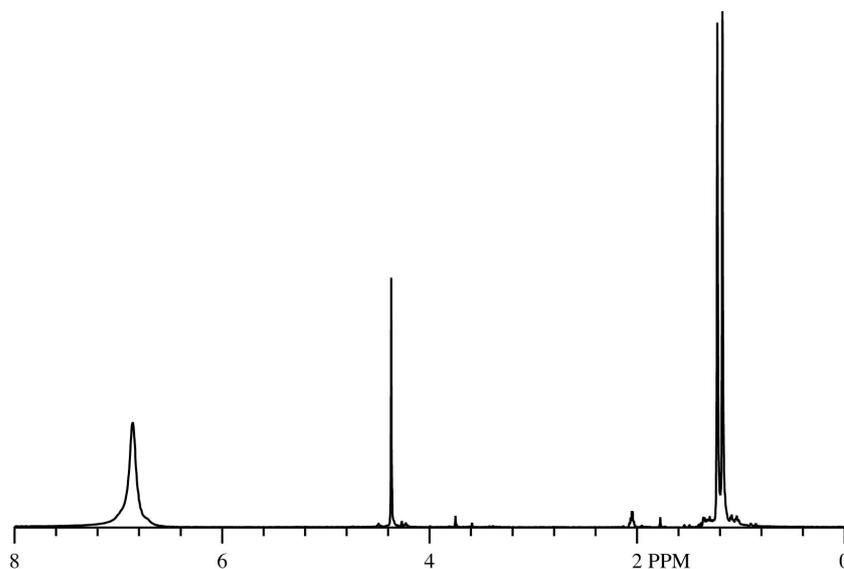


Figura 3.6. Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico.

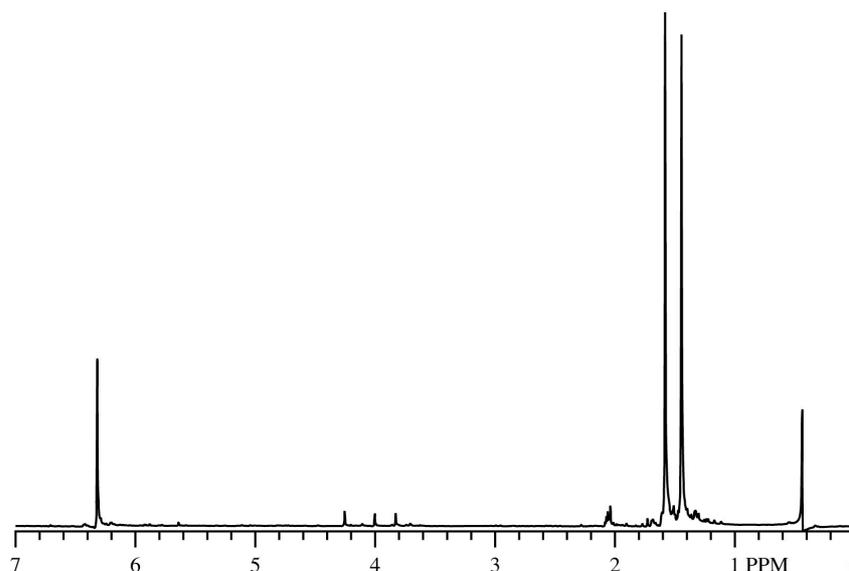


Figura 3.7. Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica.

3.2.5. Preparazione dell'acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossiallilpropionico (Oxam-Al)

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico e refrigerante a bolle, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 2,0 g (8,3 mmoli) di anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica e 3,9 mL (57 mmoli) di alcol allilico. La soluzione è stata mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente, quindi sono stati aggiunti 100 mL di soluzione NaHCO₃ al 5% e la miscela è stata estratta con 2 porzioni da 100 mL di acetato di etile. La fase acquosa è stata acidificata a pH 2 con una soluzione di HCl 1,2 N ed estratta con 3 porzioni da 100 mL di acetato di etile. Le fasi organiche riunite sono state essiccate su Na₂SO₄ anidro per una notte. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 1,11 g (resa 67%) di un solido bianco che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR e ¹H-NMR (Figure 3.8 e 3.9).

FT-IR (film): 3600–2500 (ν COOH), 3088 (ν CH insaturi), 2985–2850 (ν CH alifatici), 1731 (ν C=O), 1650 (ν C=C), 1467 (δ CH₂), 1369 (δ CH₃), 1270–1093 (ν C–O–C), 989 e 937 cm⁻¹ (ν CH vinile).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,20 (s, 3 H; CH₃C), 1,35 (s, 3 H; CH₃C), 4,45 (s, 1 H; CHC–OH), 4,75 (d, 2 H; CH₂CH=CH₂), 5,2–5,4 (m, 2 H; CH₂CH=CH₂) e 5,8–6,0 ppm (m, 1 H; CH₂CH=CH₂).

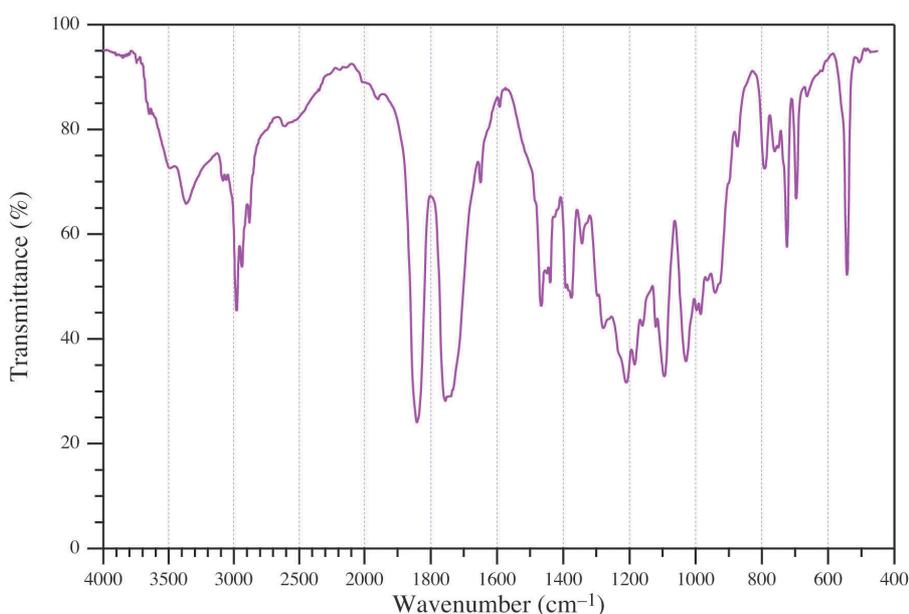


Figura 3.8. Spettro FT-IR dell'acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossiallilpropionico

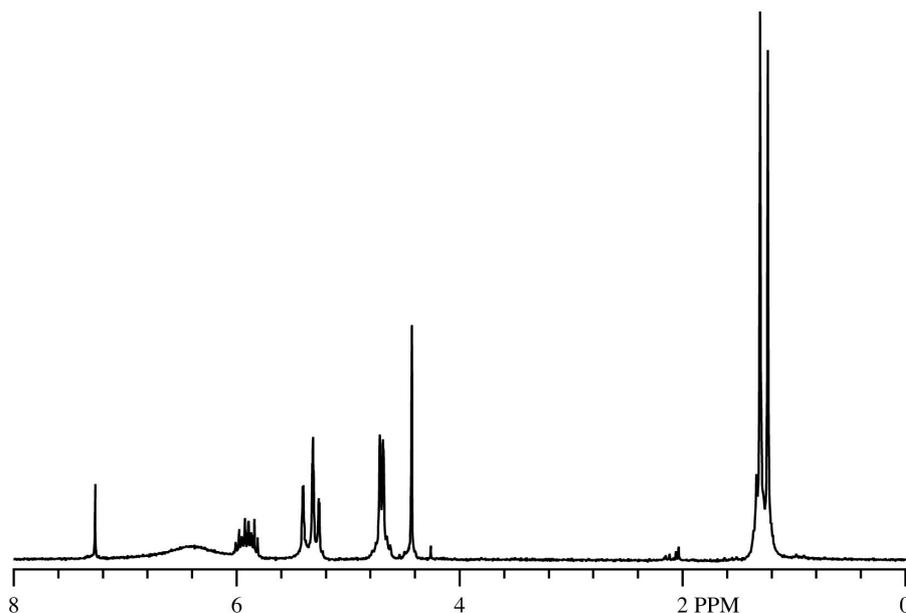


Figura 3.9. Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'acido (R,S) -3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossialil propionico

3.2.6. Preparazione dell'acido (R,S) -3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibutilpropionico (*Oxam-Bu*)

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico e refrigerante a bolle, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 2,64 g (11 mmoli) di anidride 2-O-triloroacetil-3,3-dimetilmalica e 8 mL (87 mmoli) di alcol *n*-butilico. La soluzione è stata mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente, quindi sono stati aggiunti di 100 mL di soluzione NaHCO_3 al 5% e la miscela è stata estratta con 2 porzioni da 100 mL di acetato di etile. La fase acquosa è stata acidificata a pH 2 con una soluzione di HCl 1,2 N ed estratta con 3 porzioni da 100 mL di acetato di etile. Le fasi organiche riunite sono state essiccate su Na_2SO_4 anidro per una notte. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 1,90 g (resa 77%) di un solido bianco che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR e $^1\text{H-NMR}$ (Figure 3.10 e 3.11).

FT-IR (film): 3600–2500 (ν COOH), 2985–2850 (ν CH alifatici), 1731 (ν C=O), 1469 (δ CH_2), 1397 (δ CH_3) e 1276–1095 cm^{-1} (ν C–O–C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 0,95 (t, 3 H; CH_3CH_2), 1,15 (s, 3 H; CH_3C), 1,25 (s, 3 H; CH_3C), 1,25–1,45 (m, 2 H; CH_2CH_3), 1,55–1,70 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,25 (t, 2 H; OCH_2CH_2) e 4,4 ppm (s, 1 H; CHC-OH).

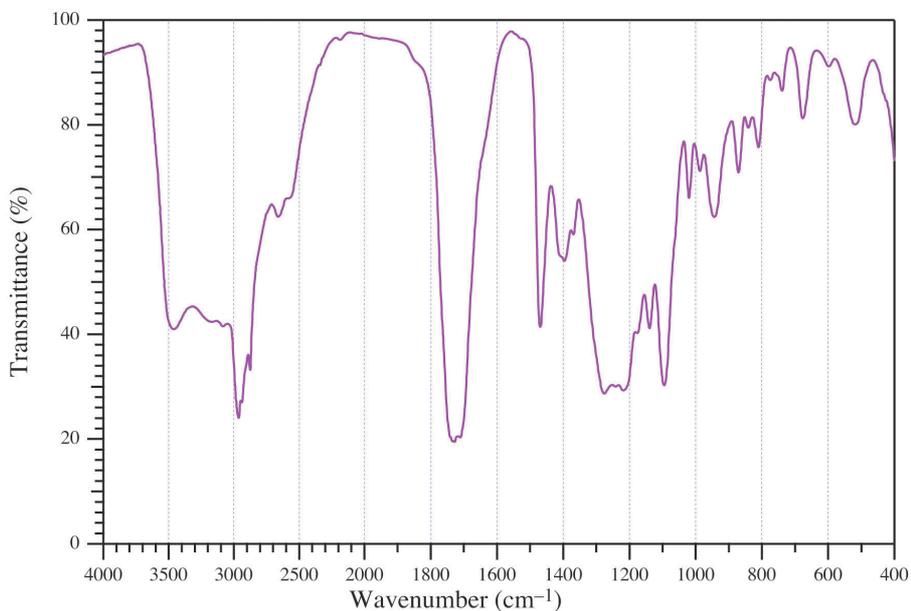


Figura 3.10. Spettro FT-IR dell'acido (*R,S*)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibutil propionico.

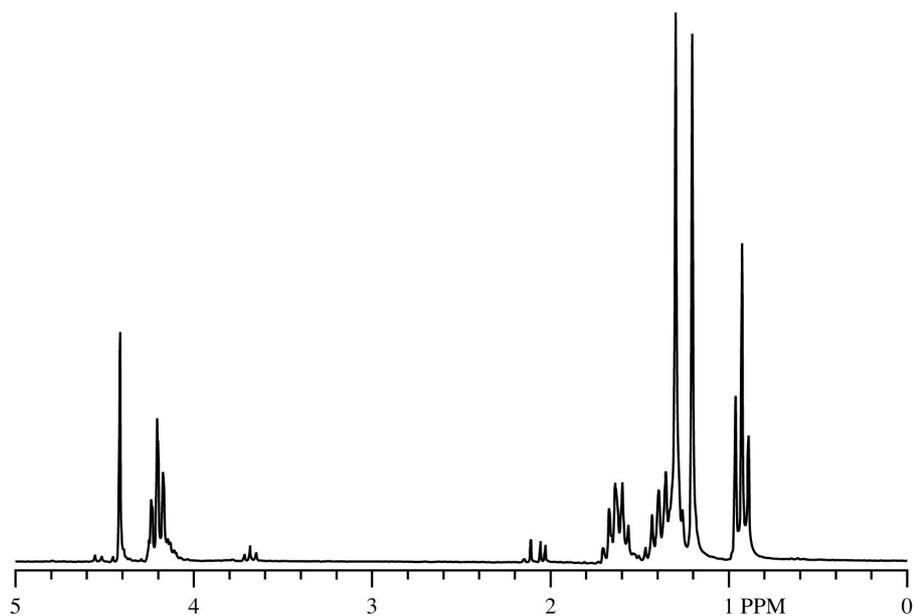


Figura 3.11. Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'acido (*R,S*)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibutil propionico.

3.2.7. Preparazione acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibenzilpropionico (Oxam-Bz)

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico e refrigerante a bolle, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 9,27 g (38 mmoli) di anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica e 28 mL (270 mmoli) di alcol benzilico. La soluzione è stata mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente, quindi sono stati aggiunti 100 mL di soluzione NaHCO₃ al 5% e la miscela è stata estratta con 2 porzioni da 100 mL di acetato di etile. La fase acquosa è stata acidificata a pH 2 con una soluzione di HCl 1,2 N ed estratta con 3 porzioni da 100 mL di acetato di etile. Le fasi organiche riunite sono state essiccate su Na₂SO₄ anidro per una notte. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 6,32 g (resa 65 %) di un solido bianco che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR e ¹H-NMR (Figure 3.12 e 3.13).

FT-IR (film): 3600–2500 (ν COOH), 3089, 3067 e 3034 (ν CH aromatici), 2985–2850 (ν CH alifatici), 1735 (ν C=O), 1497 (ν C=C), 1460 (δ CH₂), 1391 e 1375 (δ CH₃), 1265–1093 (ν C–O–C), 751 e 699 cm⁻¹ (δ CH aromatici).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,15 (s, 3 H; CH₃C), 1,25 (s, 3 H; CH₃C), 4,45 (s, 1 H; CHC–OH), 5,25 (s, 2H; CH₂Ph) e 7,4 ppm (s, 5H; Ph–H).

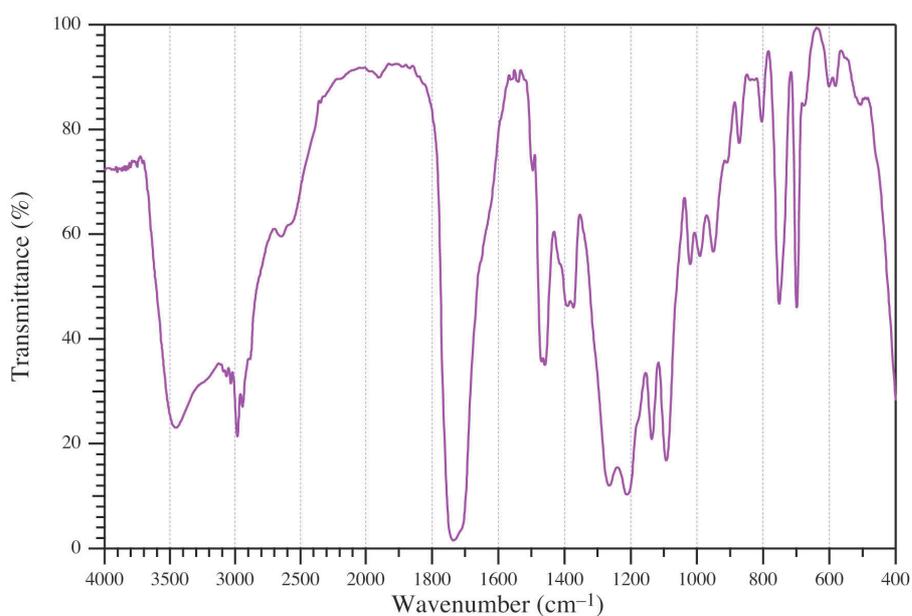


Figura 3.12 Spettro FT-IR acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibenzilpropionico.

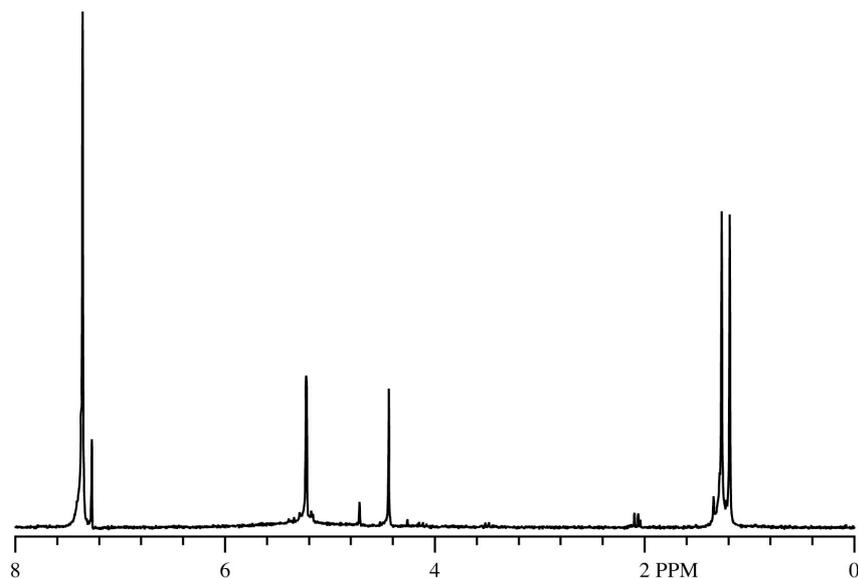


Figura 3.13. Spettro $^1\text{H-NMR}$ acido (R,S) -3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibenzil propionico.

3.2.8. Preparazione del (R,S) -4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone (*LatA*)

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle e imbuto gocciolatore, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 1,08 g (5,3 mmoli) di (R,S) -2-idrossi-3-carbossi-3,3-dimetilbutanoato di allile, 1,38 g (5,3 mmoli) di trifenilfosfina e 17 mL di THF. Dopo raffreddamento a 0°C è stata gocciolata una soluzione di 1,07 g (1,04 mL; 5,3 mmoli) di diisopropil azodicarbossilato (DIAD) in 3,5 mL di THF. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente. Dopo allontanamento del solvente a pressione ridotta, il residuo è stato sospeso in 25 mL di etere dietilico. Dopo filtrazione del prodotto insolubile ed allontanamento del solvente, il prodotto grezzo è stato purificato mediante eluizione su gel di silice con una miscela 2:1 cicloesano/acetato di etile. Sono stati ottenuti 0,51 g (resa 53%) di un liquido viscoso incolore che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ (Figure 3.14–3.16).

FT-IR (film liquido): 3084 e 3060 (ν CH insaturi), 3000–2850 (ν CH alifatici), 1841 (ν C=O lattone), 1750 (ν C=O estere), 1658 (ν C=C), 1448 (δ CH_2), 1382 (δ CH_3), 1275–1030 (ν C–O–C), 991 e 938 cm^{-1} (δ CH vinile).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,25 (s, 3 H; CH_3C), 1,45 (s, 3 H; CH_3C), 4,65 (s, 1 H; OOC-CHC-O), 4,75 (d, 2 H; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,25 (m, 2 H; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) e 5,90 ppm (m, 1 H; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 17,63 (CH_3), 22,03 (CH_3), 58,04 (C-CH_3), 66,52 ($\text{O-CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 120,25 ($\text{CH}_2=\text{}$), 131,00 ($\text{CH}=\text{}$), 167,10 (C=O lattone) e 172,83 ppm (C=O estere).

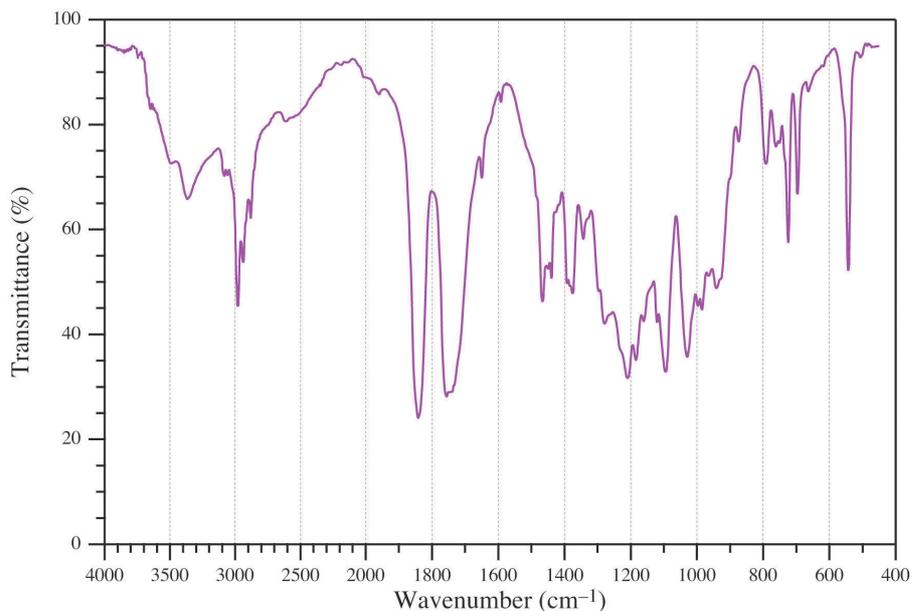


Figura 3.14. Spettro FT-IR del (R,S)-4-allyl-3,3-dimetil-2-ossetanone.

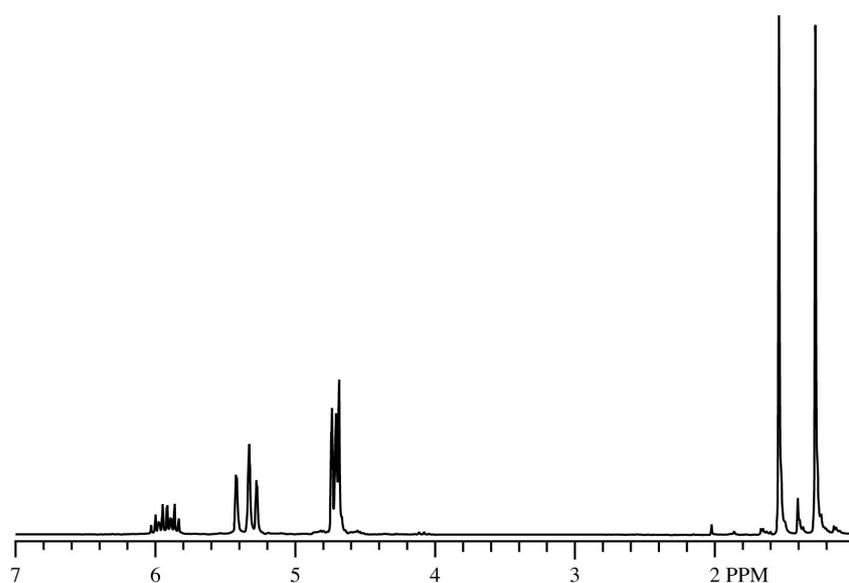


Figura 3.15. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del (R,S)-4-allyl-3,3-dimetil-2-ossetanone.

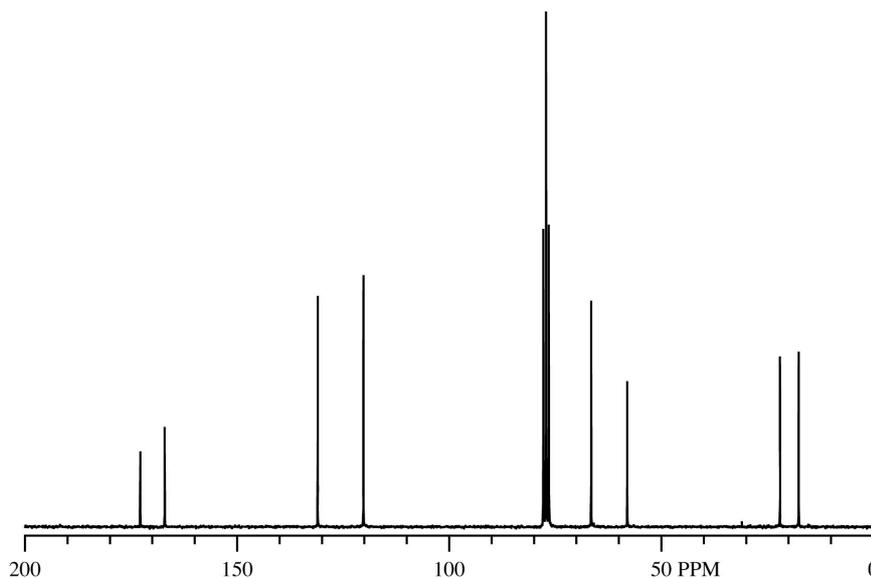


Figura 3.16. Spettro ^{13}C -NMR del (R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

3.2.9. Preparazione del (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone (LatBut)

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico ed imbuto gocciolatore, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 1,90 g (8.7 mmoli) di (R,S)-2-idrossi-3-carbossi-3,3-dimetilbutanoato di butile, 2,27 g (8.7 mmoli) di trifenilfosfina e 28 mL di THF. Dopo raffreddamento a 0–5°C, è stata gocciolata una soluzione di 1,76 g (1,71 mL; 8.7 mmoli) di diisopropil azodicarbossilato (DIAD) in 5,5 mL di THF. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente. Dopo allontanamento del solvente a pressione ridotta, il residuo solido è stato sospeso in 25 mL di etere dietilico. Dopo filtrazione del prodotto insolubile ed allontanamento del solvente, il prodotto grezzo è stato purificato mediante eluizione su gel di silice con una miscela 2:1 cicloesano/acetato di etile. Sono stati ottenuti 0,87 g (resa 47 %) di un liquido viscoso incolore che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, ^1H -NMR e ^{13}C -NMR (Figure 3.17–3.19).

FT-IR (film liquido): 3000–2850 (ν CH alifatici), 1843 (ν C=O lattone), 1755 (ν C=O estere), 1464 (δ CH₂), 1387 (δ CH₃), 1212–1031 cm^{-1} (ν C–O–C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 0.8–1.0 (t, 3 H; CH_3CH_2), 1.30 (s, 3 H; CH_3C), 1.30–1.50 (m, 2 H; CH_2CH_3), 1.55 (s, 3 H; CH_3C), 1.60–1.80 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.25 (t, 2H; CH_2O) e 4.65 ppm (s, 1 H; CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 13,68 (CH_3CH_2), 17,60 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 19,09 (CH_3CH_2), 22,03 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 30,57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 57,83 (C-CH_3), 65,88 (CH_2O), 167,45 (C=O lattone) e 172,93 ppm (C=O estere).

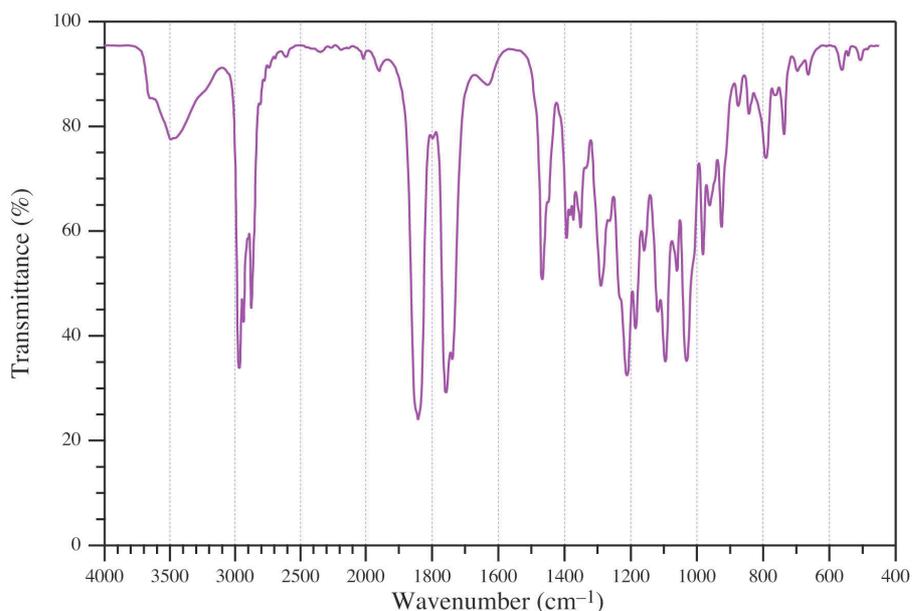


Figura 3.17. Spettro FT-IR del (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

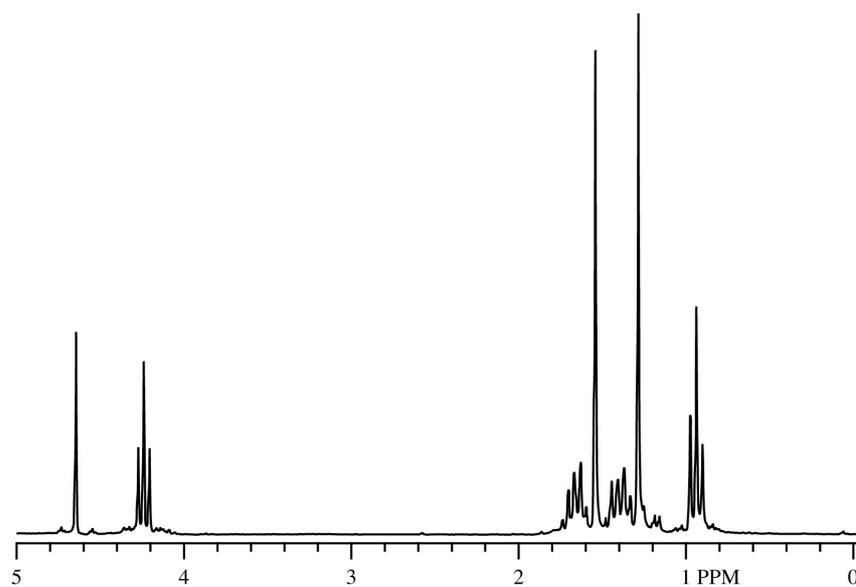


Figura 3.18. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

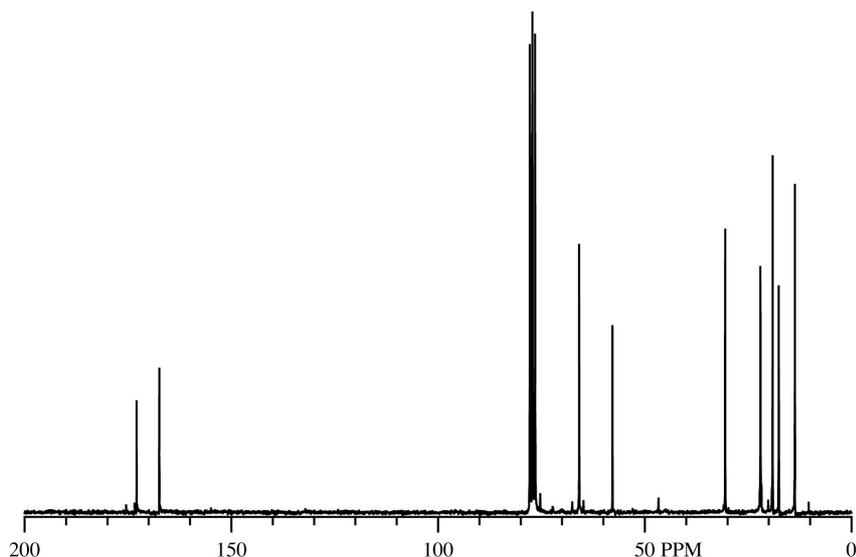


Figura 3.19. Spettro ^{13}C -NMR del (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

3.2.10. Preparazione del (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone (BzML)

3.2.10.1 Procedura 1

In un pallone a tre colli da 50 mL, munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle e imbuto gocciolatore, sono stati introdotti in atmosfera di azoto anidro 3,2 g (12,7 mmoli) di (R,S)-2-idrossi-3-carbossi-3,3-dimetilbutandoato di benzile, 3,32 g (13,2 mmoli) di $\text{P}(\text{Ph})_3$ e 40 mL di THF. Dopo raffreddamento a 0°C è stata gocciolata una soluzione di 2,56 g (2,50 mL; 12,7 mmoli) di diisopropil azodicarbossilato (DIAD) in 8 mL di THF. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente. Dopo allontanamento del solvente a pressione ridotta, il residuo solido è stato sospeso in 25 mL di etere dietilico. Dopo filtrazione del prodotto insolubile ed allontanamento del solvente, il prodotto grezzo è stato purificato mediante eluizione su gel di silice con una miscela 2:1 cicloesano/acetato di etile. Sono stati ottenuti 1,70 g (resa 57 %) di un liquido viscoso incolore che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, ^1H -NMR e ^{13}C -NMR (Figure 3.20–3.22).

FT-IR (film liquido): 3091, 3067, e 3035 (ν CH aromatici), 3000–2850 (ν CH alifatici), 1841 (ν C=O lattone), 1757 (ν C=O estere), 1610, 1588, e 1499 (ν C=C), 1458 (δ CH_2), 1385 (δ CH_3), 1286–1026 (ν C–O–C), 753 e 700 cm^{-1} (δ CH fenile).

$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200 MHz): 1,20 (s, 3 H; CH_3C), 1,45 (s, 3 H; CH_3C), 4,65 (s, 1 H; OOC-CHC-O), 5,2 (s, 2 H; CH_2Ph) e 7,4 ppm (s, 5 H; Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (acetone d_6 , 200 MHz): 16,15 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 20,25 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 56,83 (C-CH_3), 66,23 (CH_2O), 76,03 (CH-O), 127,80 (CH fenile *orto* e *para*), 128,00 (CH fenilici *meta*), 134,68 (C fenile quaternario), 166,48 (C=O lattone) e 172,16 ppm (C=O estere).

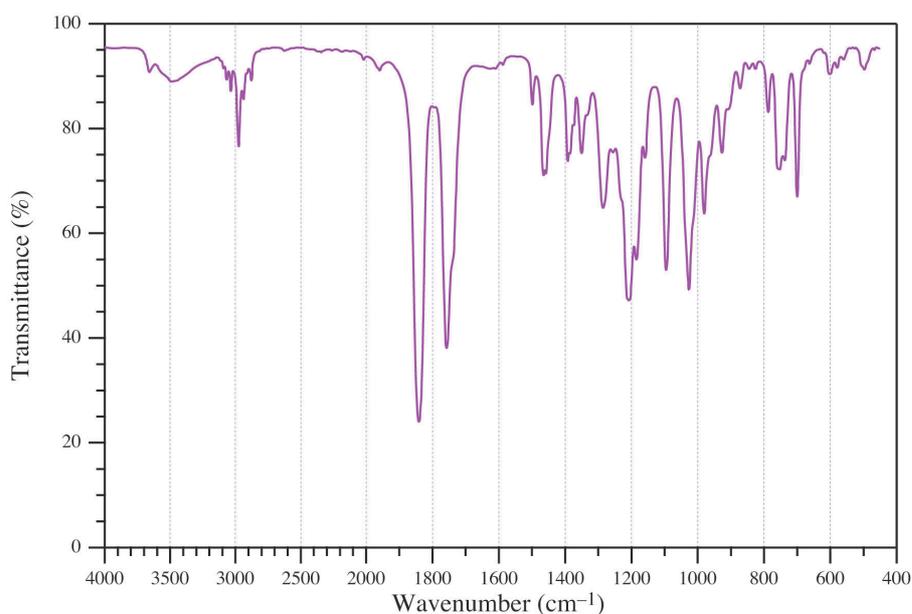


Figura 3.20. Spettro FT-IR del (*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

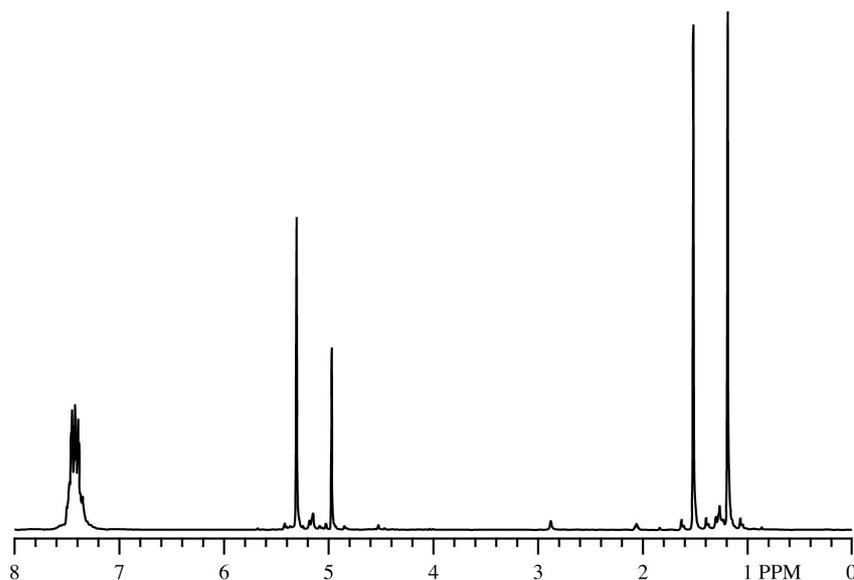


Figura 3.21. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del (*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

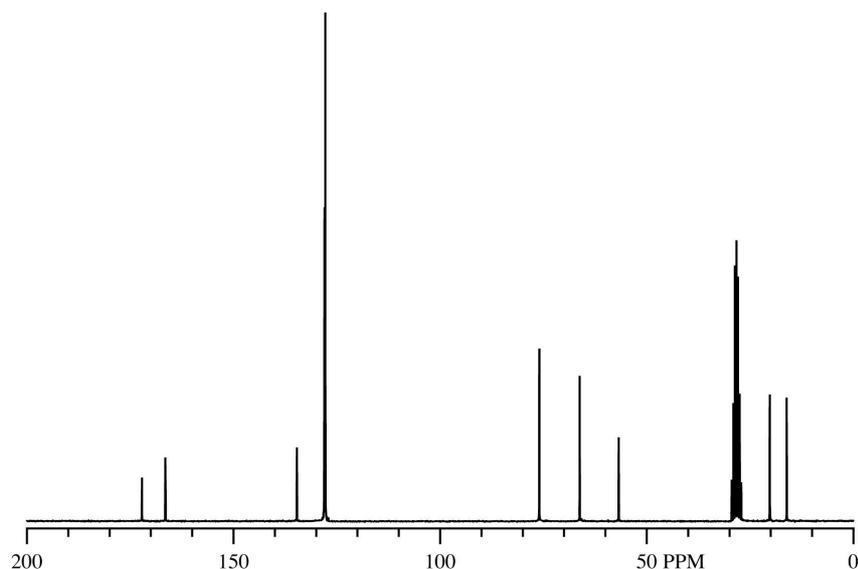


Figura 3.22. Spettro ^{13}C -NMR del *(R,S)*-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

3.2.10.2. Procedura 2

In un pallone a tre colli da 100 mL, munito di agitatore magnetico e refrigerante a bolle, è stata introdotta, in atmosfera di azoto anidro, una soluzione 3,9 g (15,5 mmoli) di *(R,S)*-2-idrossi-3-carbossi-3,3-dimetilbutanoato di benzile sciolti in 32 mL di piridina. Dopo raffreddamento a 0–5 C, sono stati aggiunti 5,90 g (31,1 mmoli) di cloruro di tosile. La miscela di reazione è stata mantenuta a 4 C per una notte e quindi, dopo aggiunta di ghiaccio tritato, è stata estratta con 3 porzioni da 50 mL di etere dietilico. Le fasi organiche sono state lavate con soluzione NaHCO_3 al 5%. Dopo estrazione le fasi organiche riunite sono state essiccate su Na_2SO_4 anidro per una notte. Dopo allontanamento del solvente a pressione ridotta, il prodotto grezzo è stato eluito su gel di silice con una miscela 2:1 cicloesano/acetato di etile. Sono stati ottenuti 0,6 g (resa 16%) di un liquido viscoso incolore che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR ed ^1H -NMR.

3.3. MATERIALI POLIMERICI

3.3.1. Sintesi dei polimeri

Le prove di polimerizzazione e copolimerizzazione sono state effettuate seguendo una procedura generale. Il monomero o la miscela di monomeri sono stati posti in atmosfera di azoto anidro in uno schlenck al cui interno era stato precedentemente creato un film di tetraetilammonio benzoato per evaporazione a pressione ridotta di una soluzione 0,19 M del catalizzatore in etanolo anidro (rapporto molare monomero/catalizzatore = 1000). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione ai 40°C fino a quando nello spettro FT-IR del prodotto è stata osservata la completa scomparsa della banda a 1840 cm⁻¹, caratteristica del gruppo carbonilico del lattone. La polimerizzazione è stata interrotta aggiungendo una goccia di acido acetico ed il prodotto polimerico è stato coagulato in cicloesano, disciolto in acetone, riprecipitato in cicloesano (rapporto cicloesano/acetone 10/1) ed infine essiccato a pressione ridotta fino a peso costante.

3.3.1.1. *Poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]*

Seguendo la procedura sopra riportata, a partire da 0,57 g (0,009 mmoli) di (R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo 5 giorni sono stati ottenuti 0,41 g (resa 72 %) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR ed ¹H-NMR (Figure 3.23-3.24).

FT-IR (film): 3088 e 3021 (ν CH insaturi), 2988-2750 (ν CH alifatici), 1746 (ν C=O), 1649 (ν C=C), 1469 (δ CH₂), 1394 e 1373 (δ CH₃), 1262-1056 (ν C-O-C), 991 e 938 cm⁻¹ (δ CH vinile).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,20 (3 H; CH₃C), 1,45 (3 H; CH₃C), 4,65 (H; CH-O), 5,2 (2 H; CH₂Ph) e 7,4 ppm (5 H; Ph-H).

3.3.1.2. *Poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]*

Seguendo la procedura sopra riportata, a partire da 0,67 g (0,013 mmoli) di (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo 5 giorni sono stati ottenuti 0,450 g (resa 67 %) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, ¹H-NMR e ¹³C-NMR (Figure 3.25-3.27).

FT-IR (film): 2962–2876 (ν CH alifatici), 1746 (ν C=O), 1467 (δ CH₂), 1393 (δ CH₃) e 1261–1060 cm⁻¹ (ν C–O–C).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 0.8–1 (3H; CH₃CH₂–CH₂–CH₂), 1,30–1,50 (6 H; CH₃C), 1,30–1,50 (2 H; CH₂CH₃), 1,60–1,80 (2 H; CH₂CH₂–O) 4,25 (2 H; –CH₂–O) e 5,4 ppm (1 H; CH–O).

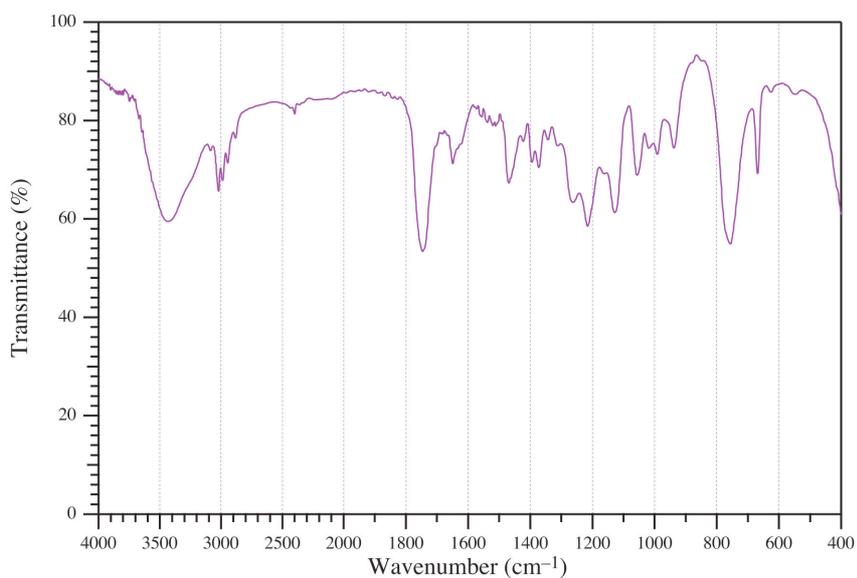


Figura 3.23. Spettro FT-IR del poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

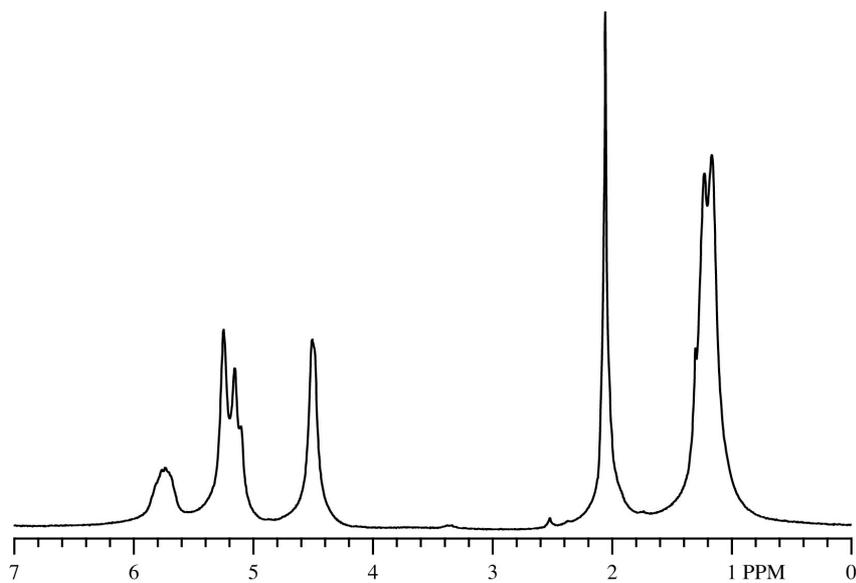


Figura 3.24. Spettro ¹H-NMR del poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

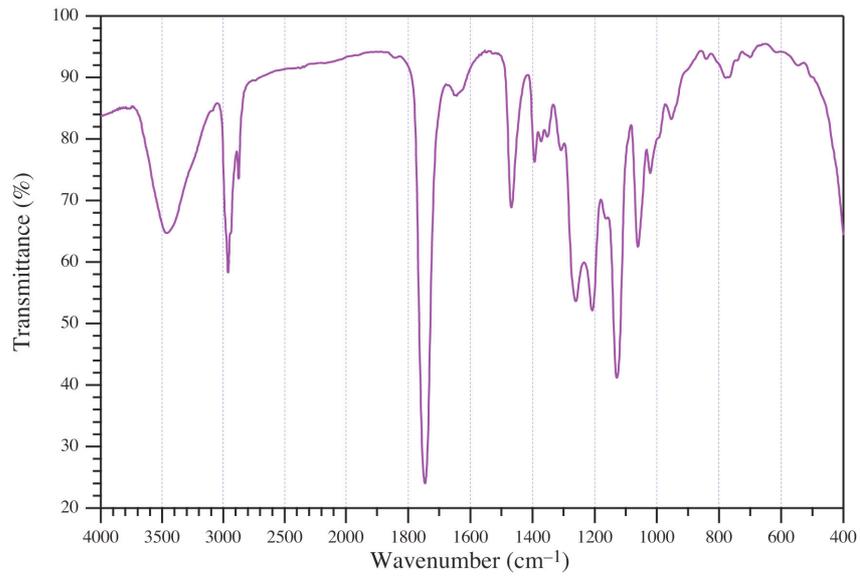


Figura 3.25. Spettro FT-IR del poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

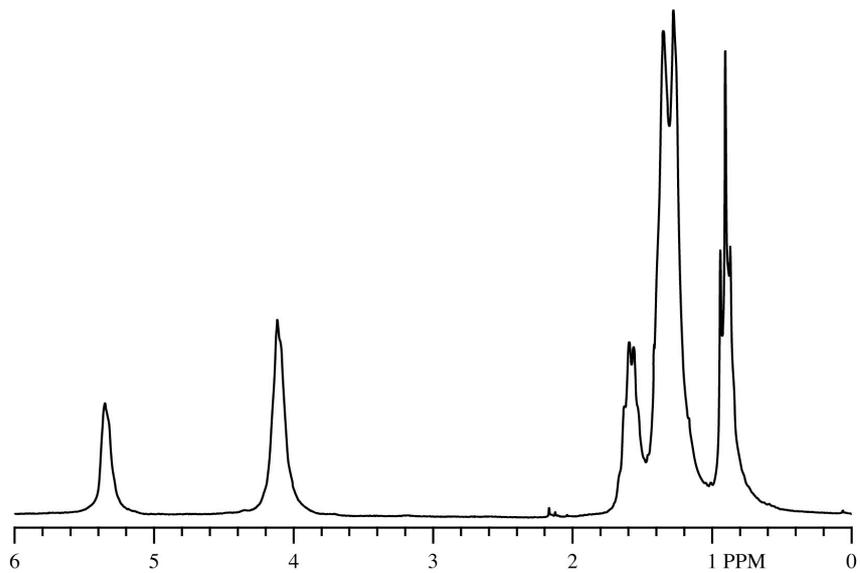


Figura 3.26. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

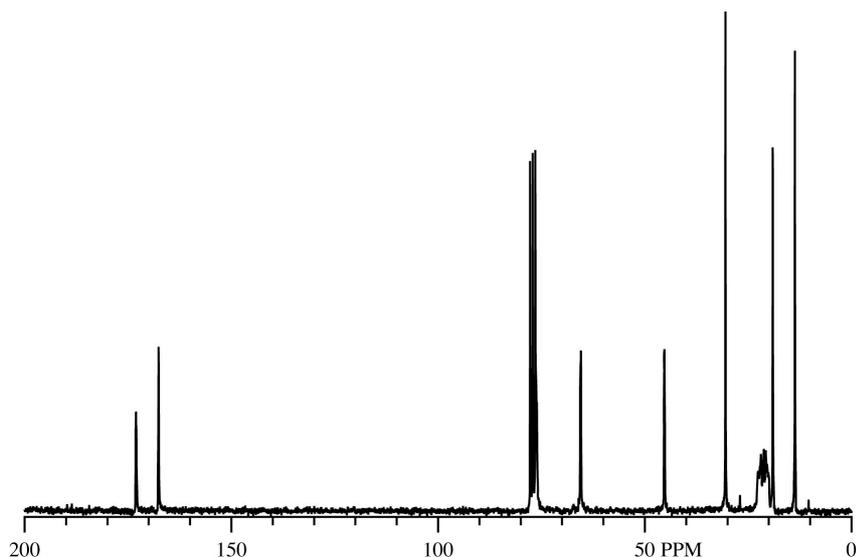


Figura 3.27. Spettro ^{13}C -NMR del poli[(*R,S*)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 13,70 (CH_3CH_2), 19,06 (CH_3CH_2), 20,1–22,7 ($\text{CH}_3\text{-C}$ e CH_3CH_2), 30,51 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 45,27 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 65,47 (CH_2O), 76,10 (CH-O), 167,61 (C=O estere catena principale) e 173,06 ppm (C=O estere catena laterale).

3.3.1.3. Poli[(*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]

Seguendo la procedura sopra riportata, a partire da 0,78 g (0,018 mmoli) di (*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo 7 giorni sono stati ottenuti 0,549 g (resa 70%) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR ed ^1H -NMR (Figure 3.28–3.30).

FT-IR (film): 3067 e 3035 (ν CH aromatici), 2986–2888 (ν CH alifatici), 1745 (0,6), 1656 (ν C=O estere), 1611, 1588, e 1498 (ν C=C), 1463 (δ CH_2), 1385 (δ CH_3), 1260–1054 (ν C–O–C), 747 e 700 cm^{-1} (δ CH fenile).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 1,0–1,3 (6 H; CH_3C), 5–5,1 (2 H; CH_2Ph), 5,3–5,4 (1 H; CHO) e 7,2–7,4 ppm (2 H; Ph-H).

^{13}C -NMR (acetone- d_6 , 200 MHz): 19,48–20,85 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 44,12 (C-CH_3), 75,26 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 77,53 (CH-O), 167,59 e 167,70 (C=O estere catena principale), 172,18 e 172,36 ppm (C=O estere catena laterale).

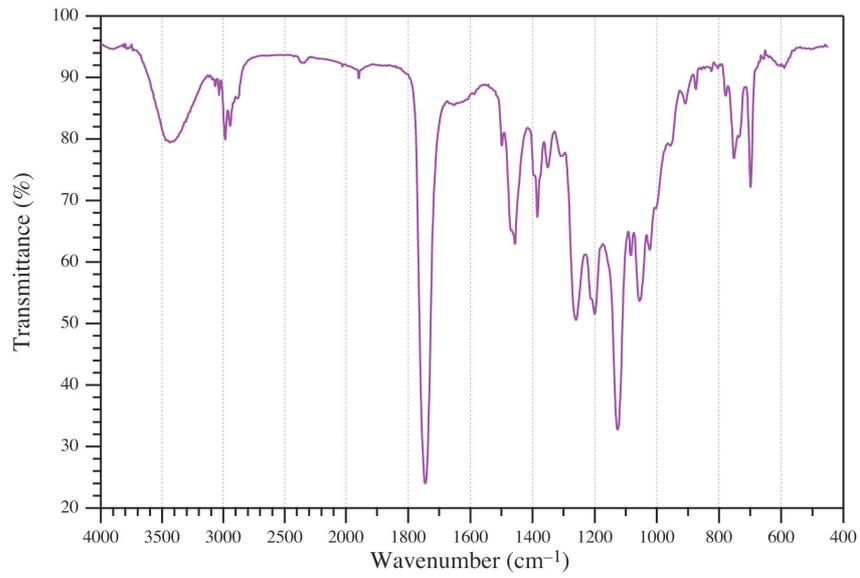


Figura 3.28. Spettro FT-IR del poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

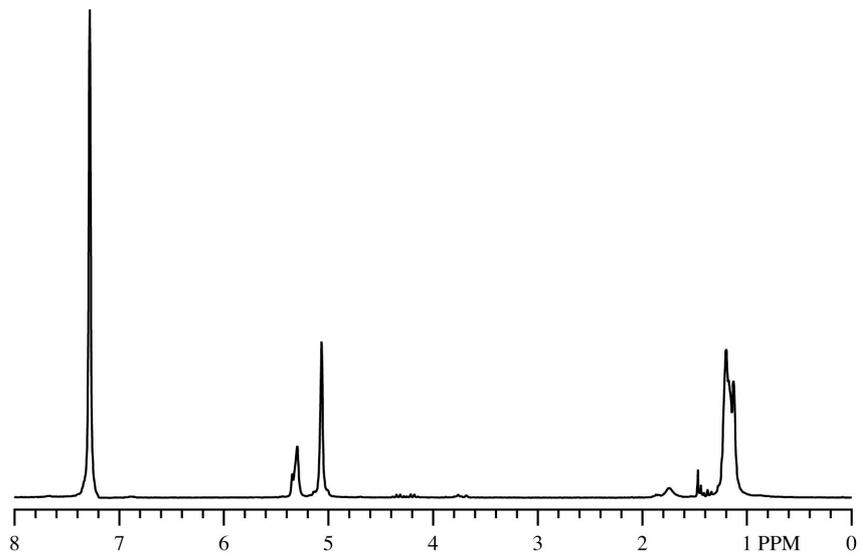


Figura 3.29. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

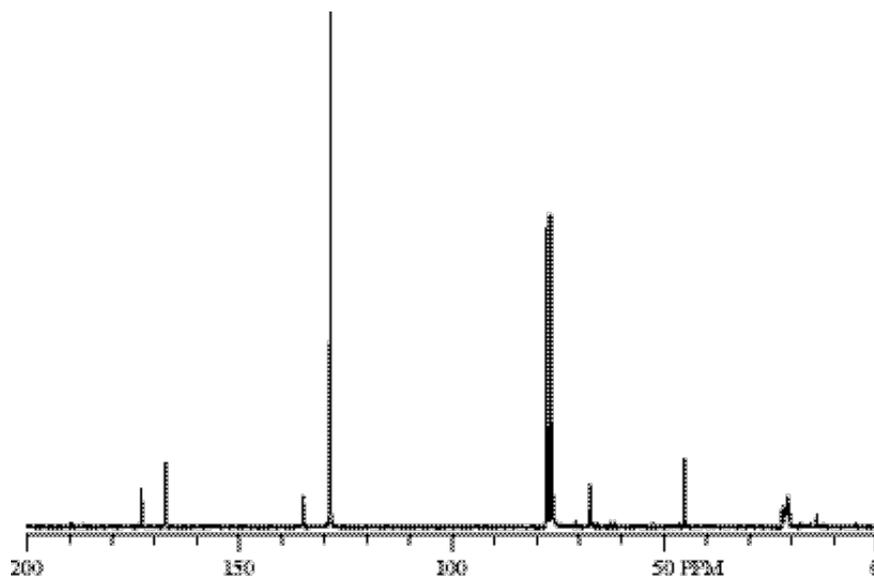


Figura 3.30. Spettro ^{13}C -NMR del poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

3.3.1.4. Poli(β -propiolattone)

Seguendo la procedura sopra riportata, a partire da 0,5 g (0,008 mmoli) di β -propiolattone, dopo 2 giorni sono stati ottenuti 0,45 g (resa 90 %) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, ^1H -NMR e ^{13}C -NMR (Figure 3.31–3.33).

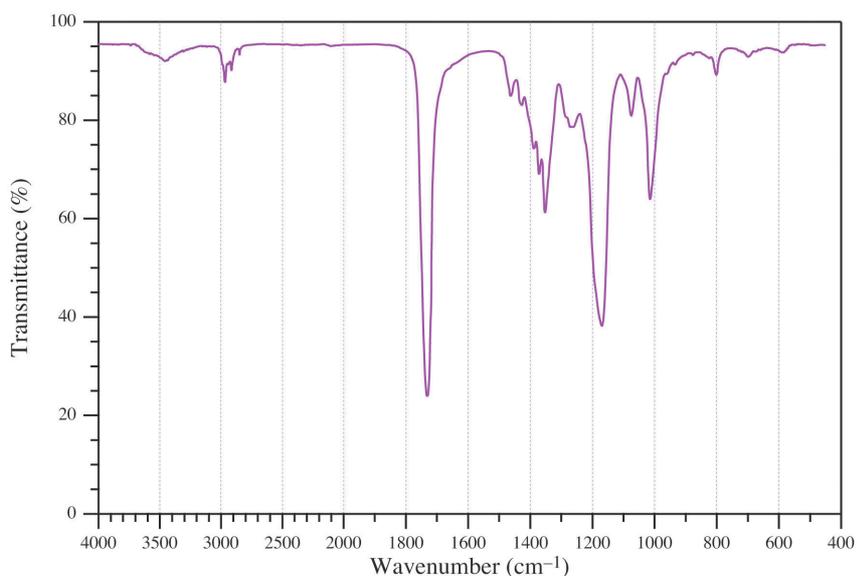


Figura 3.31. Spettro FT-IR del poli(β -propiolattone).

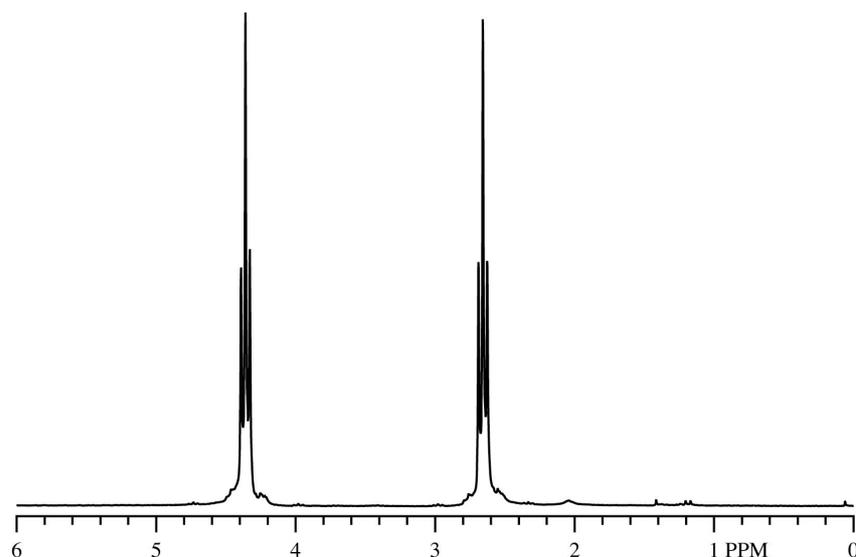


Figura 3.32. Spettro ^1H -NMR del poli(β -propiolattone).

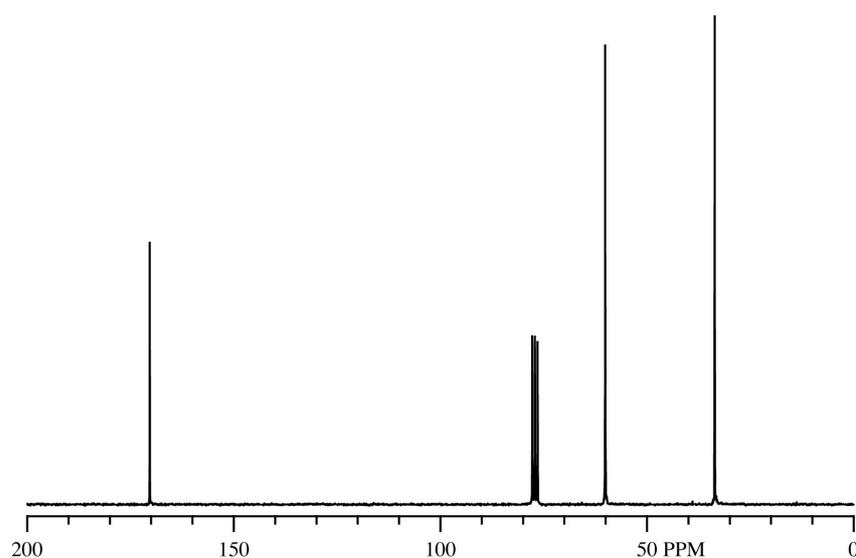


Figura 3.33. Spettro ^{13}C -NMR del poli(β -propiolattone).

FT-IR (film): 2969–2852 (ν CH alifatici), 1732 (ν C=O estere), 1461 (δ CH₂), e cm^{-1} 1265–1075 (ν C–O–C).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 1,20 (s, 3 H; CH₃C), 1,45 (s, 3H; CH₃C), 4,65 (s, 1 H; OOC–CHC–O), 5,2 (s, 2H; CH₂Ph) e 7,4 ppm (s, 5H; Ph–H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 33,64 (CH₂C=O), 60,14 (OCH₂CH₂) e 170,35 ppm (CH₂C=O).

3.3.1.5. *Polii[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone-co-(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]*

Seguendo la procedura sopra riportata, a partire da 0,860 g (4,3 mmoli) di (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone e 0,251 g (1,07 mmoli) di (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo 5 giorni sono stati ottenuti 0,31 g (resa 28%) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ (Figure 3.34–3.36).

FT-IR (film): 3091, 3066, e 3034 (ν CH aromatici), 2971–2856 (ν CH alifatici), 1740 (ν C=O estere), 1611, 1588, e 1499 (ν C=C), 1461 (δ CH_2), 1389 e 1377 (δ CH_3), 1261–1074 (ν C–O–C), 749 e 702 cm^{-1} (δ CH fenile).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 0,9 (CH_3CH_2), 1,3 (CH_3C e CH_2CH_3), 1,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,1 (CH_2O benzile), 5,3 (CH-O) e 7,3 ppm (Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (acetone- d_6 , 200 MHz): 12,33 (CH_3CH_2), 18,05 (CH_3CH_2), 19,2–20,9 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 29,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 44,24 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}$), 64,26 e 64,31 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66,11 e 66,24 (CH_2O benzile), 75,34 e 75,53 (CH-O), 127,68 (CH fenil), 134,66 (C quaternario fenile), 166,44 (C=O estere catena principale), 171,89 (C=O benzil estere) e 172,03 ppm (C=O butil estere).

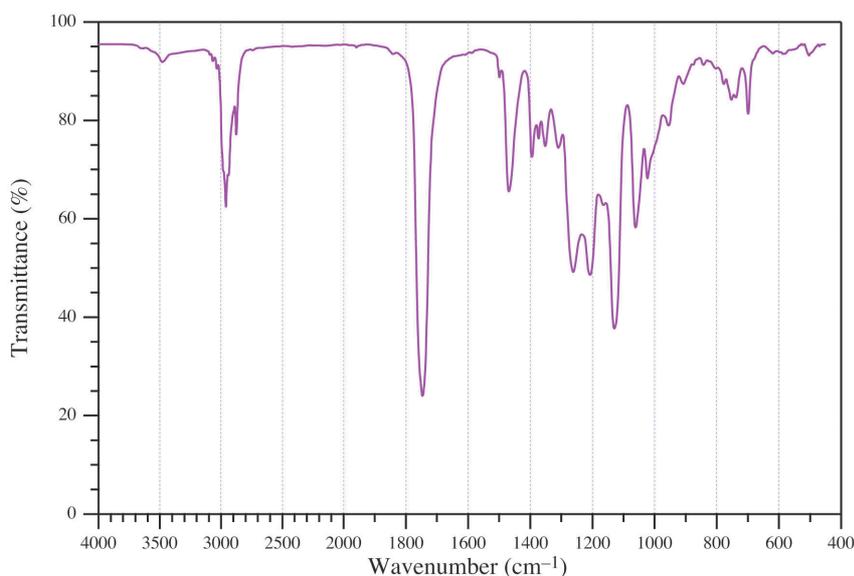


Figura 3.34. Spettro FT-IR del poli[(R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone-co-(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

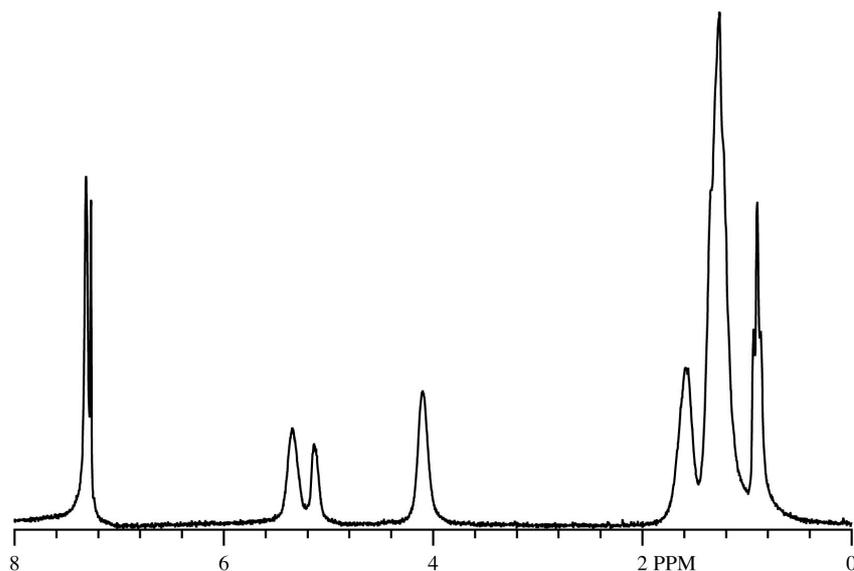


Figura 3.35. Spettro ^1H -NMR del poli[(*R,S*)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

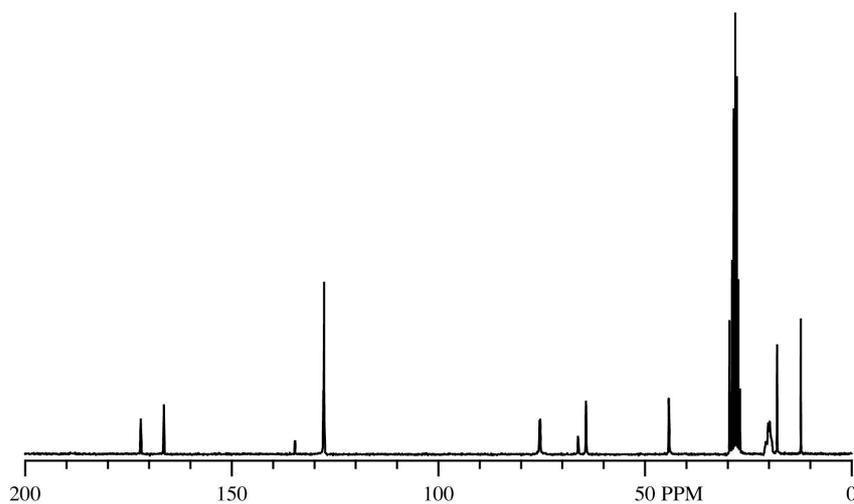


Figura 3.36. Spettro ^{13}C -NMR del poli[(*R,S*)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

3.3.1.6. Poli[β -propiolattone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 80:20

Seguendo la procedura sopra riportata, a partire da 0,55 g (7,7 mmoli) di β -propiolattone e 0,45g (1,9 mmoli) di (*R,S*)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo 5 giorni sono stati ottenuti 0,9 g (resa 90%) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, ^1H -NMR e ^{13}C -NMR (Figure 3.37-3.39).

FT-IR (film): 3089 e 3066 (ν CH aromatici), 2968–2850 (ν CH alifatici), 1734 (ν C=O estere), 1461 (δ CH₂), 1350 (0,3), 1263–1070 (ν C–O–C), 756 e 703 cm⁻¹ (δ CH fenile).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,2(CH₃C), 2,6 (CH₂C=O PL), 4,3 (CH₂O PL), 5,2 (CH₂Ph), 5,3 (CHO), e 7,3 ppm (Ph-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 20,94 e 21,53 (CH₃-C), 33,62 (CH₂-C=O PL), 45,02 (CH-O), 60,10 (CH₂-O PL), 67,55 (CH₂-O benzile), 128,09 e 128,68 (CH fenile), 134,87 (C quaternario fenile), 165,97 e 167,61 (C=O ML), 170,41 (C=O PL), 173,91 ppm (C=O benzil estere).

3.3.1.7. Poli[β -propiolattone-co-(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 95:5

Seguendo la procedura riportata, a partire da 1,16 g (1,62 mmoli) di β -propiolattone e 0,2 g (0,85 mmoli) di (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo 5 gg sono stati ottenuti 0,91 g (resa 66%) di prodotto polimerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR, ¹H-NMR e ¹³C-NMR (Figura 3.40–3.42).

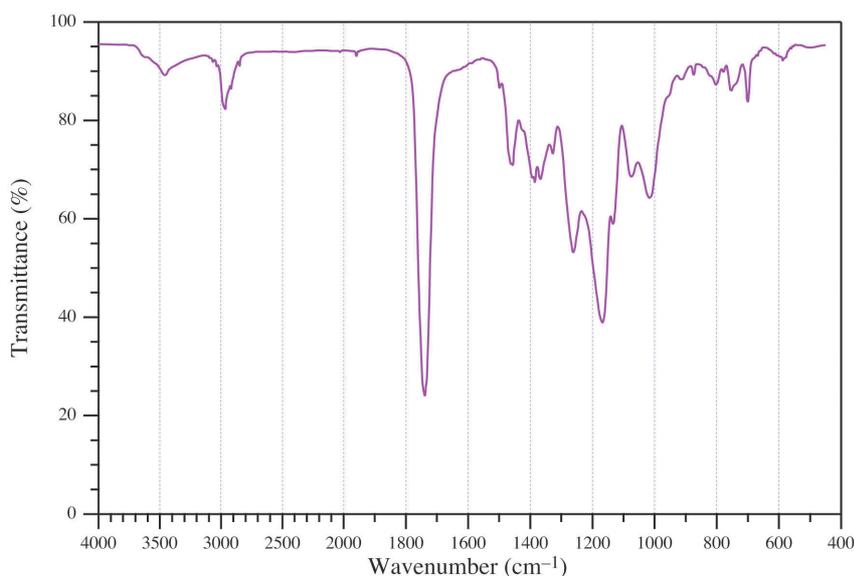


Figura 3.37. Spettro FT-IR del poli[β -propiolattone-co-(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 80:20.

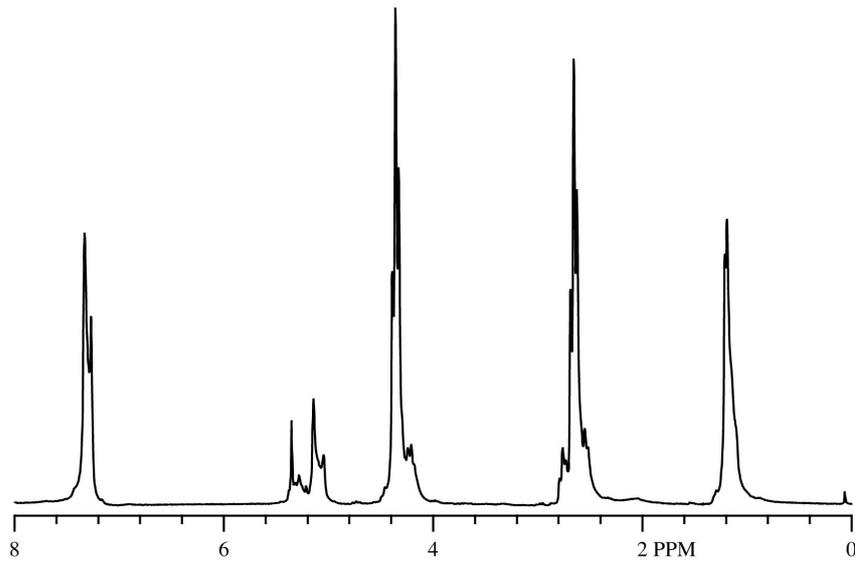


Figura 3.38. Spettro ^1H -NMR del poli[β -propiolattone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbo-
nil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 80:20.

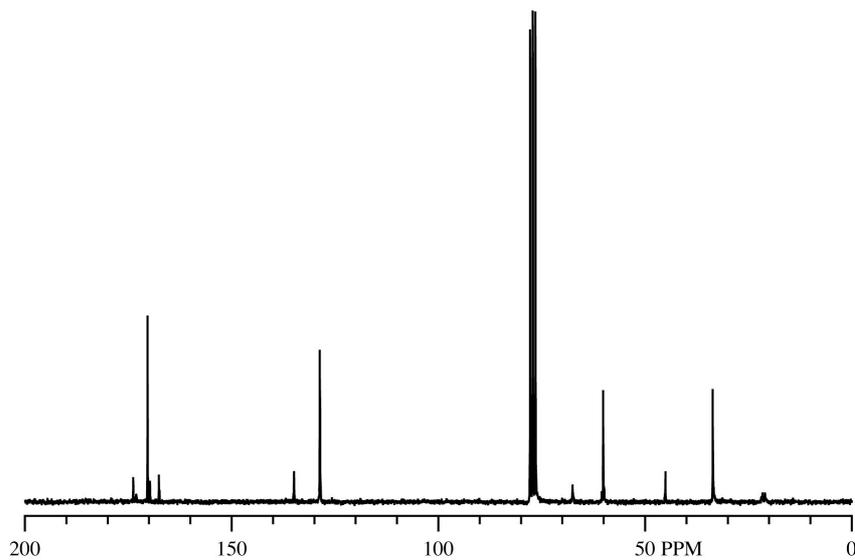


Figura 3.39. Spettro ^{13}C -NMR del poli[β -propiolattone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbo-
nil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 80:20.

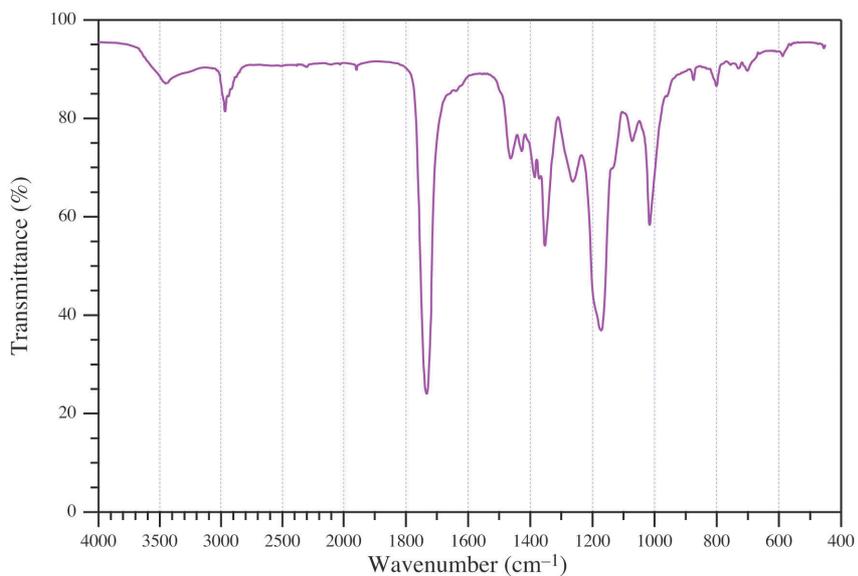


Figura 3.40. Spettro FT-IR del poli[β -propiolattone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbo- nil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 95:5.

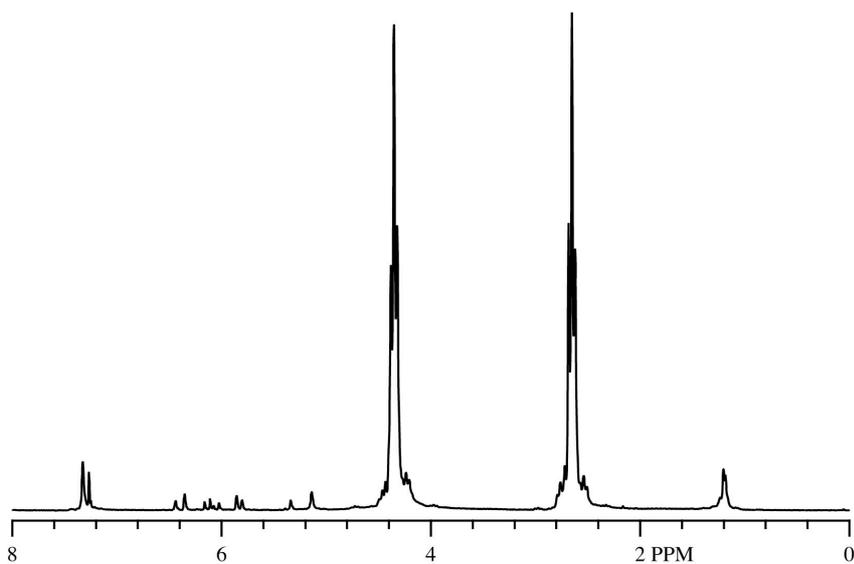


Figura 3.41. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del poli[β -propiolattone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbo- nil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 95:5.

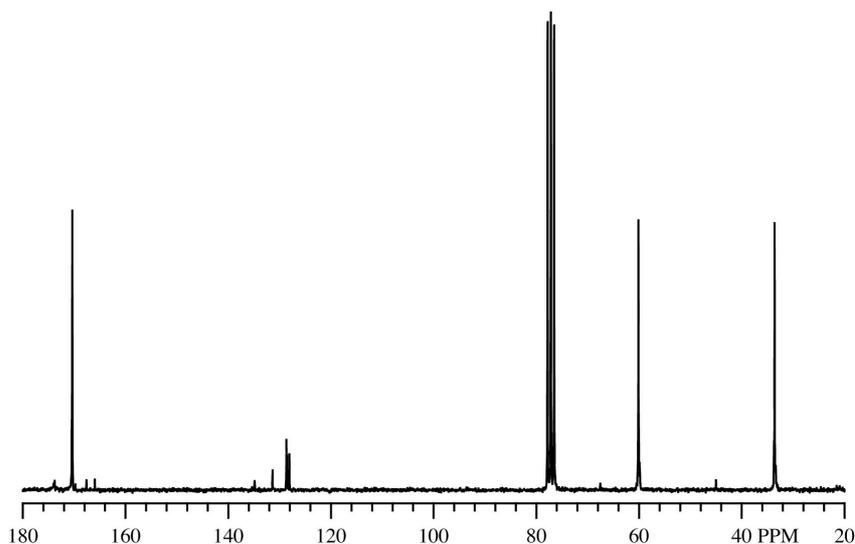


Figura 3.42. Spettro ^{13}C -NMR del poli[β -propiolattone-co-(*R,S*)-4-benzilossicarbo- nil-3,3-dimetil-2-ossetanone] 95:5.

FT-IR (film): 3063 e 3035 (ν CH aromatici), 2962–2877 (ν CH alifatici), 1747 (ν C=O estere), 1611, 1588, e 1499 (ν C=C), 1466 (δ CH₂), 1390 (δ CH₂), 1262–1058 (ν C–O–C), 747 e 701 cm⁻¹ (δ CH fenile).

^1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,2(CH₃C), 2,6 (CH₂C=O PL), 4,3 (CH₂O PL), 5,2 (CH₂Ph), 5,3 (CHO), e 7,3 ppm (Ph-H).

^{13}C -NMR (acetone-d₆, 200 MHz): 2,33 (CH₃CH₂), 18,05 (CH₃-C), 19,2–20,9 (CH₃-C), 44,24 (CH₂CH₂O), 64,26 e 64,31 (C–C=O), 66,11 e 66,24 (CH₂O), 127,68 (CH fenil), 134,66 (C quaternario fenile), 166,44 (C=O estere catena principale), 171,89 (C=O benzil estere) e 172,03 ppm (C=O butil estere).

3.4. IDROGENOLISI DEI POLIESTERI

3.4.1. Idrogenolisi del poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]

In un pallone a tre colli da 100 mL, munito di agitatore magnetico e refrigerante a bolle, sono stati introdotti, in atmosfera di azoto anidro, 390 mg (1.66 mmoli) di poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone], 28 mL di acetone anidro e 78 mg di Pd/C al 20%. L'atmosfera di azoto è stata sostituita con idrogeno e la miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 12 ore al riparo dalla luce. Dopo rimozione del catalizzatore per filtrazione e successiva evaporazione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 233 mg (resa 97%) di un solido bianco amorfo, che è stato caratterizzato mediante spettroscopia IR, $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ (Figure 3.43–3.45).

FT-IR (film): 3700–2300 (ν COOH), 3000–2850 (ν CH alifatici), 2616 (0,1), 1740 (ν C=O), 1469 (δ CH₂), 1391 e 1376 (δ CH₂) e 1254–1052 cm⁻¹ (ν C–O–C).

$^1\text{H-NMR}$ (acetone-d₆, 200 MHz): 1,3–1,4 (CH₃), 5,35 (CH) e 5–6 ppm (OH).

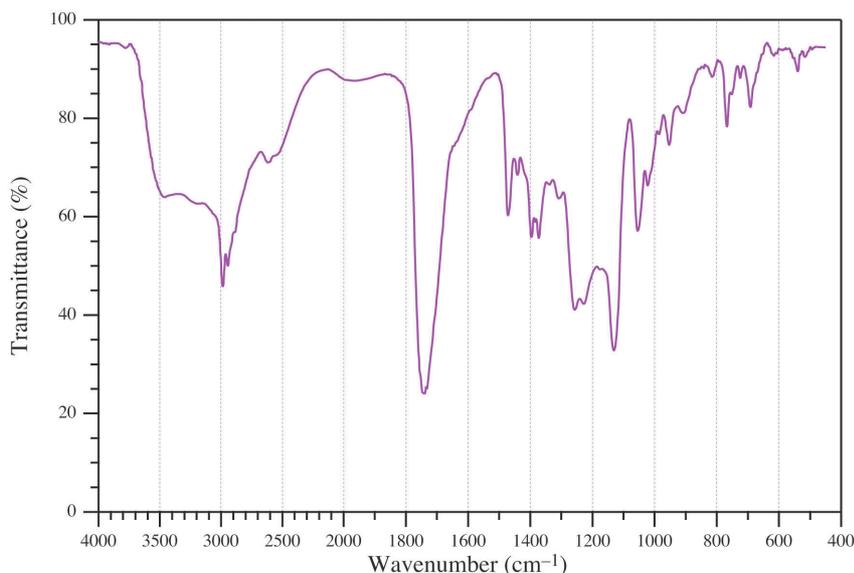


Figura 3.43. Spettro FT-IR del poli[acido (R,S)-3,3-dimetilmalico].

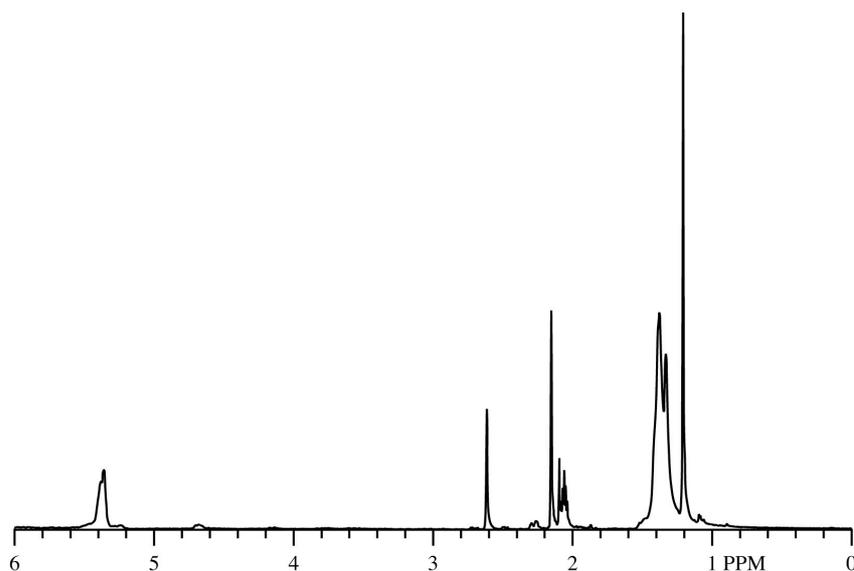


Figura 3.44. Spettro ^1H -NMR del poli[acido (R,S)-3,3-dimetilmalico].

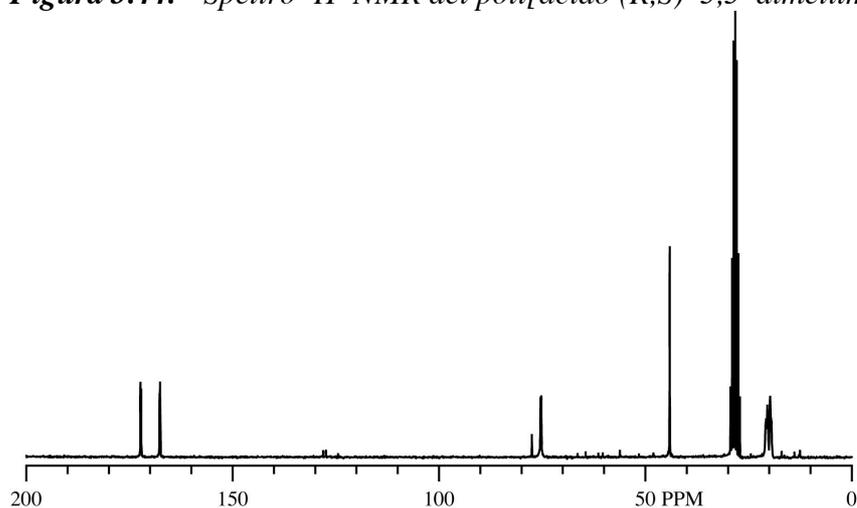


Figura 3.45. Spettro ^{13}C -NMR del poli[acido (R,S)-3,3-dimetilmalico].

3.4.2. Idrogenolisi del poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]

In un pallone a tre colli da 25 mL munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle ed imbuto gocciolatore, sono stati introdotti, in atmosfera di azoto anidro, 310 mg (1,63 mmoli) di poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone], 47 mg (40,7 μmoli) di palladio tetrakis(trifenilfosfina) e 21 mg (81,1 μmoli) di trifenilfosfina in 6 mL di diclorometano. Dopo raffreddamento a 0–5 °C è stata gocciolata una soluzione di 143 μL (0,122 g, 1,71 μmoli) di pirrolidina in 1 mL di diclorometano; la soluzione è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti quindi sono stati aggiunti 50 mL di acetato di etile e 50 mL

soluzione acquosa di NaHCO_3 al 15%. Le fasi acquose riunite sono state acidificate a pH 2 con HCl al 5% ed il precipitato formatosi è stato filtrato, sciolto in acetone e coagulato in diclorometano. Sono stati ottenuti 186 mg (resa 77%) di un solido bianco amorfo che è stato caratterizzato mediante spettroscopia IR e $^1\text{H-NMR}$.

3.5. CARATTERIZZAZIONE DEI MATERIALI

3.5.1. Cromatografia su Strato Sottile

Le analisi di cromatografia su strato sottile (TLC) sono state effettuate su lastre Silica gel 60 F254 (Merck) utilizzando una luce di Wood (254 nm) o colorazione con iodio per la rivelazione.

3.5.2. Cromatografia su Colonna

Le cromatografie di adsorbimento sono state effettuate su colonne riempite con Silice 60 (230–400 mesh, Merck). Sono stati utilizzati 70 g di silice per grammo di prodotto da eluire ed un flusso di eluizione di 7–8 mL/min.

3.5.3. Spettroscopia di Assorbimento Infrarosso

Gli spettri di assorbimento infrarosso in trasformata di Fourier (FT–IR) sono stati registrati con uno spettrofotometro FT–IR 410 Jasco su film liquidi o su film ottenuti per lenta evaporazione del solvente a temperatura ambiente, depositati su pastiglie di KBr.

3.5.4. Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare (NMR) sono stati registrati a temperatura ambiente su soluzioni dei campioni al 5–10% in solventi perdeuterati utilizzando uno spettrofotometro Varian Gemini 200. Gli spettri ^1H –NMR sono stati registrati a 200 Mhz utilizzando le seguenti condizioni sperimentali: larghezza di spettrale 3 KHz, impulso 30° , tempo di acquisizione 2 s, 1–16 transienti. Gli spettri ^{13}C –NMR sono stati registrati a 50,3 MHz in condizione di totale disaccoppiamento dal protone, utilizzando le seguenti condizioni sperimentali: larghezza spettrale 13,5 KHz, impulso 60 – 70° , tempo di acquisizione 0.8 s, delay 1 s, 16000–100000 transienti. I valori di “chemical shift” sono stati riportati in δ (ppm) e si riferiscono al tetrametilsilano quale standard interno. La molteplicità dei segnali è indicata con: s (singoletto), bs (singoletto slargato), d (doppio), dd (doppio doppietto), t (tripletto), m (multipletto).

3.5.5. Analisi Calorimetriche

Le analisi termiche dei materiali polimerici sono state effettuate con uno strumento Mettler TC11 TA/DSC–30. Le analisi di calorimetria differenziale a scansione (DSC)

sono state condotte in atmosfera inerte di azoto (flusso 80 mL/min) su campioni di peso variabile tra 5 e 20 mg; per la taratura sono stati utilizzati campioni standard di indio, stagno e zinco.

Le analisi termogravimetriche (TGA) sono state effettuate con una termobilancia Mettler TG50 in atmosfera inerte di azoto (flusso 5–10 mL/min) su campioni di peso compreso tra 5 e 20 mg in crogioli d'allumina da 70 μ l.

3.5.6. Cromatografia di Esclusione Dimensionale

Le analisi cromatografiche di esclusione dimensionale (SEC) sono state effettuate a temperatura ambiente in cloroformio (flusso 1 mL/min) utilizzando un cromatografo HPLC Jasco PU 1580 munito di due colonne PL Mixed D (300 x 7,5 mm) a base di stirene e divinilbenzene (5 mm) connesse in serie, di un rivelatore UV Perkin Elmer LC-75 e di un rivelatore ad indice di rifrazione Jasco 830 RI.

4. RISULTATI E DISCUSSIONE

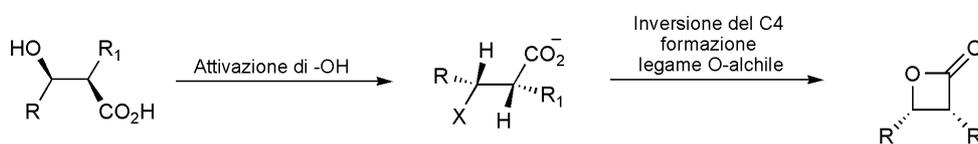
4.1. SINTESI DI β -LATTONI

Sebbene in letteratura siano riportati numerosi metodi per la preparazione di β -lattoni, questi possono essere raggruppati nelle seguenti categorie:

- lattonizzazione per formazione del legame ossigeno–alchile;
- lattonizzazione per formazione del legame ossigeno–acile;
- cicloaddizione [2+2].

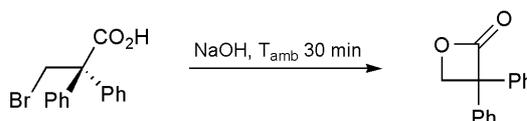
4.1.1. Lattonizzazione per formazione del legame ossigeno–alchile

Gli acidi carbossilici sostituiti in posizione β con un buon gruppo uscente subiscono sostituzione intramolecolare portando alla formazione dell'anello β -lattonico (*Schema 4.1*). La lattonizzazione avviene generalmente con inversione di configurazione dell'atomo di carbonio legato al gruppo uscente.



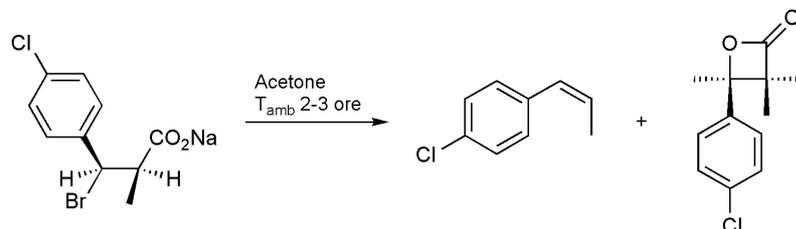
Schema 4.1. Meccanismo di lattonizzazione per formazione del legame O-alchile.

La preparazione di β -lattoni può essere effettuata a partire da sali di acidi β -alocarbossilici. La reazione è usualmente condotta in mezzo acquoso; prevede la formazione *in situ* del sale a partire dal rispettivo acido, per aggiunta di una base di media forza e quindi la sua ciclizzazione a temperatura ambiente. Un esempio di tale reazione è rappresentato dalla ciclizzazione del sale sodico dell'acido 3-bromo-2,2-difenilpropanoico (*Schema 4.2*) che procede con una resa del 65%.¹⁰⁴



Schema 4.2. Lattonizzazione del sale dell'acido 3-bromo-2,2-difenilpropanoico.

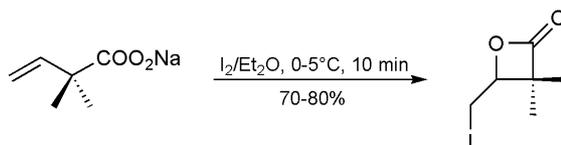
La sintesi di β -lattoni a partire dai sali degli acidi β -alocarbossilici è spesso accompagnata dalla produzione di olefine, come ad esempio nel caso del sale sodico dell'acido 3-bromo-3-(4-clorofenil)propanoico (Schema 4.3).¹⁰⁵



Schema 4.3. Lattonizzazione del sale sodico acido 3-bromo-3-(4-clorofenil)propanoico.

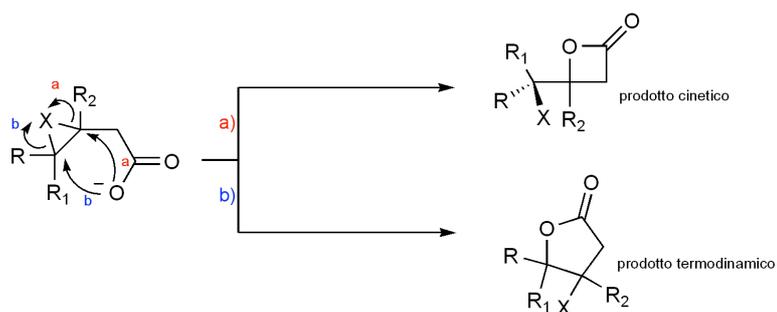
Non è ancora chiaro se la formazione di olefine sia dovuta ad una retroaddizione [2+2] alla decarbossilazione del prodotto finale o alla eliminazione diretta di anidride carbonica e di acido bromidrico dai bromoacidi di partenza (“Frammentazione di Grob”).¹⁰⁵

Con la comparsa di nuovi metodi preparativi, in particolare della ciclizzazione di β -idrossiacidi, l'impiego di sali di acidi β -alocarbossilici per la sintesi di β -lattoni è stato praticamente abbandonato. La reazione di α -lattonizzazione di acidi β,γ -insaturi (Schema 4.4) può portare alla formazione di β -lattoni in alternativa o contemporaneamente a γ -lattoni.¹⁰⁶



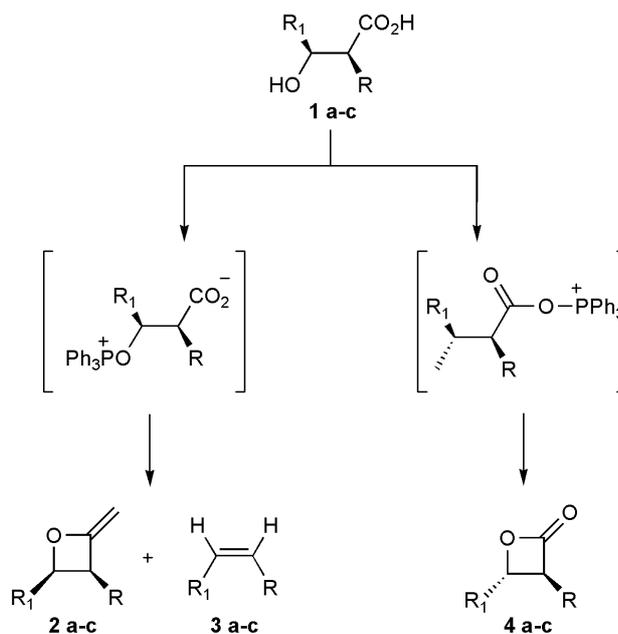
Schema 4.4. Esempio di α -lattonizzazione di un acido β,γ -insaturo.

I γ - α - β -lattoni sono i prodotti cinetici della α -lattonizzazione e possono essere ottenuti come prodotto principale in dipendenza dalle condizioni di reazione. Il meccanismo (Schema 4.5) coinvolge la formazione di uno ione alonio elettrofilo intermedio che subisce l'attacco intramolecolare del gruppo carbossilico portando al β -lattone o al γ -lattone.¹⁰⁷



Schema 4.5. Meccanismo di α -lattonizzazione di acidi β,γ -insaturi.

La lattonizzazione di β -idrossiacidi procede attraverso la formazione del legame ossigeno-acile coinvolgendo l'attivazione del gruppo carbonilico (CGA, “*Carbonyl Group Attivation*”). Quando la reazione è condotta nelle condizioni previste da Mitsunobu,^{108,109} il processo di CGA compete con quello di attivazione della funzionalità ossidrilica (HGA, “*Hydroxy Group Activation*”), che porta alla formazione del legame ossigeno-alchile. Ad esempio partendo da *trans*- β -idrossiacidi, a seconda della massa dei gruppi R e R', possono essere ottenuti i prodotti derivanti dal processo di HGA (cis- β -lattone e olefine risultanti dalla frammentazione di Grob) o da quello di CGA (trans- β -lattone). In particolare all'aumentare dell'ingombro sterico dei sostituenti prevale l'attivazione della funzionalità carbossilica e quindi il processo di CGA (Schema 4.6).¹⁰⁸



Schema 4.6. Sintesi di β -lattoni da β -idrossiacidi.

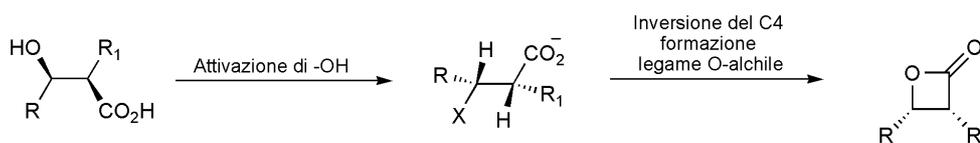
In particolare, l'attivazione della funzionalità carbossilica e quindi il processo di CGA prevalgono all'aumentare dell'ingombro sterico dei sostituenti (*Tabella 4.1*).

Tabella 4.1 Dipendenza della stereochimica della reazione di ciclizzazione di β -idrossiacidi dall'ingombro sterico dei sostituenti R e R'.

1-4	R	R'	Resa %			
			globale	2	3	4
a	Ph	Et	82	17	83	0
b	<i>t</i> -Bu	Et	90	44	12	44
c	<i>t</i> -Bu	Ph	92	0	0	100

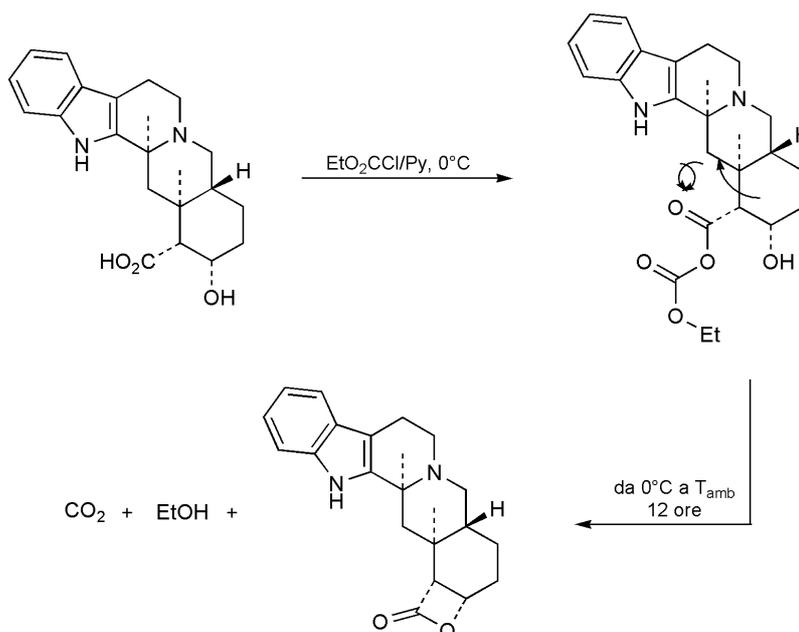
4.1.2. Lattonizzazione per formazione del legame ossigeno-acile

Gli acidi β -idrossicarbossilici e i loro derivati, quali esteri e complessi di metalli di transizione, sono i substrati più comunemente utilizzati per la sintesi di β -lattoni attraverso la formazione del legame ossigeno-acile. Il metodo prevede l'attivazione della funzionalità carbossilica (CGA) e quindi l'attacco intramolecolare da parte dell'ossigeno del gruppo ossidrilico al carbonile attivato, che porta alla formazione dell'anello β -lattone (*Schema 4.7*).



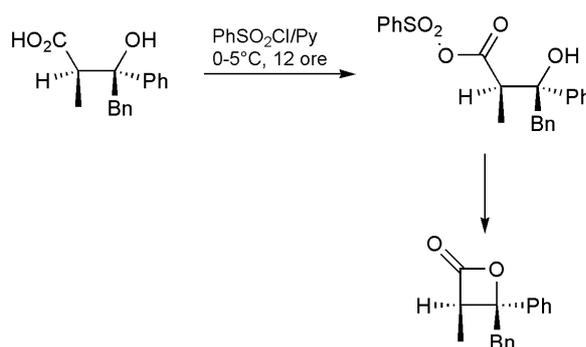
Schema 4.7. Meccanismo di lattonizzazione per formazione del legame O-acile.

Uno dei primi esempi è la reazione di ciclizzazione dell'acido yoimbico promossa dall'etil cloroformiato in piridina, che procede attraverso la formazione di un'anidride mista intermedia.¹¹⁰ L'attacco del gruppo ossidrilico al carbonile dell'anidride conduce alla formazione del β -lattone favorendo la contemporanea eliminazione di anidride carbonica ed etanolo (*Schema 4.8*). Il β -lattone prodotto mostra ritenzione di configurazione dell'atomo di carbonio C₄.



Schema 4.8. Sintesi del β -lattone dell'acido yoimbico.

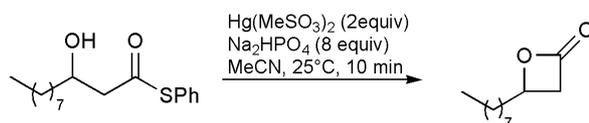
Il sistema benzensolfonilcloruro/piridina permette di ottenere β -lattoni a partire da β -idrossiacidi con elevate rese grazie alla maggiore nucleofilia impartita alla funzionalità carbossilica.⁹⁹ Anche in questo caso la reazione procede con un meccanismo che coinvolge la formazione di un'anidride mista. Ad esempio, il *trans*-3-metil-4-benzil-4-fenil-2-ossetanone è stato ottenuto con questa procedura con una resa del 93% (Schema 4.9).⁹⁹



Schema 4.9. Sintesi del *trans*-3-metil-4-benzil-4-fenil-2-ossetanone.

Risultati egualmente buoni sono stati ottenuti anche con altri agenti ciclizzanti quali le coppie cloruro di tosilile/piridina,¹¹¹ 4-bromobenzensolfonil cloruro/piridina e metansolfonil cloruro/ Na_2CO_3 /diclorometano.^{112,113}

È possibile ottenere β -lattoni a partire da derivati di β -idrossiacidi attraverso l'impiego di reagenti che sfruttano la reattività di particolari complessi di metalli di transizione. Un esempio tipico è rappresentato dall'addizione di enolati di tioesteri a composti carbonilici (Schema 4.10), che procede attraverso la ciclizzazione spontanea dei risultanti alcolati intermedi.¹¹⁴

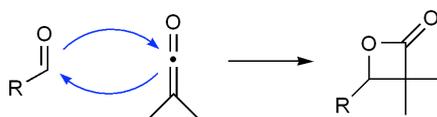


Schema 4.10. Sintesi di β -lattoni mediante ciclizzazione di tioesteri.

4.1.3. Sintesi di β -lattoni mediante cicloaddizione [2+2]

La sintesi di β -lattoni che sfrutta la reazione di cheteni con composti carbonilici è stata impiegata raramente, principalmente per le difficoltà legate alla produzione di cheteni stabili. Gli esempi noti di cicloaddizioni [2+2] prevedono la formazione *in situ* di cheteni in condizioni di reazione blande, a partire da cloruri acilici mediante eliminazione di acido cloridrico per trattamento con ammine terziarie oppure,¹¹⁵ per eliminazione riduttiva con zinco di cloruri α -aloacilici.¹¹⁶

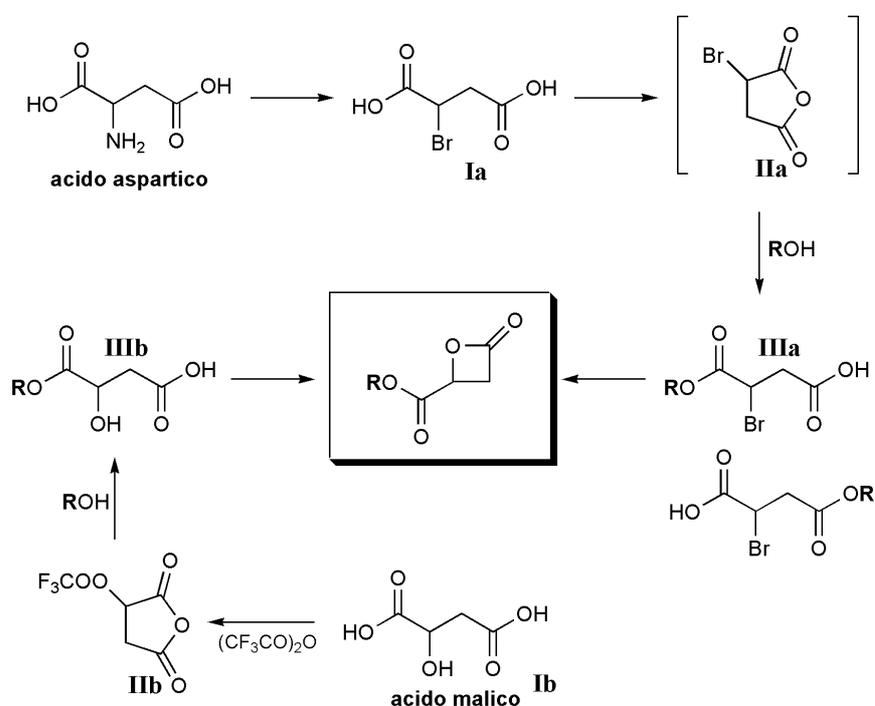
La cicloaddizione [2+2] porta in genere ad una miscela di 2-ossetanoni *cis* e *trans*-3,4-disostituiti con prevalenza dell'isomero *cis*. La predominanza dell'isomero *cis* ha condotto all'ipotesi di un meccanismo concertato (Schema 4.11), in quanto un ipotetico processo in più stadi avrebbe condotto all'isomero *trans*, prodotto stericamente favorito.¹¹⁷ È stata inoltre studiata l'influenza della natura dei sostituenti dei reagenti sulla resa della reazione. È stato osservato che la resa in β -lattone cresce all'aumentare del carattere elettron-attrattore del sostituente del composto carbonilico, indicando che il chetene si comporta da nucleofilo e quindi che il livello elettronico occupato più alto (HOMO) del chetene interreagisce con il livello elettronico non occupato più basso (LUMO) del composto carbonilico.¹¹⁸



Schema 4.11. Meccanismo concertato della cicloaddizione [2+2].

4.2. SINTESI DI MALOLATTONI

Un'efficiente tecnica per la preparazione di β -malolattoni prevede l'impiego di acidi carbossilici β -sostituiti come composti di partenza. La presenza di un buon gruppo uscente in posizione β favorisce la sostituzione intramolecolare S_N2 del substrato di partenza portando alla formazione dell'anello β -lattone. Nei laboratori in cui è stato svolto il presente lavoro di tesi sono stati utilizzati come precursori sintetici di β -lattone acido aspartico e acido malico.¹¹



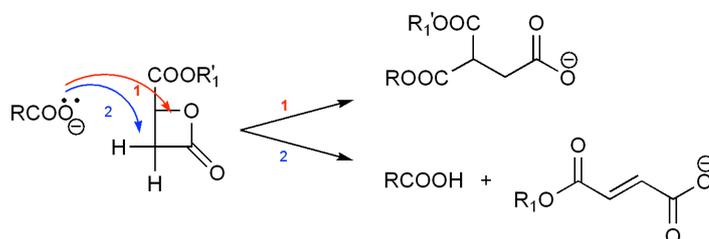
Schema 4.12. Sintesi di β -malolattoni a partire da acido aspartico e da acido malico.

A partire dall'acido aspartico (Schema 4.12), si ottiene il precursore del β -lattone, un monoestere dell'acido 2-bromosuccinico, che viene sintetizzato in due stadi: il gruppo amminico dell'acido aspartico viene sostituito da un atomo di bromo (Ia), seguito dalla reazione di uno dei due gruppi carbossilici dell'acido 2-bromosuccinico, attivato in forma anidridica (IIa), con il gruppo ossidrilico di un composto alcolico. A causa della scarsa selettività chimica della reazione di apertura dell'anello anidridico, il secondo stadio sintetico fornisce entrambi gli emiesteri isomeri (IIIa) dell'acido 2-bromosuccinico, sebbene in differenti proporzioni relative. La successiva reazione di ciclizzazione

intramolecolare, effettuata in condizione di trasferimento di fase a pH 7,2, fornisce l'estere del β -malolattone. È tuttavia da notare che soltanto uno dei due monoesteri isomeri, l'alchil 2-bromosuccinato, può effettivamente partecipare alla reazione S_N2 .

Partendo dall'acido malico (*Schema 4.12*), il precursore del lattone è un monoestere dell'acido malico ottenuto mediante una sequenza di reazioni simile a quella già incontrata per l'acido 2-bromosuccinico. In questo caso, nella reazione di apertura dell'anidride, il maggiore effetto induttivo del gruppo β -trifluoroacetico dà luogo in maniera regiospecifica all'isomero monoestereo ciclizzabile. La reazione di sostituzione interna successiva procede con un meccanismo di tipo Mitsunobu che comprende l'attivazione specifica del gruppo ossidrilico ("HGA") nel monoestere malico.

Sebbene gli alchil β -malolattoni possano essere sintetizzati con relativa facilità e con buone rese impiegando le vie sintetiche indicate, il peso molecolare dei poliesteri ottenuti mediante polimerizzazione per apertura di anello (ROP) risultano di un ordine di grandezza inferiori rispetto a quelli prevedibili per un processo di polimerizzazione anionica vivente sulla base del rapporto molare monomero/iniziatore. Tipicamente, questo risultato è dovuto all'intervento di processi di trasferimento di catena che interrompono la catena cinetica di crescita delle macromolecole. Esperimenti di polimerizzazione condotti in condizioni sperimentali diverse hanno evidenziato una deviazione dal comportamento cinetico ideale dopo circa il 40% di conversione del monomero. È stato inoltre osservato che il meccanismo di trasferimento di catena attivo implica l'estrazione di un idrogeno in posizione α al carbonile lattionico da parte del carbossilato terminale della catena in crescita, con formazione di un anione fortemente coniugato stabile (*Schema 4.14*).¹⁰³



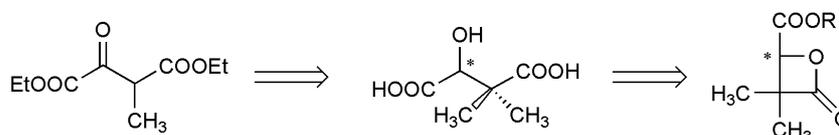
Schema 4.13. Principale meccanismo di trasferimento di catena.

L'incidenza di questa reazione collaterale, che influenza la polimerizzazione dei β -lattoni, dipende sia dalla natura che dalla localizzazione dei gruppi sostituenti nella

molecola. Allo scopo di ottenere poliesteri con pesi molecolari più elevati e vicini ai valori teorici, è stato proposto l'impiego di β -malolattoni doppiamente sostituiti in posizione α e quindi privi di idrogeni acidi capaci di innescare reazioni di trasferimento di catena. In particolare nel presente lavoro di tesi l'attenzione è stata rivolta alla sintesi di α,α' -dimetil- β -malolattoni.

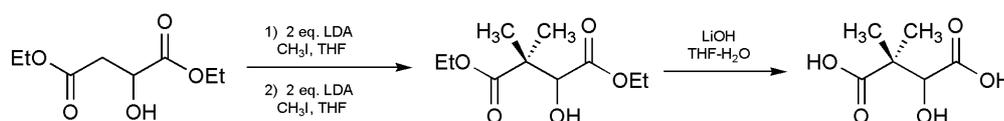
4.2.1. Sintesi di α,α' -Dimetil- β -malolattoni

L'acido malico risulta essere, in base a dati di letteratura, un intermedio chiave per la sintesi di β -malolattoni. Conseguentemente, l'acido 3,3-dimetilmalico è stato scelto come precursore sintetico di α,α' -dimetil- β -malolattoni (*Schema 4.14*). Tuttavia, l'acido 3,3-dimetilmalico non è disponibile a livello commerciale, per cui è stato necessario ricercare in letteratura le possibili vie sintetiche. I substrati di partenza apparsi più convenienti sono il dietil (R,S)-2-idrossi-1,4-dicarbossibutanoato ed il dietil (R,S)-2-osso-3-metil-1,4-dicarbossibutanoato.



Schema 4.14. Retrosintesi di α,α',β -lattoni trisostituiti.

La conversione dell'estere di etilico dell'acido (R,S)-malico ad acido 3,3-dimetilmalico avviene per doppia metilazione del C_3 ripetendo una procedura di letteratura,¹¹⁹ che prevede l'impiego di due equivalenti di litio diisopropilammide (LDA) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ per la formazione dell'anione enolato e di iodometano come agente alchilante in soluzione di tetraidrofurano, seguita da rimozione dei residui esterei mediante idrolisi basica (*Schema 4.15*).



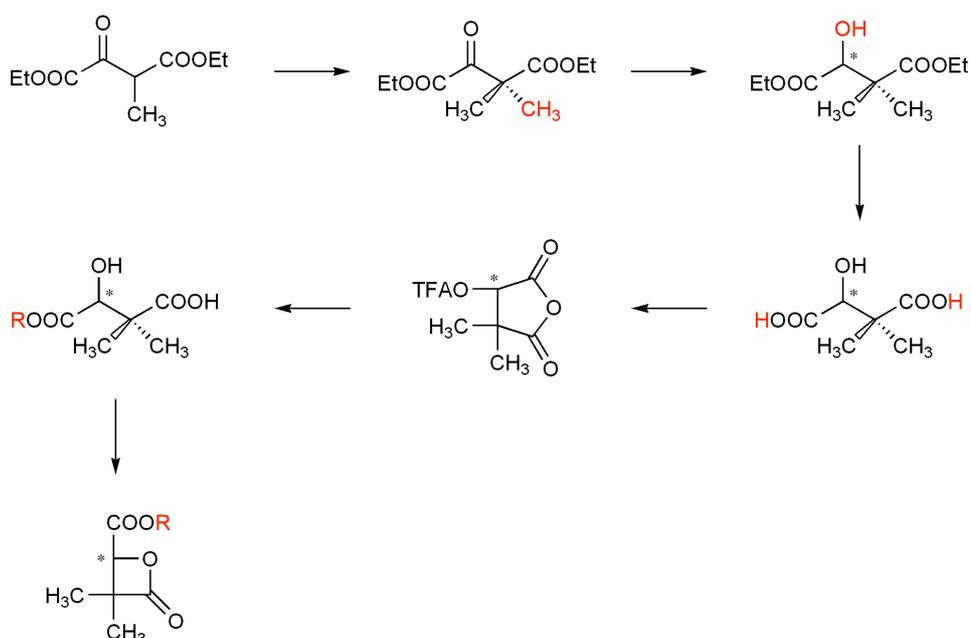
Schema 4.15. Sintesi dell'acido 3,3-dimetilmalico a partire da dietil malato.

Anche la conversione del dietil ossalpropionato racemo ad acido (R,S)-3,3-dimetilmalico necessita di tre passaggi sintetici.¹²⁰ Il substrato di partenza viene alchilato in C₃ utilizzando *t*-butossido di potassio come base e iodometano come agente metilante, in toluene anidro a temperatura ambiente in presenza di etere 18-corona-6 come catalizzatore di trasferimento di fase. La reazione è relativamente veloce a causa dell'acidità del protone legato a un atomo di carbonio a ponte tra una funzionalità esterea ed una carbonilica. L'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico viene ottenuto per riduzione selettiva della funzionalità chetonica con NaBH₄ e successiva saponificazione dei gruppi esteri.

Le due vie sintetiche portano a rese in acido (R,S)-3,3-dimetilmalico paragonabili, anche se la procedura sperimentale più semplice, nonché il costo inferiore del prodotto di partenza, rendono preferibile il metodo che utilizza il dietil ossalpropionato.

4.2.1.1. Sintesi e caratterizzazione di (R,S)-4-alkilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni

Sulla base delle indicazioni di letteratura riportate, nel presente lavoro di tesi è stato deciso di utilizzare il dietil ossalpropionato come precursore sintetico di (R,S)-4-alkilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni. La procedura sintetica adottata per la sintesi di α,α',β -lattoni trisostituiti è riportata nello *schema 4.16*.



Schema 4.16. Sintesi totale di α,α',β -lattoni trisostituiti.

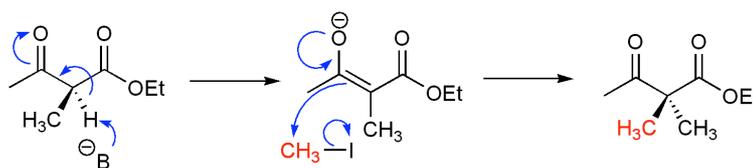
Le sintesi sono state realizzate in sei stadi successivi che prevedono rispettivamente:

- Metilazione in posizione α al carbonile del dietil ossalpropionato.
- Riduzione selettiva del gruppo chetonico del dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato.
- Saponificazione del dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato.
- Condensazione dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico con anidride trifluoroacetica.
- Alcolisi dell'anidride 2-O-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica.
- Ciclizzazione intramolecolare dell'acido (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetil-3-carbossialchilbutanoico.

I singoli stadi sintetici adottati vengono discussi in dettaglio nei paragrafi successivi.

4.2.1.2. Sintesi del dietil 3,3-dimetil-2-chetosuccinato

I composti con gruppi carbonilici in posizione 1,3 hanno proprietà chimiche particolari e danno reazioni che avvengono difficilmente o sono addirittura impraticabili in assenza di questa speciale relazione tra i gruppi funzionali. Gli idrogeni sui carboni interposti tra i gruppi carbonilici sono abbastanza acidi da permettere la conversione quasi completa di β -dichetoni, β -chetoesteri ed esteri malonici nei corrispondenti anioni enolato anche per azione di basi relativamente deboli. A causa della delocalizzazione della carica, gli anioni enolato derivati da composti β -dicarbonilici sono nucleofili meno reattivi rispetto a quelli derivati da composti monocarbonilici. È comunque possibile alchilare questi anioni stabilizzati impiegando alogenuri alchilici primari e secondari in reazioni che procedono con un meccanismo S_N2 (Schema 4.17).

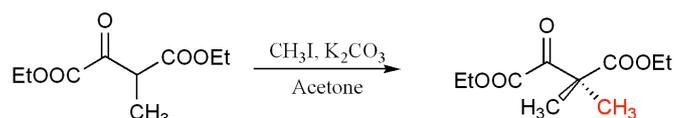


Schema 4.17. Meccanismo di alchilazione di β -chetoesteri.

Nella presente tesi l'interesse è rivolto alla reazione di metilazione del dietil ossalpropionato. L'agente alchilante più comunemente impiegato è lo ioduro di metile, che può essere utilizzato con svariate combinazioni base/solvente. La scelta è stata orientata verso una base che fosse totalmente o almeno parzialmente solubile nel mezzo di reazione in modo da evitare l'impiego di un catalizzatore a trasferimento di fase quale

l'etere 18-corona-6, costoso, tossico e talora difficile da separare dal prodotto di reazione.

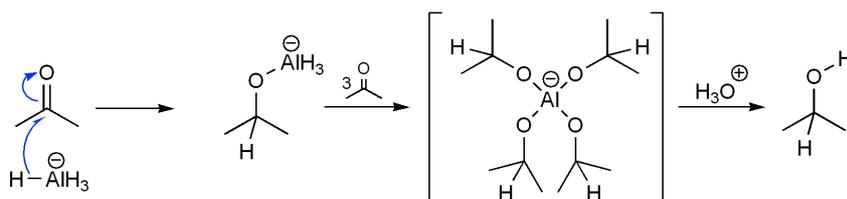
La reazione di metilazione del dietil (R,S)-3-metilmalato è stata condotta in soluzione di acetone impiegando iodometano come agente metilante e carbonato di potassio come base (Schema 4.18). Il prodotto è stato recuperato con resa del 90% e con una purezza del 98% all'analisi glc. La struttura chimica di tale prodotto è stata confermata mediante analisi spettroscopica FT-IR e $^1\text{H-NMR}$.



Schema 4.18. Metilazione del dietil ossalpropionato.

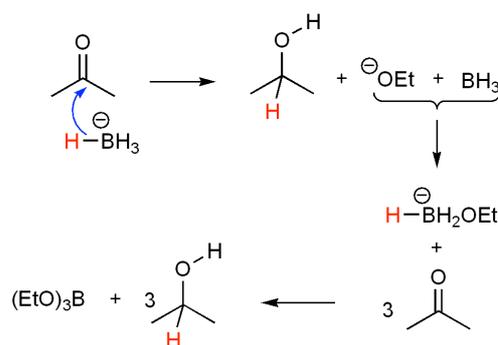
4.2.1.3. Sintesi del (R,S)-dietil-3,3-dimetilmalato

Per la scala preparativa di laboratorio, gli idruri metallici complessi offrono il metodo più conveniente per la riduzione di aldeidi e chetoni agli alcoli corrispondenti. I più importanti tra questi reagenti sono l'idruro di litioalluminio (LiAlH_4) ed il boroidruro di sodio (NaBH_4). Questi reagenti si comportano come sorgenti di ioni idruro, che sono agenti riducenti. Il litioalluminio idruro riduce in modo rapido ed efficiente i gruppi carbonilici di aldeidi, chetoni, acidi e derivati degli acidi, così come numerosi altri gruppi funzionali polari, è molto sensibile all'umidità e viene maneggiato nella maniera migliore in etere, utilizzando le stesse procedure convenzionali usate per i reattivi di Grignard. Come nella sintesi di Grignard, la riduzione di composti carbonilici porta alla formazione di un alcossido intermedio, da cui il prodotto finale desiderato viene liberato per blanda idrolisi. Tutti gli idrogeni legati all'alluminio possono essere utilizzati per la riduzione (Schema 4.19).



Schema 4.19. Meccanismo di riduzione di chetoni ad alcoli con LiAlH_4 .

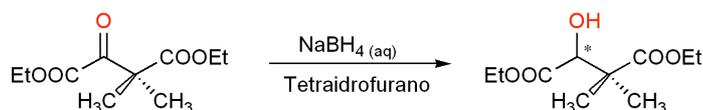
Il boroidruro di sodio è un agente riducente molto più blando, spesso usato in etanolo o in miscele etanolo/acqua. In queste condizioni riduce rapidamente aldeidi e chetoni ma è inerte verso la maggior parte degli altri gruppi funzionali, quali acidi, esteri, ammidi, nitrili e nitro gruppi. Dato che il boroidruro di sodio reagisce con acqua ed alcoli molto più lentamente ma allo stesso modo del litio alluminio idruro, in pratica ne viene usato un piccolo eccesso. Tutti gli idrogeni legati al boro vengono sfruttati per la riduzione. L'eventuale eccesso di boroidruro di sodio e gli esteri borici che si formano come intermedi vengono idrolizzati per riscaldamento in acqua (Schema 4.20).



Schema 4.20. Meccanismo di riduzione della funzionalità carbonilica con NaBH_4 .

La riduzione con NaBH_4 e LiAlH_4 di chetoni asimmetrici a chiralità prevalente porta alla formazione di alcol racemi. Le due facce del gruppo carbonilico non appaiono differenti a questi agenti riducenti achirali e le velocità di formazione dei due alcol enantiomeri sono le stesse.

Nel caso del dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato, caratterizzato dalla presenza di funzionalità sia chetoniche che esteree, risulta necessario l'impiego di sodio boroidruro al fine ottenere una riduzione selettiva del carbonile chetonico ad alcol. La reazione è stata condotta in soluzione di acqua/tetraidrofurano, mantenendo la miscela di reazione sotto agitazione per un'ora alla temperatura di 0–5 °C (Schema 4.21).



Schema 4.21 Riduzione selettiva del carbonile chetonico del dietil (R,S)-3,3-dimetil-2-chetosuccinato.

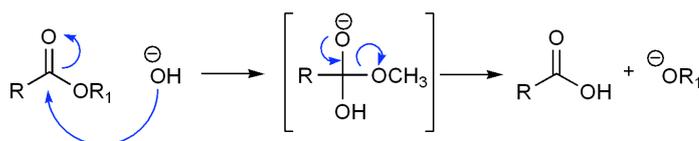
L'analisi gas cromatografica ha mostrato una conversione nel corrispondente alcol maggiore del 99% e la caratterizzazione $^1\text{H-NMR}$ e FT-IR è risultata in pieno accordo con la struttura della molecola. Il dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato è stato recuperato con resa del 60%.

4.2.1.4. Sintesi dell'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico

Tutti i derivati degli acidi carbossilici possono essere convertiti nei corrispondenti acidi carbossilici o ioni carbossilato mediante idrolisi, rispettivamente in condizioni acide o basiche. Nella maggioranza dei casi l'equilibrio è spostato verso la formazione dell'acido carbossilico o del carbossilato a causa della maggiore stabilizzazione per risonanza del prodotto di reazione.

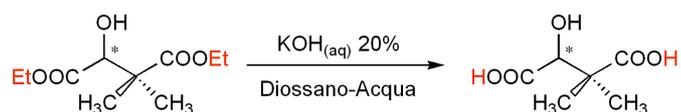
L'idrolisi di funzionalità esteree è comunemente condotta in presenza di una base forte; in queste condizioni la differenza energetica tra l'estere e l'anione carbossilato è così elevata e la velocità della reazione inversa così bassa che questa reazione viene spesso considerata irreversibile. In pratica, viene sempre usato un eccesso di base in quanto l'acido carbossilico risultante dall'idrolisi dell'estere consuma una mole di base per la formazione del sale.

Nei casi più comuni la reazione procede con un meccanismo che prevede l'aggiunta nucleofila dello ione ossidrile al carbonile seguita dalla rottura del legame ossigeno-acile estereo con eliminazione dello ione alcossido (Schema 4.22).



Schema 4.22. Meccanismo proposto per la saponificazione degli esteri carbossilici.

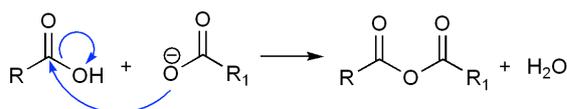
L'idrolisi delle funzionalità esteree del dietil (R,S)-3,3-dimetilmalato (Schema 4.23) è stata condotta mantenendo per 16 ore riflusso una soluzione dell'estere in miscela 1:1 di acqua:diossano, impiegando KOH come base. Il grezzo di reazione è stato eluito su resina a scambio cationico (Amberlyst-15) in forma acida e quindi purificato mediante cristallizzazioni successive da miscela acetonitrile-cloroformio 1:1. L'acido (R,S)-3,3-dimetil-2-idrossibutandioico, ottenuto con resa del 75%, è stato caratterizzato mediante spettroscopia FT-IR ed $^1\text{H-NMR}$.



Schema 4.23. Idrolisi delle funzionalità esteree del dietil (*R,S*)-3,3-dimetilmalato.

4.2.1.5. Sintesi dell'anidride 2-*O*-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica

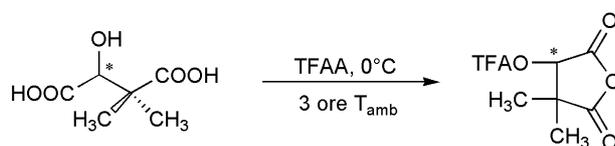
Le anidridi carbossiliche sono generalmente preparate a partire dall'acido carbossilico in presenza di un agente disidratante capace di spostare l'equilibrio della reazione a destra. Tra i più comuni agenti disidratanti figurano l'anidride acetica, l'anidride trifluoroacetica, la dicicloesilcarbodiimide, il metossiacetilene e l'anidride fosforica. Nella pratica è necessario un raffreddamento dei reagenti prima dell'aggiunta dell'agente disidratante a causa dell'esotermia della sua reazione con l'acqua. La reazione procede mediante un processo di sostituzione nucleofila acilica, che prevede la formazione di un intermedio tetraedrico e la successiva eliminazione di una molecola d'acqua sottratta all'equilibrio dall'agente disidratante (*Schema 4.24*).



Schema 4.24. Meccanismo di formazione di anidridi per disidratazione di acidi carbossilici.

L'anidride 3-trifluoroacetilossi-4,4-dimetilmalica è stata ottenuta per aggiunta alla temperatura di 0–5 C di un eccesso di anidride trifluoroacetica (TFAA) all'acido 3,3-dimetilmalico (*Schema 4.25*). L'anidride trifluoroacetica favorisce la condensazione delle due funzionalità carbossiliche dell'acido (*R,S*)-3,3-dimetilmalico e parallelamente esterifica il gruppo ossidrilico.

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ del prodotto grezzo ottenuto dopo tre ore di agitazione a temperatura ambiente e successivo allontanamento dei composti volatili (TFAA in eccesso ed acido trifluoroacetico) ha mostrato la completa assenza del substrato di partenza e pertanto è stato utilizzato direttamente nel successivo stadio di sintesi, senza ulteriori purificazioni.



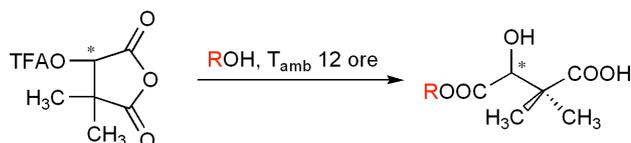
Schema 4.25. Sintesi dell'anidride 2-*O*-trifluoroacetil-3,3-dimetilmalica.

4.2.1.6. Sintesi dell'acido (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetil-3-carbossialchilbutanoico

L'alcolisi delle anidridi carbossiliche avviene con un meccanismo di sostituzione nucleofila acilica. Nel caso di anidridi asimmetriche, la regiochimica dell'attacco dell'alcool, il nucleofilo, ad una delle due funzionalità carboniliche è influenzata da fattori elettronici e/o sterici dovuti alla presenza di sostituenti in posizioni vicinali. Inoltre, la varietà di alcoli utilizzabili risulta essere relativamente limitata vista la scarsa reattività mostrata non solo da alcoli secondari e terziari, ma anche da alcoli primari ad elevato ingombro sterico.

L'alcolisi dell'anidride 3-trifluoroacetilossi-4,4-dimetilmalica è stata condotta per 12 ore a temperatura ambiente impiegando un eccesso di alcol anidro come solvente. Grazie alla forte azione induttiva del gruppo trifluoroacetico da un lato ed all'ingombro sterico del gruppo dimetilico geminale dall'altro, la reazione di apertura dell'anello anidridico ha fornito in maniera regiospecifica il monoestere del gruppo carbossilico in posizione 1 (*Schema 4.26*).

Come reagenti nucleofili sono stati utilizzati l'alcol allilico, l'alcol benzilico e l'alcol *n*-butilico al fine di disporre, dopo ciclizzazione, di 3,3-dimetilmalolattoni recanti sostituenti esterei differenti. Infatti, una volta ottenuto il poliesteri corrispondente, il gruppo allilico può essere modificato chimicamente a dare epossidi, dioli o acidi carbossilici. È inoltre possibile utilizzare la funzionalità allilica per legare alla matrice polimerica oligopeptidi e proteine recanti un gruppo tiolo con una reazione di addizione al doppio legame tipo Michael. Il gruppo butilico è stato usato sia come modello di riferimento che per le sue caratteristiche idrofobe. Il gruppo benzilico può essere facilmente rimosso per idrogenolisi catalitica in condizioni che non coinvolgono i legami esterei nella catena principale del polimero e quindi il suo peso molecolare. I gruppi carbossilici liberi così ottenuti possono essere sfruttati sia per la coniugazione a molecole bioattive che per incrementare l'idrofilia del materiale polimerico. Nelle condizioni adottate, i differenti derivati monoesterei dell'acido 3,3-dimetilmalico sono stati ottenuti con rese comprese tra il 65 ed il 77%.

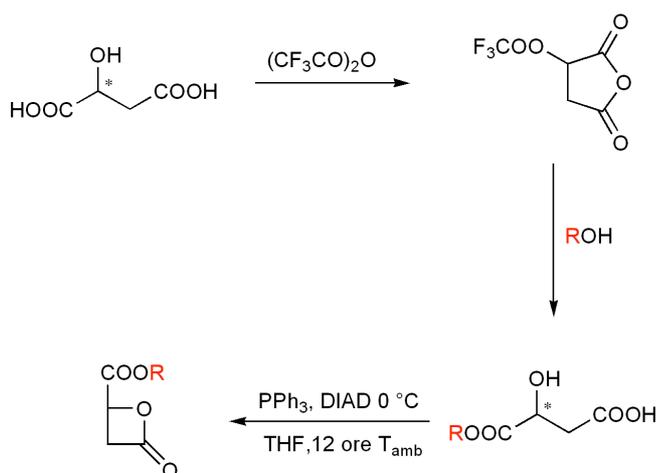


Schema 4.26. Alcolisi dell'anidride 3-trifluoroacetilossi-4,4-dimetilmalica.

4.2.1.7. Sintesi di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone

In letteratura sono riportate due strategie di sintesi per la preparazione di β -lattoni a partire da β -idrossiacidi, basate rispettivamente sull'attivazione della funzionalità ossidrilica o di quella carbossilica.

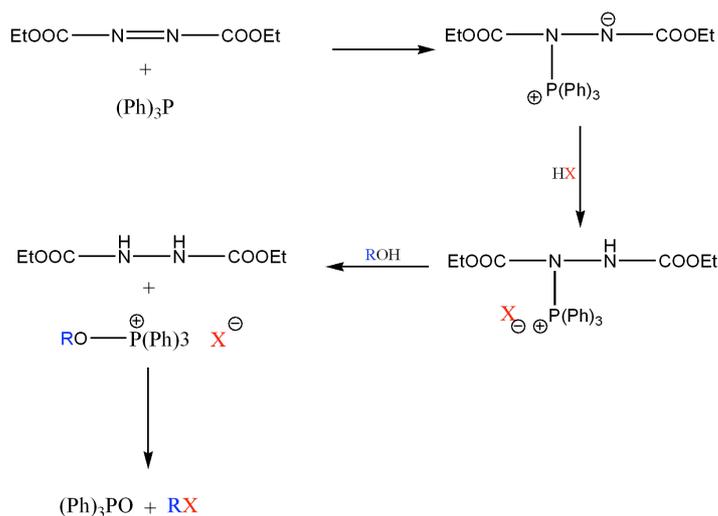
Un esempio di letteratura della strategia sintetica che sfrutta l'attivazione del gruppo ossidrilico di β -idrossiacidi utilizza come materiale di partenza l'acido (S)-malico (Schema 4.27).¹²¹



Schema 4.27. Sintesi di β -lattoni via ciclizzazione tipo Mitsunobu dell'acido (S)-malico.

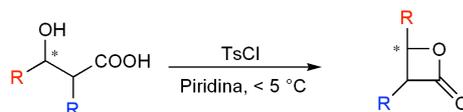
Per azione dell'anidride trifluoroacetica, l'acido (S)-malico viene convertito nella corrispondente anidride; l'alcolisi di questo intermedio porta alla formazione, con alta regioselettività del monoestere malico ciclizzabile. Infine, la formazione dell'(R)-alchilmalolattone procede mediante reazione Mitsunobu in presenza di diisopropilazodicarbossilato (DIAD) e trifenilfosfina (Schema 4.28).

La reazione ha inizio con l'addizione della trifenilfosfina al DIAD a dare un sale quaternario di fosfonio e procede con la formazione di un sale di alcossifosfonio, la specie responsabile dell'attivazione della funzionalità ossidrilica del β -idrossiacido. L'esterificazione avviene per attacco della funzionalità carbossilica del β -idrossiacido al carbonio in β attraverso un meccanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, con conseguente rilascio di trifenilfosfinossido. Il sistema azodicarbossilato/trifenilfosfina può essere classificato come reagente redox visto che al termine della reazione si osserva la conversione di un composto di fosforo(III) (trifenilfosfina) in un composto con fosforo(V) (trifenilfosfinossido) e l'idrogenazione del DIAD.¹²²



Schema 4.28. Meccanismo generale della reazione di Mitsunobu.

Un esempio della strategia sintetica che sfrutta l'attivazione del gruppo carbossilico prevede la reazione di β -idrossiacidi con un eccesso di cloruro di toside in soluzione di piridina alla temperatura di 0–5 °C (Schema 4.29).⁹⁹



Schema 4.29. Sintesi di β -lattoni da β -idrossiacidi con TsCl/Py.

A scopo esplorativo sono state impiegate entrambe le procedure sintetiche sopra descritte per l'ottenimento di (R,S)-4-alcilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni.

I prodotti grezzi della ciclizzazione intramolecolare degli acidi (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetil-3-carbossialchilbutanoico via Mitsunobu, dopo precipitazione dell'ossido di trifetilfosfina e del prodotto di riduzione del DIAD e successiva cromatografia su gel di silice, hanno fornito gli (R,S)-4-alcilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni puri con rese comprese tra il 50 e il 60%. Le caratteristiche spettroscopiche FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ dei lattoni sono risultate in pieno accordo con le strutture proposte. Il prodotto grezzo ottenuto dalla reazione di lattonizzazione dell'acido (R,S)-2-idrossi-3,3-dimetil-3-carbossibenzilbutanoico di benzile via attivazione del gruppo carbossilico, dopo cromatografia su gel di silice, ha fornito il (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone con una resa del solo 15%. È da notare inoltre che anche dopo purificazione cromatografica, il monomero contiene ancora tracce di derivati dell'acido *p*-toluensolfonico.

4.3. SINTESI DI POLI(ESTERI)

4.3.1. Policondensazione ¹²³

Tipicamente, i poliesteri sono ottenuti per policondensazione di idrossiaci o di miscele di dioli con diacidi o loro derivati. Queste reazioni procedono con meccanismo di crescita del polimero a stadi. I monomeri reagendo tra loro con l'eliminazione di coprodotti (tipicamente acqua, acido cloridrico, metanolo) danno luogo alla formazione di prodotti oligomerici. Questi ultimi, contenendo ancora gruppi reattivi terminali, sono in grado di interagire tra loro o con i monomeri: si formano in tal modo prodotti di peso molecolare via via crescente.

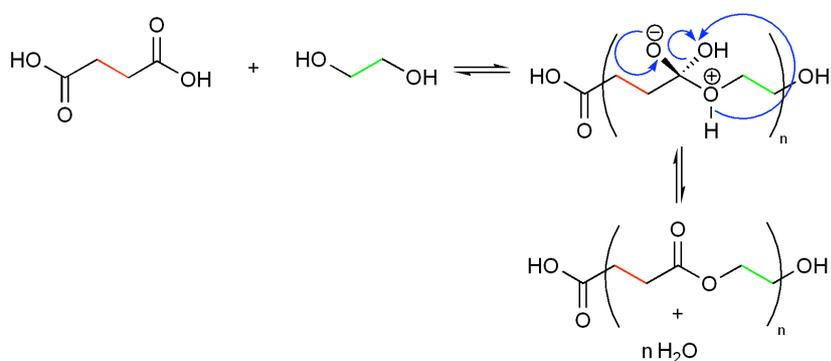
Occorre ricordare che non sempre è possibile ottenere un polimero ad elevato peso molecolare a partire da monomeri bifunzionali, poiché di frequente si verificano situazioni che limitano la crescita delle catene. Questa limitazione può derivare oltre che dalle condizioni di reazione adottate (stechiometria iniziale del sistema, temperatura, catalizzatori, ecc) anche dalla presenza di reazioni secondarie (per es. di degradazione termica), che possono causare la rottura delle catene ed anche la formazione di sostanze monofunzionali o di composti ciclici. La reazione che porta alla formazione di composti ciclici, di norma intramolecolare, è una reazione che compete con quella di formazione del polimero lineare, in relazione a fattori sia cinetici che termodinamici. Composti ciclici inoltre si formano frequentemente per degradazione termica del polimero lineare, per cui molti tra i polimeri ottenuti con processi di polimerizzazione a stadi contengono quantità non trascurabili di oligomeri ciclici.

Uno dei vantaggi delle polimerizzazioni a stadi (e soprattutto delle policondensazioni) rispetto alle polimerizzazioni a catena, è quello di poter utilizzare diversi tipi di processi, che possono venire raggruppati operativamente in quattro categorie:

- polimerizzazioni in massa allo stato fuso;
- polimerizzazioni in massa allo stato solido;
- polimerizzazioni in soluzione;
- polimerizzazioni in sistemi polifasici.

4.3.1.1. Meccanismi di reazione

Dal punto di vista del meccanismo, le reazioni impiegabili in una polimerizzazione a stadi possono essere raggruppate in reazioni coinvolgenti il carbonile, di sostituzione nucleofila, di sostituzione elettrofila e di accoppiamento radicalico. La sintesi di poliesteri avviene principalmente mediante reazioni coinvolgenti funzionalità carboniliche. Il meccanismo di reazione prevede generalmente l'iniziale addizione nucleofila di un composto con idrogeno attivo all'atomo di carbonio (povero di elettroni) del gruppo carbonile del substrato, con formazione di un intermedio instabile, il quale dà luogo al prodotto finale attraverso una reazione di eliminazione, (Schema 4.30).



Schema 4.30. Meccanismo della reazione di policondensazione.

La velocità di queste polimerizzazioni è influenzata da fattori elettronici e sterici dei reagenti, dalla polarità del solvente e dai catalizzatori; tra questi ultimi sono frequentemente utilizzati acidi protici forti o acidi carbossilici: è stato verificato, nel caso della poliesterificazione di acidi dicarbossilici con dioli, che questi catalizzatori favoriscono l'allontanamento di elettroni dall'atomo di carbonio del carbonile tramite coordinazione all'atomo di ossigeno.

Un'altra categoria di catalizzatori di uso frequente è quella dei composti metallici, in particolare metalli alcalini, acetati di metalli alcalino-terrosi, di zinco, di manganese, ossidi o sali di acidi organici di antimonio, germanio, stagno, alcossidi di titanio, composti organometallici; questi catalizzatori, spesso molto attivi, possono agire come acidi di Lewis. Un esempio è costituito dagli alcossidi di titanio, largamente impiegati nella preparazione di poliesteri tramite esterificazione diretta o transesterificazione. In questi casi il meccanismo della catalisi comporta generalmente la formazione iniziale di

un addotto tra l'ossigeno del gruppo carbonilico e l'atomo di titanio; la conseguente diminuzione della densità elettronica sul carbonio carbonilico facilita l'attacco successivo.

Anche catalizzatori di tipo basico sono impiegati di frequente, in particolare per la preparazione di poliuretani, poliarilati e policarbonati: il meccanismo di azione comunemente accettato prevede la formazione di un complesso di coordinazione tra le ammine (basi di Lewis) e l'atomo di carbonio del carbonile, con successivo spostamento ad opera del composto ad idrogeno attivo.

4.3.1.2. Conversione e grado medio numerale di polimerizzazione

Considerando il caso di una polimerizzazione a stadi nella quale i reagenti iniziali siano di tipo A–A e B–B, con A che reagisce solo con B e viceversa, supponendo per semplicità che siano assenti reazioni intramolecolari, se $N_{0,AA}$ e $N_{0,BB}$ sono il numero iniziale di molecole (oppure di moli) dei due monomeri, la composizione iniziale del sistema di reazione può essere individuata dal parametro $r = N_{0,AA}/N_{0,BB}$ (nel caso in cui sia $N_{0,AA} < N_{0,BB}$). La conversione p_A , definita come la frazione di gruppi funzionali di tipo A che hanno reagito, indicando con F_A il numero di gruppi funzionali di tipo A ancora presenti e considerando che ciascuna delle $N_{0,AA}$ molecole di tipo A–A è dotata di due gruppi funzionali, risulta quindi:

$$p_A = \frac{N_{0,AA} - F_A}{2N_{0,AA}} \quad (1a)$$

Analogamente la conversione p_B risulta:

$$p_B = \frac{N_{0,BB} - F_B}{2N_{0,BB}} \quad (1b)$$

Dato che il numero di gruppi funzionali di tipo A reagiti è uguale a quello dei gruppi B reagiti, deve essere:

$$2N_{0,AA} - F_A = 2N_{0,BB} - F_B \quad (2)$$

Da questa relazione, utilizzando le equazioni 1° ed 1b, si ottiene:

$$2N_{0,AA} \cdot p_A = 2N_{0,BB} \cdot p_B \quad (3)$$

ed introducendo il parametro r , si ricava immediatamente:

$$r \cdot p_A = p_B \quad (4)$$

Dall'equazione 4 si osserva che in genere $p_A \neq p_B$, mentre risulta $p_A = p_B = p$ solo nel caso stechiometrico, cioè per $r = 1$.

In assenza di molecole cicliche, è possibile ottenere la seguente espressione per il grado medio numerico di polimerizzazione \bar{x}_n :

$$\bar{x}_n = \frac{N_{0,AA} + N_{0,BB}}{N_{0,AA} + N_{0,BB} - (2N_{0,AA} - F_A)} \quad (5)$$

ricavata considerando che ogni gruppo funzionale A che reagisce porta alla diminuzione di uno del numero totale di molecole. Impiegando l'equazione 1a ed introducendo il parametro r , l'equazione 5 diventa:

$$\bar{x}_n = \frac{1+r}{1+r-2rp_A} \quad (6)$$

L'equazione 6 non ha validità generale dato che può essere applicata solo se i gruppi funzionali scompaiono dal sistema in seguito alla polimerizzazione e non attraverso reazioni di ciclizzazione od altre reazioni secondarie, o addirittura in seguito a processi fisici quali l'evaporazione o la distribuzione tra diverse fasi liquide. Essa risulta invece valida anche in presenza di reazioni di ridistribuzione tra le macromolecole, poiché queste non modificano né il numero complessivo di molecole né quello di gruppi funzionali. Nel caso di proporzioni stechiometriche tra i reagenti ($r = 1$), l'equazione 6 si riduce alla seguente espressione:

$$\bar{x}_n = \frac{1}{1-p} \quad (7)$$

Da tale relazione risulta evidente come, anche in condizioni stechiometriche, sia possibile ottenere polimeri ad alto peso molecolare ($\bar{x}_n > 100$) solo ad elevate conversioni ($p > 0,99$). L'equazione 7 è importante perché valida anche nel caso in cui il sistema iniziale sia costituito da un solo monomero di tipo A–B oppure da un solo monomero di tipo A–A. Dall'equazione 7 si deduce che per p che tende a 1, \bar{x}_n dovrebbe tendere all'infinito; nella realtà, a causa delle reazioni secondarie sempre presenti nel sistema di reazione, non si raggiunge mai conversione 1, inoltre nel sistema è presente un numero finito di molecole, quindi in pratica si osserva sempre un grado di polimerizzazione limite. Se poi risulta $r \neq 1$, anche nell'ipotesi di raggiungere una conversione unitaria, il valore del grado di polimerizzazione medio numerale risulta sempre finito. Infatti, considerando il caso $r < 1$ (cioè con i gruppi funzionali A in difetto) e supponendo $p_A = 1$, il grado di polimerizzazione medio numerale massimo calcolato dall'equazione 6 risulta:

$$\bar{x}_n = \frac{1+r}{1-r} \quad (8)$$

Questa relazione evidenzia che impiegando ad esempio un eccesso del 5% di monomero di tipo B–B, $\bar{x}_{n,\max} = 39$ (Figura 4.1).

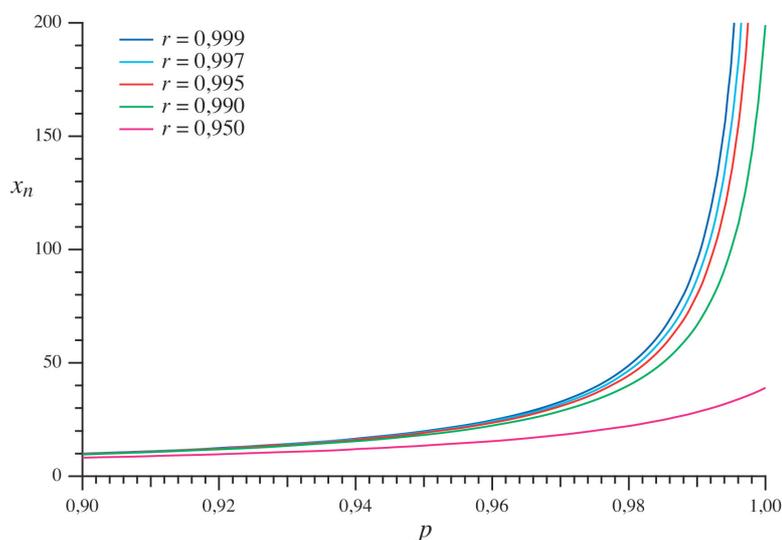


Figura 4.1. Dipendenza di \bar{x}_n dal grado di avanzamento p per diversi valori di composizione della miscela di alimentazione.

4.3.1.3 Cinetica della polimerizzazione a stadi

Una polimerizzazione a stadi procede attraverso un enorme numero di reazioni singole e pertanto lo studio della velocità di reazione dovrebbe prevedere la conoscenza di un gran numero di costanti cinetiche, se la reattività dei gruppi funzionali dipendesse anche dalla massa delle molecole reagenti in quello stadio specifico. Fortunatamente in moltissimi casi si è verificata la validità del principio di eguale reattività dei gruppi funzionali dello stesso tipo; ciò significa che si può considerare la reattività dei gruppi funzionali indipendente sia dalla lunghezza delle catene a cui appartengono, sia dal fatto che l'altro gruppo funzionale appartenente alla stessa molecola abbia reagito o meno. L'ipotesi dell'indipendenza della reattività dalle dimensioni della catena ha avuto conferma sperimentale in moltissimi casi, nei quali la relativa costante cinetica assume valori asintotici non appena la catena cui appartiene il gruppo funzionale è costituita da 3–4 unità monomeriche. Questo risultato si spiega considerando che la reattività dipende dalla frequenza delle collisioni dei gruppi e che un gruppo terminale funzionale ha una mobilità molto maggiore della molecola nel suo complesso, a causa del riarrangiamento che avviene nei segmenti di catena vicini.

È stato verificato sperimentalmente che le poliesterificazioni catalizzate da acidi forti o derivati metallici seguono generalmente una cinetica del primo ordine sia rispetto ai carbossili sia rispetto agli ossidrili, naturalmente a concentrazione costante di catalizzatore. In tal caso si ha:

$$-\frac{d[\text{COOH}]}{dt} = k[\text{COOH}][\text{OH}] \quad (9)$$

Integrando questa espressione ed introducendo parametri come p_A (frazione di gruppi funzionali di tipo A o conversione) ed r (parametro di composizione iniziale del sistema) è possibile ricavare un'espressione del grado di polimerizzazione medio numerale:

$$\bar{x}_n = \bar{x}_{n,\infty} \frac{1 - re^{\{-(1-r)[\text{OH}]_0 kt\}}}{1 + re^{\{-(1-r)[\text{OH}]_0 kt\}}} \quad (10)$$

dove $\bar{x}_{n,\infty} = (1 + r)/(1 - r)$ rappresenta il valore limite del grado di polimerizzazione medio numerale. Se il sistema è stechiometrico ($r = 1$), per integrazione dell'equazione 9 si ottiene:

$$\frac{1}{[\text{OH}]} - \frac{1}{[\text{OH}]_0} = kt \quad (11)$$

Tale espressione può essere scritta in termini di p :

$$\frac{1}{1-p} - 1 = k[\text{OH}]_0 t \quad (12)$$

oppure di \bar{x}_n :

$$\bar{x}_n = 1 + k[\text{OH}]_0 t \quad (13)$$

Graficando \bar{x}_n in funzione di $k[\text{OH}]_0 t$ per diversi valori di r (Figura 4.2) si osserva che dopo un certo tempo, in dipendenza dalla concentrazione totale dei gruppi ossidrilici e dal valore della costante cinetica k , i valori di \bar{x}_n calcolati tramite le equazioni 10 e 13 differiscono in modo sensibile, e tale scostamento è tanto maggiore quanto r è più lontano da 1, cioè quanto più il sistema iniziale si scosta dalle condizioni stechiometriche.

Un analogo effetto del discostamento del sistema dalla stechiometria sulla cinetica di reazione si ha nelle poliesterificazioni non catalizzate (o autocatalizzate) che risultano del secondo ordine rispetto ai gruppi COOH e del primo ordine rispetto a quelli OH, cioè:

$$-\frac{d[\text{COOH}]}{dt} = k[\text{COOH}]^2[\text{OH}] \quad (14)$$

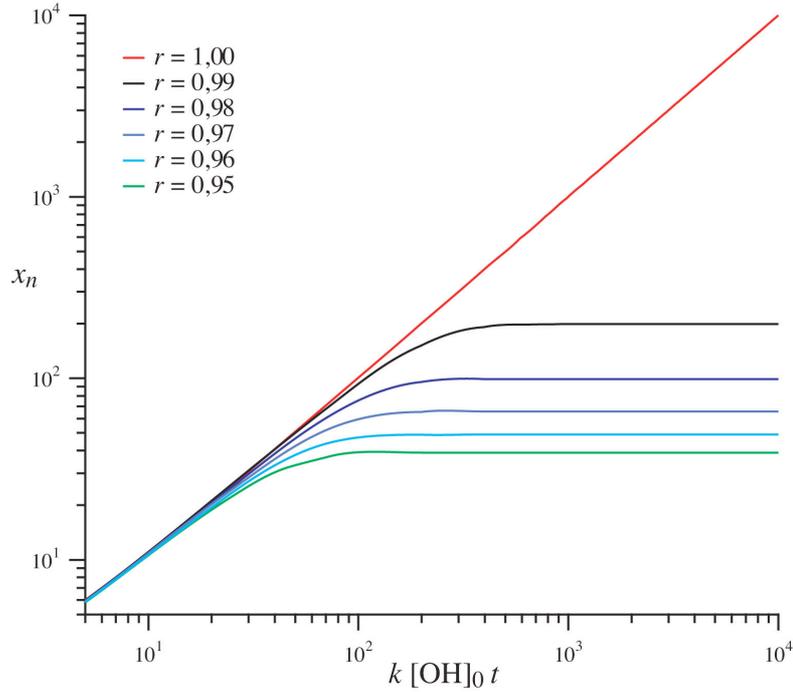


Figura 4.2. Polimerizzazione con catalizzatore esterno (cinetica del secondo ordine): andamento di \bar{x}_n nel tempo per diversi valori di r .

Ricavando come nel caso precedente un'espressione per \bar{x}_n in funzione del tempo e della concentrazione $[\text{OH}]$ nel si ottiene:

$$\frac{1}{(1-r)^2} \left\{ \log \left(\frac{\bar{x}_n^\infty - \bar{x}_n}{r(\bar{x}_n^\infty + \bar{x}_n)} \right) + \frac{(1+r) \cdot (\bar{x}_n - 1)}{r(\bar{x}_n^\infty - \bar{x}_n)} \right\} = k[\text{OH}]_0^2 t \quad (15)$$

Nel caso stechiometrico ($r = 1$), l'equazione 15 diventa:

$$\frac{1}{2} \left(\frac{1}{[\text{OH}]^2} - \frac{1}{[\text{OH}]_0^2} \right) = kt \quad (16)$$

che in termini di p e combinata con l'equazione 7 porta all'equazione 17:

$$\bar{x}_n^2 = 1 + 2k[\text{OH}]_0^2 t \quad (17)$$

che riportata in grafico (*Figura 4.3*) rende evidente il rallentamento della polimerizzazione dovuto alla non stechiometria del sistema, effetto che è più sensibile a tempi lunghi.

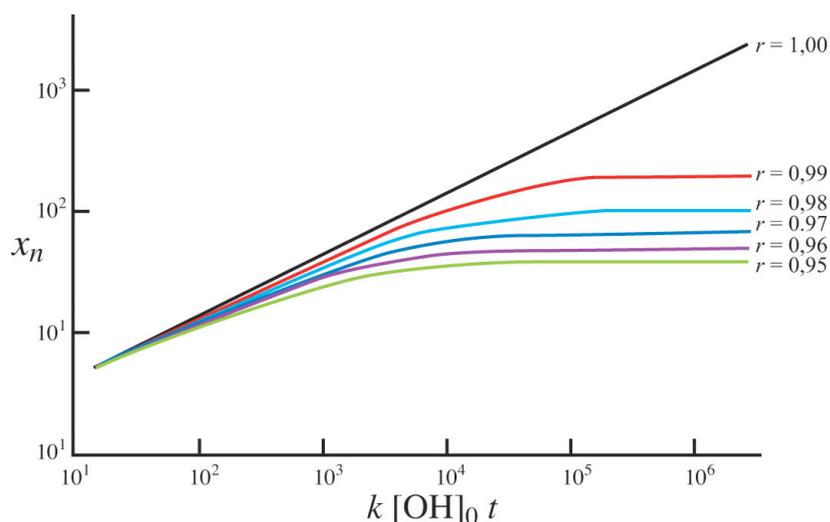


Figura 4.3. *Poliesterificazioni autocatalizzate (cinetica del terzo ordine): variazione temporale di \bar{x}_n per diversi valori di r .*

4.3.2. Polimerizzazione ionica di esteri ciclici

4.3.2.1 Termodinamica delle polimerizzazioni ad apertura d'anello

Per ottenere polimeri ad alto peso molecolare è necessario che lo stadio di propagazione, durante il quale avvengono il maggior numero di addizioni di unità monomeriche, sia caratterizzato da reazioni con valori negativi di energia libera di Gibbs

$$\Delta G_p = \Delta H_p - T\Delta S_p \quad (\text{a})$$

Le caratteristiche termodinamiche del processo di polimerizzazione per apertura d'anello sono influenzate dai seguenti fattori:¹⁰¹

- la tensione angolare caratterizzante la struttura ciclica del monomero;
- la tensione conformazionale (tra idrogeni su carboni adiacenti) e transanulare (ingombro e tensione fra idrogeni sull'anello);
- l'effetto sterico dei gruppi sostituenti laterali.

La tensione angolare, definita come la distorsione dell'angolo di legame dall'orientazione maggiormente favorita, contribuisce ad incrementare l'energia interna di una molecola. La normale ampiezza degli angoli presenti fra i legami di valenza di un carbonio tetraedrico è considerata $109^\circ 28'$,¹²⁴ di conseguenza composti caratterizzati da strutture cicliche a tre o quattro elementi presentano un notevole allontanamento dal suddetto valore e conseguentemente mostrano una maggiore propensione a dare reazione

d'apertura d'anello che portano alla formazione di composti termodinamicamente più stabili.

Contributi minori all'energia interna di una molecola derivano dalla tensione conformazionale e transanulare ma solo nel caso in cui i composti siano caratterizzati da struttura con piccoli anelli.

Osservando i dati termodinamici (Tabella 4.2) calcolati per la polimerizzazione di cicloalcani liquidi a 25°C si deduce che:¹²⁵

- per composti ciclici a tre e quattro elementi il maggior contributo alla variazione di energia libera nella reazione di polimerizzazione (ΔG_{lc}°) è dato dal ΔH_{lc}° ;
- per composti ciclici a cinque, sei e sette elementi i contributi entropici (ΔS_{lc}°) ed entalpici (ΔH_{lc}°) sono paragonabili.

Tabella 4.2. Entalpia, entropia ed energia libera di Gibbs nella polimerizzazione di cicloalcani.

n° carboni nel ciclo	$-\Delta H_{lc}^\circ$ (kcal/mole)	$-\Delta S_{lc}^\circ$ (kcal/mole)	$-\Delta G_{lc}^\circ$ (kcal/mole)
3	27,0	16,5	22,1
4	25,0	13,2	21,2
5	5,2	10,2	2,2
6	-0,7	2,5	-1,4
7	5,1	3,8	3,9
8	8,3	0,8	8,2

Le variazioni di entropia relative al processo di polimerizzazione di composti ciclici non mostrano una dipendenza marcata dalla tensione angolare e possono essere considerate come funzioni della probabilità P della reazione di chiusura dell'anello:¹⁰⁰

$$\Delta S = -b(\ln P) - a$$

dove a e b sono costanti i cui valori dipendono dalla natura del monomero. La probabilità che un composto ciclico, una volta subita apertura d'anello, possa essere soggetto alla reazione inversa risulta maggiore nel caso in cui l'anello sia costituito da un numero basso di elementi. In generale si può affermare che composti caratterizzati da anelli con un elevato numero di elementi mostrano variazioni di entropia più favorevoli per la reazione di apertura d'anello nei confronti di composti con strutture cicliche più piccole.

La presenza di sostituenti ingombranti non favorisce generalmente la reazione di apertura d'anello in quanto la repulsione sterica in molecole cicliche è inferiore a quella in molecole acicliche. Il sostituito, infatti, contribuisce alla diminuzione dei gradi di libertà rotazionali della catena e quindi il contributo entropico all'energia libera di polimerizzazione diminuisce notevolmente.

I legami carbonio–azoto e carbonio–ossigeno hanno lunghezza e ampiezza degli angoli di legame non particolarmente differenti da quelle del legame carbonio–carbonio e quindi le considerazioni fatte su cicloalcani possono considerarsi valide anche nel caso di composti eterociclici come lattami e lattoni.¹²⁶

4.3.2.2 Polimerizzazione anionica

Si definiscono polimerizzazioni anioniche quei processi di poliaddizione nei quali i centri attivi responsabili della propagazione manifestano una reattività nucleofila (proprietà cinetica) derivante dal loro carattere di base di Lewis (proprietà termodinamica). Queste specie possono essere di due tipi:

- ioni, cioè anioni con carica negativa generalmente localizzata su un atomo di carbonio, ossigeno, zolfo o fosforo, in dipendenza del monomero usato. I cationi corrispondenti formano con essi delle coppie ioniche in equilibrio con i rispettivi ioni non accoppiati detti anche “ioni liberi”.
- specie covalenti polarizzate risultanti dall'unione delle forme ioniche e caratterizzate dal fatto che il legame formato da questa ricombinazione mantiene un carattere dipolare.

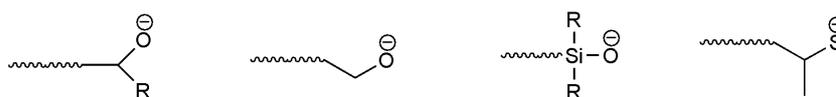
La formazione di questo tipo di centri attivi implica l'uso di monomeri con strutture capaci di sostenere la presenza di una carica negativa o di un forte dipolo, cioè con un comportamento elettrofilo dovuto ad un carattere più o meno acido o con una struttura capace di delocalizzare la carica. Un sistema di polimerizzazione anionica è quindi costituito in generale da un iniziatore nucleofilo (base di Lewis) capace di attivare un monomero a carattere elettrofilo (acido di Lewis) in un solvente non polare (neutro) o debolmente elettrondonatore (basico), dato che un ambiente elettrofilo impedirebbe la formazione dei centri attivi o ne provocherebbe la neutralizzazione. Per le stesse ragioni è indispensabile evitare la presenza di impurezze a carattere acido che costituiscono un veleno a causa della loro capacità di eliminare le specie propaganti presenti in modeste concentrazioni. Visto che nella maggior parte dei sistemi di polimerizzazione anionica le

specie che assicurano la propagazione sono soprattutto le entità dissociate, è indispensabile trovare le condizioni che ne permettano la sopravvivenza, almeno durante un lasso di tempo sufficiente ad assicurare la crescita delle macromolecole. Si tratta quindi di prolungare al massimo la vita di queste entità mediante una stabilizzazione ottimale ottenuta dalla ricerca dei reattivi, solventi ed altri parametri adeguati.

A differenza dei sistemi cationici caratterizzati da centri attivi ionici difficili da dominare a causa della loro reattività troppo pronunciata e aperta a svariati meccanismi, le polimerizzazioni anioniche possono spesso essere controllate facilmente grazie al fatto che le specie propaganti corrispondenti tendono a manifestare un comportamento cinetico più docile.

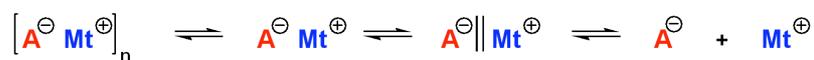
4.3.2.3. Le specie attive

I centri attivi di monomeri eterociclici portano la carica negativa sull'atomo di ossigeno, zolfo o azoto (Schema 4.31).



Schema 4.31. Esempi di specie attive anioniche derivanti da monomeri eterociclici.

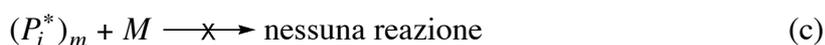
Gli anioni sono accompagnati dai cationi corrispondenti, generalmente derivati da metalli alcalini, meno frequentemente da metalli divalenti. Anione e catione possono formare diversi tipi di entità elettrochimiche in equilibrio tra loro (Schema 4.32).



Schema 4.32. Equilibrio delle entità elettrochimiche formate da anioni e cationi.

Gli equilibri possono spostarsi verso destra o verso sinistra al variare della natura dell'anione, del catione, del solvente, di additivi specifici e in funzione della temperatura, portando alla preponderanza di una specie rispetto alle altre. La differenza tra coppie ioniche "in contatto" (o strette) o "separate" (o allentate) è generalmente dovuta all'inserimento di una molecola di solvente tra l'anione e il catione.

Le differenti forme coesistenti di aggregazione dell'iniziatore mostrano generalmente diverse reattività e costanti di velocità per la reazione di inizio della polimerizzazione. In particolare, se gli stati aggregati dell'iniziatore non sono reattivi, si ha:



dove P_i^* la specie ionica attiva non aggregata, $(P_i^*)_m$ la specie aggregata, m il grado di aggregazione. M la molecola di monomero, k_p la costante della velocità dello stadio di propagazione, K_a la costante di equilibrio di aggregazione. Nel caso in cui dominino le specie aggregate, si ha:

$$K_a = \frac{[(P_i^*)_m]}{[P_i^*]^m} = \frac{[I]_0}{m[P_i^*]^m} \quad (d)$$

e

$$[P_i^*] = ([I]_0/mK_a)^{1/m} \quad (e).$$

Così, la velocità di scomparsa del monomero, data da

$$-\frac{d[M]}{dt} = k_p[M][P_i^*] \quad (f)$$

diventa

$$-\frac{d[M]}{[M]dt} = k_p(mK_a)^{-1/m}[I]_0^{1/m} \quad (g)$$

oppure, dopo integrazione e in coordinate bilogaritmiche,

$$t^{-1} \ln(\ln \frac{[M]_0}{[M]}) = \ln A - \frac{1}{m} \ln[I]_0 \quad (h)$$

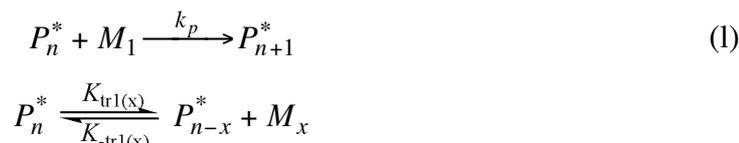
dove $A = k_p(mK_a)^{-1/m}$, $[M]_0$ e $[M]$ indicano la concentrazione iniziale ed istantanea di monomero, $[I]_0$ la concentrazione iniziale di iniziatore e t il tempo di polimerizzazione. Riportando in grafico il primo membro dell'equazione (h) in funzione di $\ln[I]_0$, la pendenza della curva rappresenta il grado di aggregazione.¹²⁷ Questo metodo non permette di determinare direttamente K_a e k_p , ma una volta noto il grado di aggregazione m è possibile ricavarne i valori da:

$$r_p^{1-m} = -m(K_a k_p)^{1-m} + k_p [I]_0 r_p^{-m} \quad (i)$$

dove $r_p = t^{-1} \cdot \ln([M]_0/[M])$, mettendo in grafico r_p^{1-m} in funzione di $[I]_0 r_p^{-m}$.¹²⁷

4.3.2.4 Selettività della polimerizzazione di esteri ciclici

Le reazioni di trasferimento prevalenti nella polimerizzazione di lattoni sono quelle che prevedono la rottura della catena polimerica principale ad opera di specie attive presenti sia sulla stessa catena polimerica (monomolecolari) che su altre macromolecole (bimolecolari). Se consideriamo come prodotti secondari solo oligomeri ciclici derivanti da reazioni di trasferimento monomolecolare, la cui concentrazione è facilmente misurabile,¹²⁷ il processo di polimerizzazione è così schematizzabile:



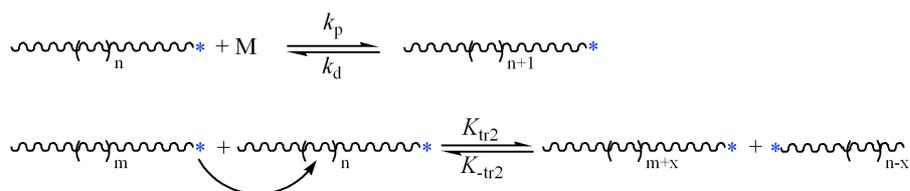
dove P_n^* indica la catena polimerica in accrescimento con $DP_n = n$, M_x il macrociclo con $DP_n = x$ e $k_{tr1}(x)$ la costante di velocità della reazione di trasferimento.

Introducendo il parametro di selettività $\beta = k_p/k_{tr1}(x)$ per un dato x -macrociclo otteniamo:

$$\beta = \frac{k_p}{k_{tr1}(x)} = \frac{\ln \frac{[M_1]_0}{[M_1]}}{[M_x]_{eq} \ln \frac{[M_x]_{eq}}{[M_x]_{eq} - [M_x]}}$$

Più alto è il valore di β e più selettivo è il processo per una data specie. I parametri che determinano la selettività di un processo di polimerizzazione sono la reattività e l'ingombro sterico caratteristici della specie attiva propagante. In particolare, una specie molto reattiva porta in genere a basse selettività mentre tra due specie con identica reattività, quella con maggior ingombro sterico mostra una selettività più alta.

Reazioni di trasferimento bimolecolare (Schema 4.33) rappresentano un problema ricorrente nella sintesi di macromolecole che contengono eteroatomi nella catena principale (poliesteri, poliammidi, polieteri, poliacetali). Quando due macromolecole reagiscono, le due specie attive possono essere ripristinate, oppure possono essere generate una macromolecola inattiva ed una contenente due specie attive.



Schema 4.33 Rappresentazione schematica delle reazioni di propagazione e trasferimento della polimerizzazione di esteri ciclici.

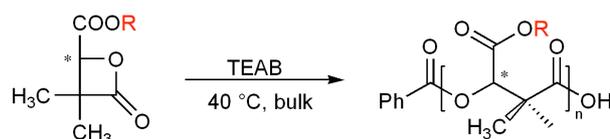
È possibile determinare la selettività di un processo di polimerizzazione ricavando il valore di k_{tr2} (oppure k_p/k_{tr2} , cioè β) sulla base delle variazioni di distribuzione dei pesi molecolari in funzione della conversione di monomero.¹²⁸ Nel caso in cui il processo di trasferimento sia caratterizzato da una velocità pari o addirittura superiore a quello di propagazione la distribuzione dei pesi molecolari sarà monomodale. Nella maggioranza dei casi si osserva una distribuzione bimodale a valori intermedi di conversione del monomero e la sua successiva scomparsa all'esaurimento del monomero. Questo fenomeno generale è attribuibile alla presenza di due specie che propagano con differenti costanti di velocità e scambiano lentamente.¹²⁷

4.3.3. Polimerizzazione di (R,S)-4-alcilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni

Gli α,α',β -lattoni trisostituiti sintetizzati in precedenza sono stati impiegati per la preparazione di omopolimeri e copolimeri mediante polimerizzazione anionica per apertura d'anello (ROP).

4.3.3.1. Prove di omopolimerizzazione

Sono state effettuate alcune prove di omopolimerizzazione degli α,α' -dimetil- β -lattoni di sintesi e di monomeri commerciali quali β -propiolattone (β -PL) ed ϵ -caprolattone (ϵ -CL) (Schema 4.34).



Schema 4.34. Procedura generale impiegata nelle prove di omopolimerizzazione.

Le reazioni sono state condotte in atmosfera di azoto anidro, in presenza di tetraetilammonio benzoato (TEAB) come catalizzatore, utilizzando con un rapporto molare monomero/iniziatore costante di 1000/1, al fine di ottenere pesi molecolari teorici dell'ordine di 100 kD. Le reazioni sono state condotte in massa dato che i β -lattoni sono composti molto polari che garantiscono una sufficiente solubilizzazione delle specie attive propaganti la polimerizzazione, in modo da limitare eventuali reazioni di trasferimento di catena. Le condizioni sperimentali e le rese finali in materiale polimerico ottenuti nelle diverse prove sono riportate nella *Tabella 4.3*.

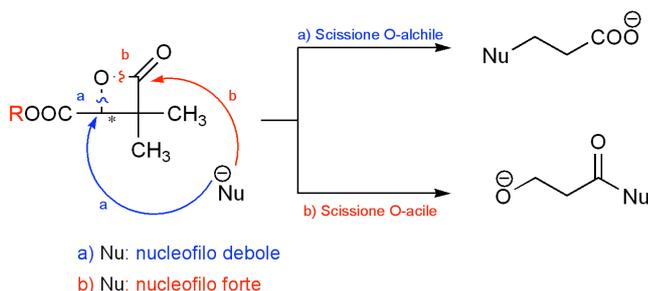
Tabella 4.3. Prove di omopolimerizzazione di lattoni.^a

Prova	Monomero	Durata (ore)	Resa ^b (%)
PBz	LatBz	72	83
PBu	LatBu	96	90
PAI	LatAI	64	91
PPL	β -PL	120	100
PCL ^c	ϵ -CL	120	0

^a Prove condotte in massa a 37 °C in presenza di TEAB (rapporto molare monomero/TEAB = 1000).

^b Calcolata come 100·(peso polimero/peso monomero). ^c Dopo 72 ore la temperatura di reazione è stata portata a 80 °C.

Il tetraetilammoniobenzoato (TEAB) è stato scelto come iniziatore in tutte le prove di polimerizzazioni, data la sua nota attività promotrice del processo di ROP di β -lattoni. In particolare, per attacco di un nucleofilo debole come il TEAB, i β -lattoni subiscono scissione del legame ossigeno-alchile (*Schema 4.35*).

**Schema 4.35.** Meccanismo di apertura dei β -lattoni.

La scelta di una temperatura di 40 °C permette di mantenere la viscosità sufficientemente bassa e allo stesso tempo di eliminare problematiche derivanti da fenomeni di degradazione termica.

La conversione dei monomeri è stata monitorata sulla base della scomparsa della banda carbonilica dell'anello β -lattonico a 1840–1850 cm^{-1} mediante analisi spettroscopica FT-IR. Nel caso dell'omopolimerizzazione del β -PL, non è stato possibile effettuare un prelievo per l'analisi FT-IR in quanto la miscela si è solidificata subito dopo aver raggiunto la temperatura di reazione; di conseguenza è stato valutato che un tempo di reazione di 120 ore fosse più che sufficiente alla totale conversione del monomero, dato

che per monomeri meno reattivi del β -PL, come gli α,α' -dimetil- β -lattoni, il processo di polimerizzazione andava a completezza entro 96 ore.

Al termine della polimerizzazione è stata aggiunta una goccia di acido acetico per evitare possibili reazioni di transesterificazione dei gruppi carbossilici terminali.

Le condizioni sperimentali adottate si sono rivelate inefficaci solo nel caso dell' ϵ -caprolattone. Infatti, la tipica procedura di polimerizzazione dell' ϵ -caprolattone prevede l'impiego di stagno ottanoato (SnOct_2) come catalizzatore ad una temperatura 120 °C. Inoltre è noto che i lattoni con un anello costituito da più di sei atomi di carbonio mostrano una particolare inerzia ai processi di ROP.

Gli omopolimeri sono stati purificati per doppia precipitazione in cicloesano da soluzione in acetone e recuperati con rese elevate e confrontabili con quelle riportate in letteratura.

4.3.3.2. Prove di copolimerizzazione

Sono state effettuate alcune prove preliminari di copolimerizzazione, allo scopo di valutare la possibilità di modulare opportunamente le proprietà chimiche, fisiche e biologiche dei poliesteri a base di acido 3,3-dimetilmalico variandone la composizione chimica. In tutti i casi, l'(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone (LatBz) è stato usato come comonomero, in quanto precursore di unità ripetenti contenenti funzionalità carbossiliche libere, capaci di formare legami con biomolecole e di incrementare le caratteristiche idrofile dei materiali polimerici. In particolare, il LatBz è stato copolimerizzato con (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone (LatBu) e con un monomero commerciale, il β -propiolattone (β -PL).

Le copolimerizzazioni (Tabella 4.4) sono state condotte nelle stesse condizioni sperimentali adottate nelle prove di omopolimerizzazione.

Tabella 4.4. Prove di copolimerizzazione di lattoni.^a

Prova	LatBz	Comonomero		Durata (ore)	Resa ^b (%)
	(%)	(Tipo)	(%)		
PBuBz80	20	LatBu	80	120	27
PPLBz80	20	β -PL	80	72	89
PPLBz95	5	β -PL	95	72	70

^a Prove condotte in massa a 37 °C in presenza di TEAB (rapporto molare comonomeri/TEAB = 1000).

^b Calcolata come $100 \cdot (\text{peso polimero} / \text{peso comonomeri})$.

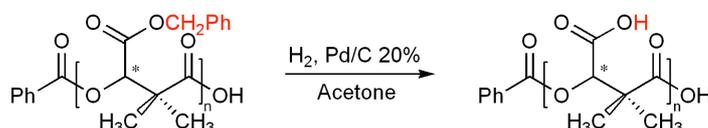
Le prove sono state interrotte dopo 72 e 120 ore, nel caso della copolimerizzazione del (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone rispettivamente con β -PL e (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, dopo che era stata osservata la totale scomparsa della banda carbonilica dell'anello β -lattinico a 1840-1850 cm^{-1} negli spettri FT-IR della miscela di reazione. La differenza dei tempi di reazione è imputabile alla maggiore reattività del β -PL nei confronti degli altri β -lattoni.

Il prodotto di copolimerizzazione dei lattoni butilico e benzilico (Prova PbuBz90) è stato purificato mediante ripetute precipitazioni in metanolo da soluzione di acetone. Sebbene questa procedura abbia diminuito significativamente la resa in prodotto polimerico (27%), la completa rimozione dei composti residui a basso peso molecolare è stata considerata di fondamentale importanza al fine di non compromettere la biocompatibilità del materiale finale. Al contrario, i copolimeri con β -propiolattone (Prove PPLBz80 e PPLBz95) sono stati isolati con buona purezza e resa abbastanza elevata (70 e 89%) per doppia precipitazione in cicloesano da soluzione in acetone.

4.4. DEPROTEZIONE DEI GRUPPI CARBOSSILICI PRESENTI NELLE CATENE LATERALI DI POLI[(R,S)-4-ALCHILOSSICARBONIL-3,3-DIMETIL-2-OSSETANONI]

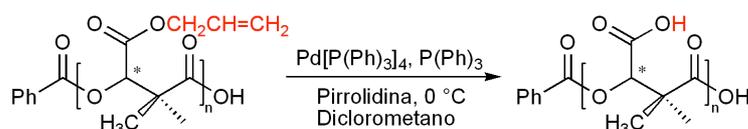
Al fine di valutare la possibilità di ottenere materiali polimerici a base poliesterea contenenti gruppi carbossilici liberi in catena laterale, gli omopolimeri del lattone benzilico e di quello allilico sono stati sottoposti a reazioni di deprotezione.

La debenzilazione del poli[(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] [poli(LatBz)], effettuata mediante idrogenolisi in soluzione di acetone anidro, a bassa pressione di idrogeno ed utilizzando Pd/C come catalizzatore (*Schema 4.36*) ha fornito il prodotto debenzilato con resa dell'80%.



Schema 4.36. Reazione di debenzilazione del poli(LatBz).

Il poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] [Poli(LatAl)] è stato sottoposto a reazione di deprotezione in soluzione di diclorometano anidro per aggiunta di pirrolidina alla temperatura di 0 °C in presenza di una quantità catalitica di palladio tetrakis-trifenilfosfina e trifenilfosfina (*Schema 4.37*). La reazione, interrotta dopo 20 minuti, ha fornito il prodotto di esterolisi con conversione quantitativa.

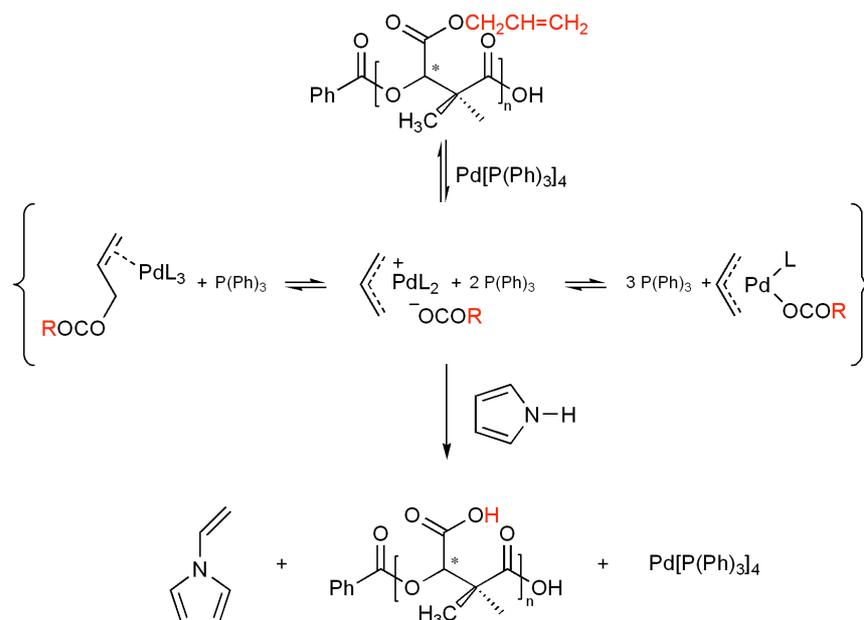


Schema 4.37. Esterolisi del poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone]

La reazione prevede l'attivazione della funzionalità allilica ad opera del Pd(0) e la sua successiva sostituzione da parte di un forte nucleofilo come la pirrolidina (*Schema 4.38*)

In entrambi i casi, le analisi FT-IR, ¹H-NMR e ¹³C-NMR dei polimeri deprotetti hanno evidenziato l'assenza di segnali relativi al gruppo allilico e la comparsa di quelli attribuibili alle funzionalità carbossiliche libere. Tuttavia, considerato che le unità

derivanti dall'(R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone possono essere deprotette con reagenti meno costosi, meno tossici e caratterizzati da una reattività più facilmente controllabile, il lattone allilico risulta preferibile come precursore di unità ripetenti contenenti gruppi carbossilici liberi.



Schema 4.38. Meccanismo di deprotezione del poli(LatAl).

4.5. CARATTERIZZAZIONE DEI POLIMERI

4.5.1 Spettri FT-IR

Gli spettri FT-IR di tutti i campioni polimerici mostrano una banda di assorbimento molto intensa nella zona compresa tra 1750 e 1740 cm^{-1} , attribuibile allo stretching del carbonile presente sia nella catena principale che in quelle laterali.

Altri assorbimenti caratteristici dei poli(β -malolatttonati) sono le bande che cadono tra 1250–1050 cm^{-1} attribuibili alle vibrazioni di stretching C–O–C. Quando la catena esterea laterale contiene un doppio legame si osserva la banda di assorbimento dello stretching del doppio legame a 1650 cm^{-1} mentre la presenza di gruppi fenilici comporta la comparsa nello spettro di picchi di media intensità centrati a 750 e 700 cm^{-1} dovuti alle vibrazioni di bending fuori dal piano dell'anello aromatico (*Figura 4.4*).

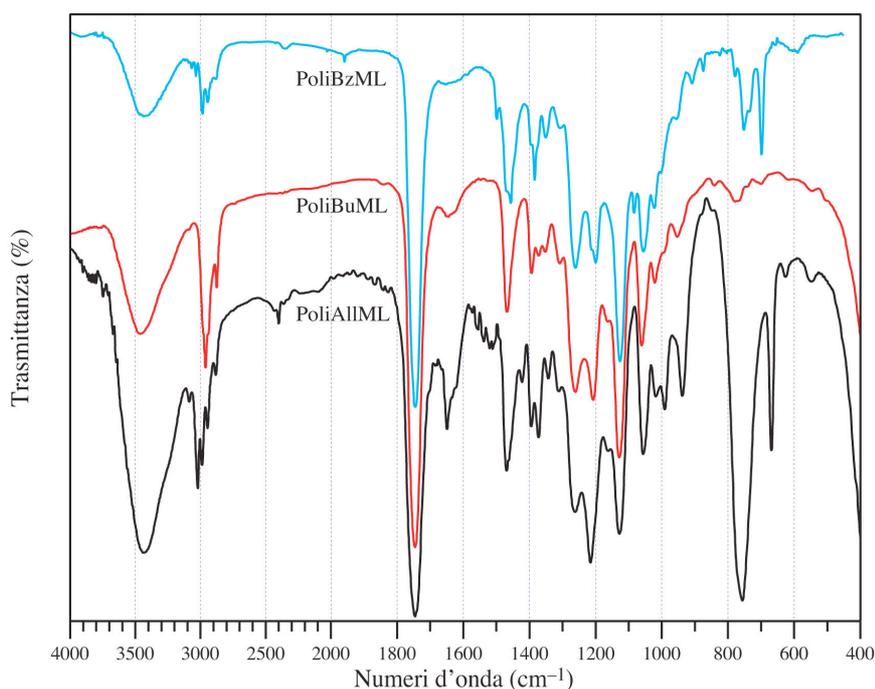


Figura 4.4. Spettri FT-IR di poli[(*R,S*)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni].

Dopo rimozione del gruppo estereo in catena laterale, negli spettri FT-IR si osserva la scomparsa dei segnali relativi al gruppo alchilico estereo e la comparsa delle bande relative al gruppo carbossilico libero tra 3500 e 2500 cm^{-1} (*Figura 4.5*).

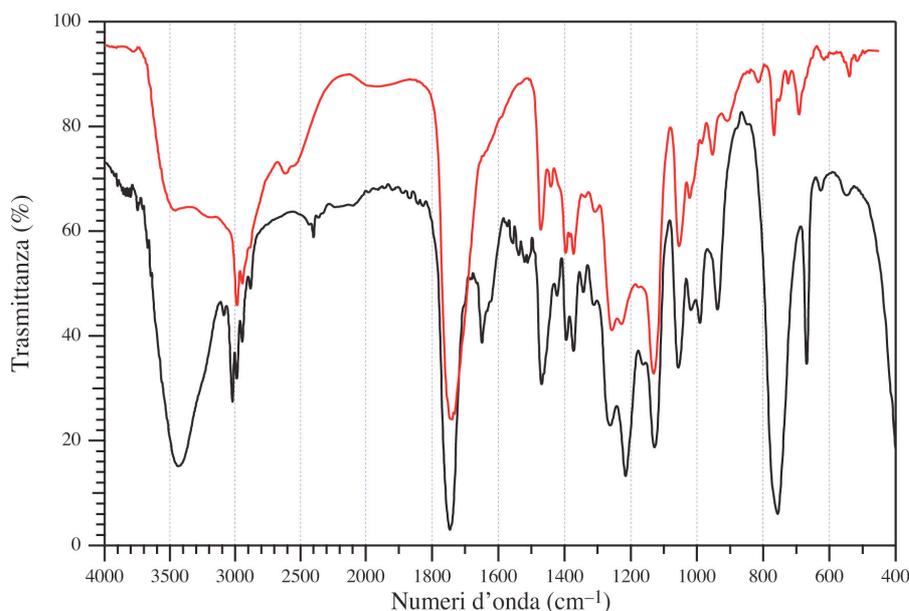


Figura 4.5. Spettri FT-IR di poli[(R,S)-4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone] prima (nero) e dopo rimozione (rosso) dei gruppi allilici.

4.5.2. Spettri ¹H-NMR

Gli spettri ¹H-NMR di tutti i campioni sintetizzati sono risultati in pieno accordo con la struttura prevista per questi materiali. Significativamente, gli spettri dei copolimeri corrispondono alla somma pesata degli spettri dei relativi omopolimeri, suggerendo che tra le unità monomeriche in catena non si instaurano forti interazioni capaci di modificare i valori di chemical shift associati agli atomi di idrogeno presenti nella struttura. È anche interessante notare che le risonanze presenti negli spettri dei polimeri non mostrano la struttura fine tipica degli spettri dei corrispondenti precursori monomerici, nonostante le caratteristiche di accoppiamento spin-spin siano le stesse. Questo fenomeno può essere spiegato assumendo che nel polimero i gruppi chimici dello stesso tipo si trovino in microambienti leggermente diversi a causa della natura complessa della conformazione macromolecolare e pertanto che risuonino a frequenze leggermente diverse tra loro. Per i poli(β-lattanati) preparati, tale effetto risulta più marcato per i protoni legati alla catena principale rispetto a quelli presenti nelle catene laterali, indicando pertanto che quest'ultime possiedono gradi di libertà conformazionali più simili a quelli manifestati nelle molecole di monomero.

Attraverso il computo delle aree sottese dei diversi segnali, l'analisi ¹H-NMR ha anche permesso di individuare il rapporto molare tra le unità monomeriche nei copolimeri

sintetizzati (*Tabella 4.5*). A tale scopo, sono stati utilizzati i picchi a 4,3 (CH_2O), 5,2 (CH_2Ph) e 0.9 (CH_3CH_2) come risonanze diagnostiche rispettivamente delle unità derivanti da β -propiolattone, (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone, (R,S)-4-butilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

Tabella 4.5. *Confronto della composizione chimica della miscela di reazione e dei copolimeri ottenuti.*

Copolimero	LatBz (% moli)	
	Alimentazione	Polimero
PBuBz80	20	23
PPropBz80	20	18
PPropBz95	5	3

Si può osservare che le composizioni chimiche delle miscele di alimentazione e quelle dei corrispondenti prodotti polimerici sono molto simili, suggerendo che nelle condizioni adottate il processo di polimerizzazione proceda in modo essenzialmente statistico e che eventuali processi di degradazione siano di entità trascurabile. Sembra tuttavia, in accordo con l'osservazione sperimentale, che il β -propiolattone sia più reattivo del 4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone.

4.5.3. Spettri ^{13}C -NMR

Gli spettri ^{13}C -NMR di tutti i campioni sintetizzati, sia a basso che ad alto peso molecolare, sono risultati in pieno accordo con la struttura prevista per questi materiali. Tuttavia, i segnali dei carboni in catena principale mostrano una strutturazione poco risolta, mentre i due metili geminali in posizione 3, che negli spettri sia dei monomeri che degli intermedi di sintesi danno due singoletti stretti, negli spettri di tutti i prodotti polimerici danno origine ad un picco strutturato risultante dalla sovrapposizione parziale di almeno otto segnali diversi (*Figura 4.6*).

Questo risultato deve essere attribuito alla sensibilità di questo raggruppamento alla stereochimica della catena principale. Bisogna ricordare infatti che nelle prove di polimerizzazione sono stati impiegati monomeri racemi il cui concatenamento casuale porta all'ottenimento di stereosequenze diverse.

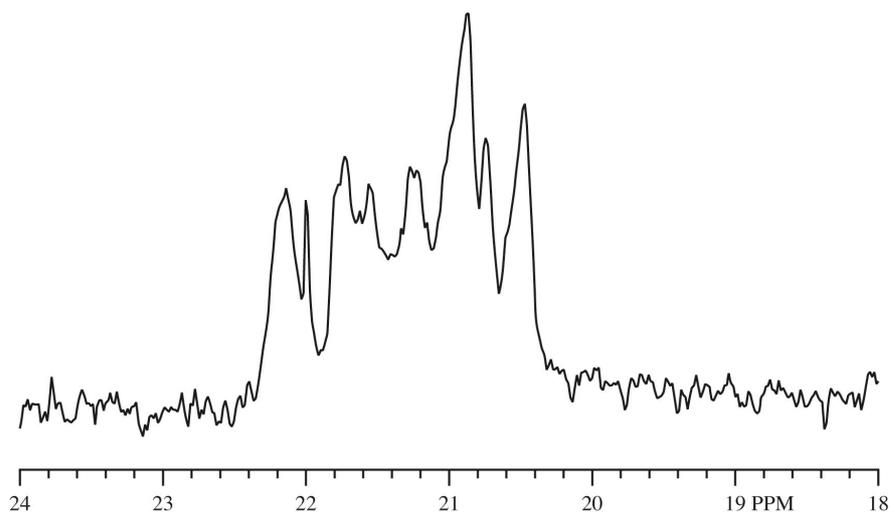


Figura 4.6. Segnale dei metili nello spettro ^{13}C -NMR del poli[(R,S)-4-benzilossi-carbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone].

In particolare, prendendo in considerazione una sequenza di tre unità strutturali, sono possibili quattro configurazioni non equivalenti (Figura 4.7), oltre ovviamente ad altre quattro sequenze enantiomeriche.

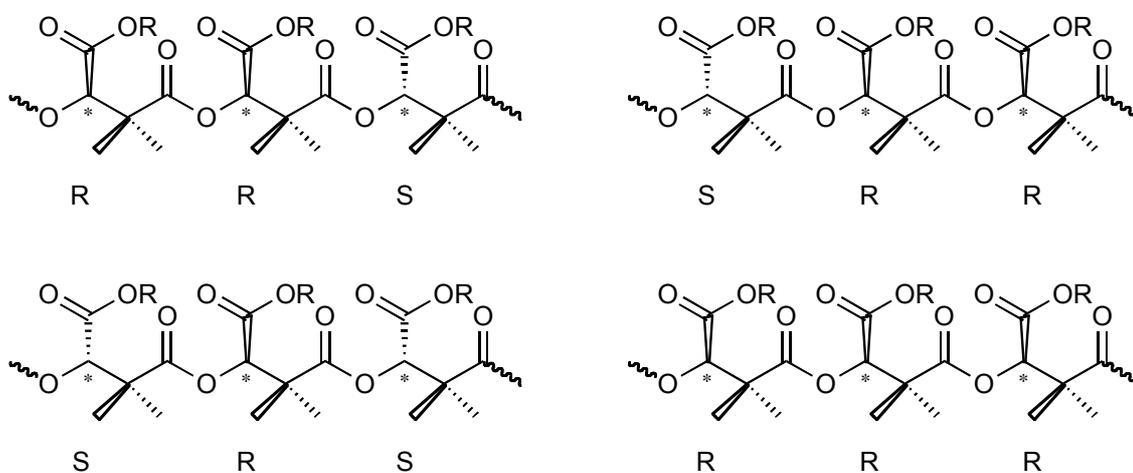


Figura 4.7. Stereosequenze di tre unità strutturali di poli(4-alchilossi-carbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni) racemi.

Pertanto, ciascuno dei gruppi metilici dell'unità centrale dovrebbe dare origine a quattro segnali diversi, per un totale di otto segnali, in ottimo accordo con il risultato sperimentale. In questa ipotesi, considerando che tali segnali hanno intensità confrontabile ma diversa, sembrerebbe che il processo di polimerizzazione decorra essenzialmente in maniera casuale ma con un modesto grado di stereoselettività. Non si

può tuttavia escludere che il segnale dei metili sia complicato dalla sensibilità a stereosequenze di lunghezza maggiore.

Nel caso del copolimero del β -propiolattone con il 4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone contenente il 20% di unità benziliche, il segnale del carbonile dell'unità propiolattonica presenta un picco principale a 170.34 ppm ed uno di minore intensità a 170.21 ppm, attribuibile a giunzioni tra unità monomeriche propiolattonica e benziliche. La deconvoluzione con fitting Lorentziano di questi segnali (*Figura 4.8*) permette di valutare un rapporto 89:11 tra le aree integrate dei due picchi. Sulla base di questi dati si calcola una lunghezza media delle sequenze di 9,1 unità propiolattoniche, un valore decisamente maggiore di quello (5,6) calcolato per un copolimero statistico di uguale composizione, confermando la maggiore reattività e quindi la maggiore tendenza del β -propiolattone a formare blocchi.

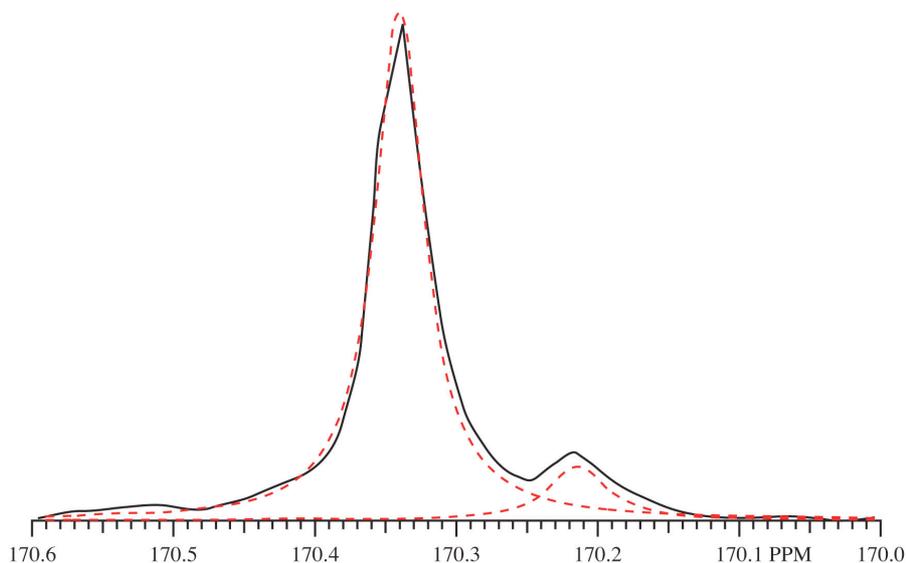


Figura 4.8. Deconvoluzione del segnale del carbonile propiolattonico nello spettro ^{13}C -NMR del poli(β -propiolattone-co-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone) 80:20.

4.5.4. Cromatografia di esclusione dimensionale

La distribuzione dei pesi molecolari dei campioni polimerici è stata valutata mediante cromatografia di esclusione dimensionale (SEC). In tutti i casi è stata osservata una distribuzione monomodale dei pesi molecolari, con la sola eccezione del campione di poli(4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone) deprotetto (*Figura 4.9*).

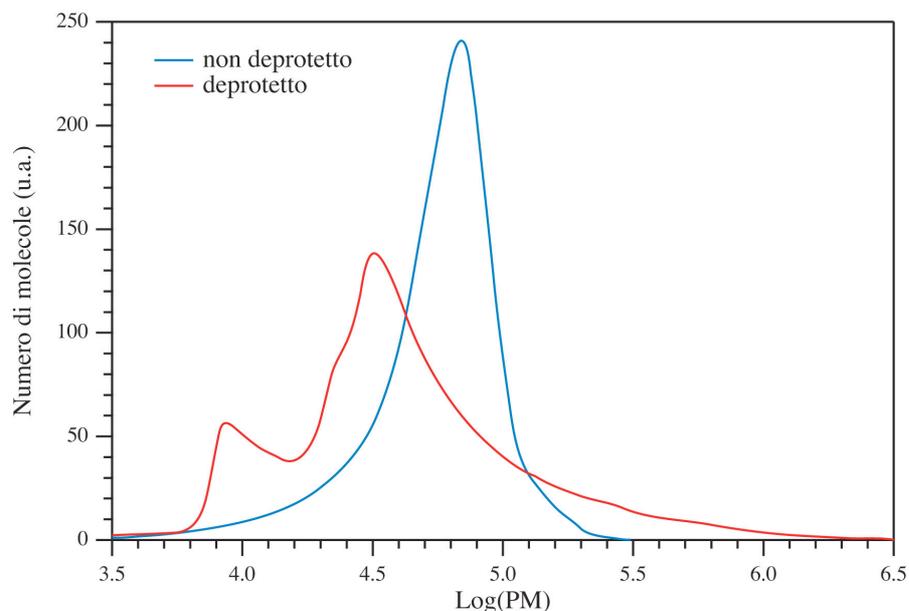


Figura 4.9. Distribuzione dei pesi molecolari del poli(4-allilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone) prima e dopo deprotezione.

Questo risultato può essere attribuito alla presenza di gruppi carbossilici liberi nelle catene laterali del polimero deprotezione. È infatti noto che i polimeri contenenti gruppi ionizzabili lungo la catena normalmente esibiscono in soluzione proprietà abbastanza diverse da quelle di strutture non ionizzabili.¹²⁹ In particolare gli ioni legati alla catena macromolecolare danno origine ad una regione ad alta intensità di carica e la repulsione delle cariche provoca una notevole espansione della catena polimerica che passa da una conformazione a gomito ad una quasi completamente estesa. Conseguentemente, l'analisi SEC, che si basa sulla separazione dimensionale delle macromolecole, di polimeri ionizzabili fornisce valori di peso molecolare che dipendono in modo non facilmente prevedibile dal grado di ionizzazione dei gruppi ionizzabili, oltre che ovviamente dal valore reale del peso molecolare.

I valori di peso molecolare medio numerale (M_w) e gli indici di polidispersità ($I_p = M_w/M_n$) dei campioni analizzati sono riportati in *Tabella 4.6*. Nella stessa tabella sono riportati per confronto i valori di peso molecolare calcolati sulla base dei rapporti molari monomero/catalizzatore.

Come si può facilmente rilevare, i valori di peso molecolare ottenuti sperimentalmente sono 2–10 volte inferiori a quelli stimati per un processo di polimerizzazione anionica vivente sulla base del rapporto molare monomero/iniziatore. Escludendo l'intervento di fenomeni di trasferimento di catena, una possibile causa del risultato ottenuto è la

presenza di impurezze derivate dalla sintesi dei monomeri che, sebbene in quantità minima, possono comunque provocare reazioni secondarie, in sede di polimerizzazione, a causa della reattività dell'anello β -lattionico verso composti nucleofili. Bisogna inoltre considerare che tutte le prove di polimerizzazione sono state condotte in massa a bassa temperatura, per cui è possibile che la solidificazione dei prodotti polimerici e quindi la ridotta diffusione abbia limitato l'ulteriore accrescimento delle macromolecole.

Tabella 4.6. *Pesi molecolari ed indice di dispersione dei polimeri sintetizzati.*

Campione	M_n^a (KDa)	M_n^b (KDa)	I_p^b	Campione	M_n^a (KDa)	M_n^b (KDa)	I_p^b
p(LatAl)	184	43	1,5	p(LatAl) depr.	144	26	3,3
p(LatBu)	200	39	1,2	p(BuBz80)	207	19	1,3
p(LatBz)	234	28	1,6	p(PL–LatBz) 80:20	104	39	1,4
p(β –PL)	72	38	1,5	p(PL–LatBz) 95:5	80	2	3,6

^aCalcolato sulla base del rapporto molare monomero/catalizzatore. ^bDeterminato mediante SEC.

4.5.5. Analisi termica

Le principali proprietà termiche dei polimeri sintetizzati sono state indagate tramite calorimetria a scansione differenziale (DSC) ed analisi termogravimetrica (TGA).

Le analisi termogravimetriche dei materiali polimerici preparati sono state effettuate tra 25 e 700 °C ad una velocità di scansione di 10 °C/min sotto costante flusso di azoto. I valori delle temperature di inizio decomposizione (T_{on}), della temperatura (T_d) corrispondente alla massima variazione istantanea di perdita in peso associate agli stadio di decomposizione osservati, della perdita in peso ad essi associata (ΔW) ed il residuo a 700 °C (R_{700}), sono riportati in *Tabella 4.7*.

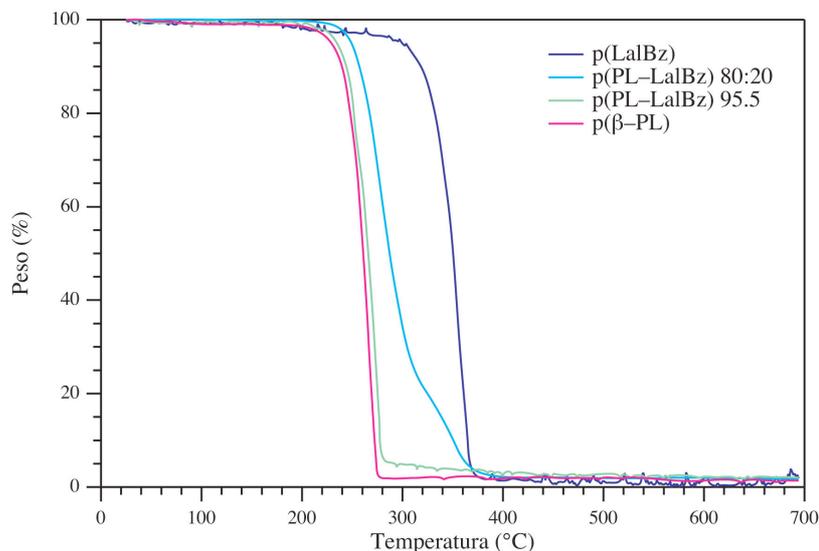
Tutti i poli(4–alchilossicarbonil–3,3–dimetil–2–ossetanoni) sono risultati caratterizzati da un unico stadio di decomposizione con T_d compresa tra 350 e 370 °C, mentre il poli(LatAl) deprotetto decompone a una temperatura inferiore di circa 100 °C rispetto a quella del campione non deprotetto, probabilmente a causa di processi di degradazione catalizzati dai gruppi acidi presenti nelle catene laterali.

Tabella 4.7. Caratteristiche termiche dei polimeri sintetizzati.

Campione	T _g (°C)	ΔC _p (J/g K)	T _{on} (°C)	T _d (°C)	ΔP (peso %)	R ₇₀₀ ((peso %)
PoliAllML	26,9	0,31	288	360	97,8	2,2
PoliBuML	7,3	0,22	334	374	98,2	1,8
PoliBzML	43,4	0,37	300	353	98,1	1,9
PoliBuML–BzML	27,0	0,31	nd	nd	nd	nd
PoliPL–BzML 80:20	–4,3	0,41	249	280 ^c	79,3	1,8
PoliPL–BzML 95:5 ^a	–10,0	0,46	235	269	98,0	2,0
PoliPL ^b	–10,3	0,21	229	266	98,6	1,4
PoliAllML depr.	159,4	0,51	170	262	86,2	13,8
PoliBzML depr.	138,9	0,24	nd	nd	nd	nd

^a Sono presenti due picchi di fusione a 62,3 e 77,3 °C, rispettivamente con ΔH 42,7 e 3,6 J/g. ^a Sono presenti due picchi di fusione a 85,0 e 93,9 °C, rispettivamente con ΔH 55,1 e 13,7 J/g ° Si osserva un ulteriore processo di decomposizione con T_d 349 °C e ΔP 18,9%.

I copolimeri del β–propiolattone degradano a temperature comprese tra 280 e 266 °C e la temperatura di decomposizione decresce all’aumentare del contenuto di unità propiolatttoniche (*Figura 4.10*).

**Figura 4.10.** Tracciati TGA di alcuni dei poliesteri studiati.

Questo comportamento deve essere probabilmente attribuito alla presenza di due idrogeni sul carbonio in posizione β al gruppo estereo del β–PL, che favoriscono i processi di

decarbossilazione, con conseguente degradazione della catena polimerica. È interessante notare che il copolimero contenente il 20% di unità LatBz è caratterizzato da due stadi di degradazione con temperature di decomposizione prossime a quelle dei due omopolimeri e perdite in peso corrispondenti al contenuto relativo delle due unità monomeriche.

Le analisi DSC sono state effettuate sottoponendo i polimeri ad un ciclo di riscaldamento–raffreddamento–riscaldamento a velocità relativamente bassa (10 °C/min). I dati riportati in *Tabella 4.7* si riferiscono esclusivamente alla seconda scansione di riscaldamento, poiché le caratteristiche termiche iniziali dipendono fortemente dalla precedente storia termica del materiale e dal metodo di purificazione al quale è stato sottoposto. Tutti i campioni analizzati hanno mostrato una transizione vetrosa a temperature comprese tra -17 e 159 °C. Si può notare che la T_g degli omopolimeri diminuisce da 43 a 7°C (*Figura 4.11*) all'aumentare della mobilità delle catene esteree laterali, nell'ordine benzile < allile < butile.

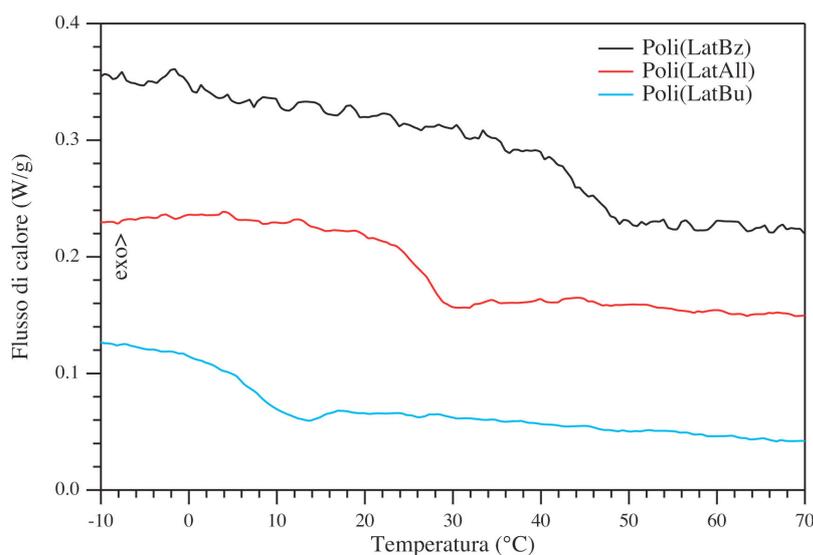


Figura 4.11. Traccianti DSC degli omopolimeri sintetizzati.

Analogamente, la T_g dei copolimeri del β -propiolattone diminuisce all'aumentare del contenuto di unità β -PL più mobili. È interessante rilevare che la rimozione dei gruppi esterei dalle catene laterali provoca un aumento della T_g di oltre 100 °C, probabilmente a causa dell'irrigidimento delle macromolecole dovuto alla formazione di legami a idrogeno inter ed intramolecolari tra i gruppi carbossilici liberi. In generale, i DSC dei polimeri esaminati non mostrano tra -50 e 200 °C la presenza di transizioni del primo ordine attribuibili alla fusione di domini cristallini. Questo risultato conferma che il grado

di cristallinità dei poli(β -lattoni) dipende significativamente dalla stereochimica delle catene macromolecolari e/o delle catene laterali.¹³⁰ Infatti, la polimerizzazione per apertura d'anello di alchil β -malolattinati non è un processo stereoelettivo, sebbene il processo di apertura d'anello sia caratterizzato da un meccanismo S_N2 altamente stereoselettivo.¹⁰¹ Pertanto, utilizzando precursori monomerici racemi si ottengono stereocopoliesteri di tipo atattico la cui mancanza di ordine microstrutturale impedisce l'organizzazione delle catene macromolecolari in zone cristalline. Al contrario, il DSC dell'omopolimero del β -propiolattone mostra due picchi di fusione parzialmente sovrapposti a 85,0 e 93,9 °C, rispettivamente con ΔH 55,1 e 13,7 J/g (Figura 4.12), in accordo con l'elevato ordine strutturale della catena macromolecolare priva di gruppi laterali. Anche il copolimero contenente oltre il 95% di unità β -PL presenta due picchi di fusione a 62,3 e 77,3 °C, rispettivamente con ΔH 42,7 e 3,6 J/g. La diminuzione delle temperature e delle entalpie di fusione al diminuire del contenuto di unità β -PL deve essere attribuita alla presenza di unità derivanti dal lattone benzilico racemo che disturbano l'ordine cristallino della frazione propiolattonica.

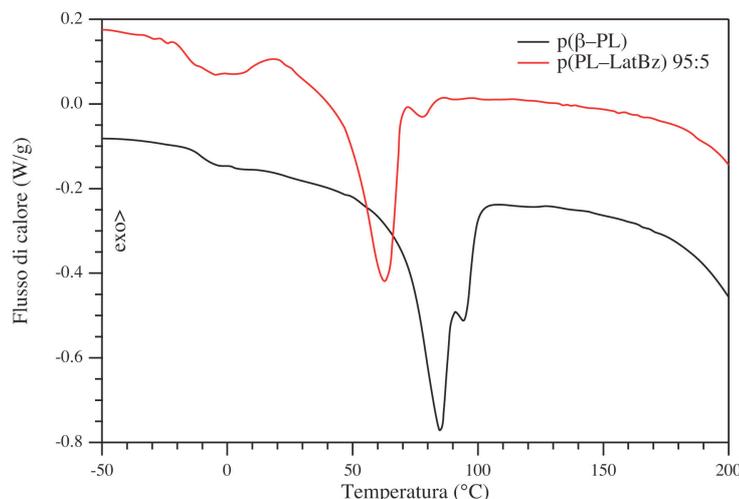


Figura 4.12. Tracciati DSC di polimeri ad alto contenuto di unità di β -propiolattone.

5. CONCLUSIONI

La presente tesi di laurea è stata rivolta allo sviluppo di nuovi materiali polimerici biodegradabili e biocompatibili da impiegare in applicazioni farmaceutiche e di ingegneria tissutale. In particolare, l'attenzione è stata rivolta alla sintesi ed alla caratterizzazione di nuovi poliesteri a partire da alchil malolattinati recanti un gruppo dimetilico geminale in alfa al carbonile lattionico, in modo da limitare processi di trasferimento di catena nelle successive reazioni di polimerizzazione. Come sostituenti alchil-esterei sono stati scelti i gruppi allilico, benzilico e butilico. Il gruppo butilico è stato selezionato per le sue caratteristiche idrofobe, mentre il gruppo benzilico può essere facilmente rimosso per idrogenolisi catalitica per dare, in condizioni che non coinvolgono i legami esterei, gruppi carbossilici liberi che possono essere sfruttati sia per la coniugazione di molecole bioattive che per modulare il bilancio anfifilico del materiale polimerico. Infine, le funzionalità alliliche possono essere facilmente convertite ad acidi carbossilici liberi, epossidi e dioli oppure per legare oligopeptidi e proteine attraverso reazioni di addizione al doppio legame tipo Michael.

I risultati ottenuti nello sviluppo della presente tesi hanno permesso di trarre le seguenti considerazioni conclusive.

1. Preparazione di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni

La sintesi di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni recanti sostituenti alchil-eteri diversi (allilico, benzilico e butilico) può essere realizzata in tre stadi sintetici a partire dall'acido (R,S)-3,3-dimetilmalico con rese comprese tra il 35 ed 45%. Questo precursore a sua volta può essere ottenuto con resa globale del 41% attraverso una procedura in tre stadi che prevede come substrato di partenza il dietil ossalpropionato racemo commerciale.

Per lo stadio che prevede la conversione dell'acido (R,S)-3-idrossi-2,2-dimetil-3-carbossibenzilpropionico in (R,S)-4-benzilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanone è stata valutata, oltre alla ciclizzazione intramolecolare di Mitsunobu, anche una reazione che procede via attivazione del gruppo carbossilico con cloruro di tosil e piridina. Tuttavia, la scarsa resa in β -lattone (15%) che anche dopo purificazione

contiene ancora tracce di derivati dell'acido *p*-toluensolfonico hanno evidenziato che tale metodo non rappresenta una valida alternativa sintetica.

2. Preparazione di omopolimeri e copolimeri di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni

La preparazione degli omopolimeri e dei copolimeri di (R,S)-4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni può essere realizzata con rese elevate mediante polimerizzazione anionica per apertura d'anello (ROP), in massa utilizzando come iniziatore tetraetilammonio benzoato. La composizione chimica dei copolimeri risulta molto simile a quella della miscela di alimentazione, suggerendo che nelle condizioni adottate il processo di polimerizzazione proceda in modo essenzialmente statistico e che eventuali processi di degradazione siano di entità trascurabile. L'analisi ^{13}C -NMR sembra tuttavia suggerire che il β -propiolattone, che non contiene gruppi dimetilici geminali in alfa al carbonile lattonico, abbia una maggiore reattività e quindi una maggiore tendenza a formare blocchi rispetto ai 4-alchilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni.

L'analisi SEC ha mostrato tuttavia che il processo di polimerizzazione anionica realizzato non è di tipo vivente. Una possibile causa di questo risultato è la presenza nei monomeri di impurezze che, sebbene in quantità minima, possono comunque dare luogo a reazioni secondarie e limitare la sopravvivenza delle specie ioniche propaganti. Bisogna inoltre considerare che tutte le prove di polimerizzazione sono state condotte in massa a bassa temperatura, per cui è possibile che la solidificazione dei prodotti polimerici e quindi la ridotta diffusione abbia almeno in parte limitato l'accrescimento delle macromolecole.

L'assenza di transizioni del primo ordine attribuibili alla fusione di domini cristallini nei tracciati DSC dei prodotti polimerici indica che, sebbene il processo di apertura d'anello sia caratterizzato da un meccanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ altamente stereoselettivo, utilizzando precursori monomerici racemi si ottengono stereocopolimeri di tipo atattico la cui mancanza di ordine microstrutturale impedisce l'organizzazione delle catene macromolecolari in fasi cristalline. Tuttavia, la molteplicità dei segnali negli spettri ^{13}C -NMR sembrerebbe indicare che il processo di polimerizzazione decorra essenzialmente in maniera casuale ma con un modesto grado di stereoselettività.

3. *Deprotezione dei gruppi carbossilici presenti nelle catene laterali di poli[(R,S)-4-alcilossicarbonil-3,3-dimetil-2-ossetanoni]*

La deprotezione dei gruppi carbossilici presenti nelle catene laterali degli omopolimeri del lattone benzilico e di quello allilico può essere realizzata rispettivamente mediante idrogenazione catalitica e per reazione con pirrolidina in presenza di tetrakis(trifenilfosfina) e trifenilfosfina. Entrambi i processi decorrono con conversioni quantitative senza modificare significativamente il grado di polimerizzazione dei materiali di partenza.

L'analisi termogravimetrica evidenzia che il poliestere deprotetto decompone a una temperatura inferiore di circa 100 °C rispetto a quella del polimero di partenza, probabilmente a causa di processi di degradazione catalizzati dai gruppi acidi presenti nelle catene laterali. Parallelamente, la deprotezione dei gruppi carbossilici in catena laterale provoca un aumento della T_g di oltre 100 °C, probabilmente a causa dell'irrigidimento delle macromolecole dovuto alla formazione di legami a idrogeno inter ed intramolecolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Langer R., Vacanti J. P., *Science*, **260**, 920 (1993)
2. Skalak R., Fox C. F., Eds., *Tissue Engineering*, Liss, New York (1988)
3. Fuller R. A., Rosen J. A., *Sci. Amer.* (1986)
4. Peppas N. A., Langer R., *Science*, **263**, 1715 (1994)
5. Lanza R. P., Langer R., Chick W. L., *Principles of Tissue Engineering*, Academic Press, New York (1997)
6. Hubbel J. A., *Bio/Technology*, **13**, 565 (1995)
7. Silver F. H., Pins G. J., *Long Term Eff. Med. Impl.*, **2**, 67 (1992)
8. Saltzman W. M., “Cell Interaction with Polymers”, in *Principles of Tissue Engineering*, Lanza R., Langer R., Chick W., Eds., Academic Press, Georgetown TX–USA, 1997, p. 225
9. van Wachem P. B., Beugeling T., Feijen J., Bantjes A., Detmers J.P., van Aken W. G., *Biomaterials*, **6**, 403 (1985)
10. Altankov G., Grinnell F., Groth T., *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 385 (1996)
11. Bizzarri R., Chiellini F., Solaro R., Chiellini E., Cammas–Marion S., Guerin P., *Macromolecules*, **35**, 1215 (2002a)
12. Lydon M.J., Minett T.W., Tighe B.J., *Biomaterials*, **6**, 396, (1985)
13. Webb K., Hlady V., Tresco P.A., *J. Biomed. Mater. Res.*, **49**, 362 (2000)
14. Grinnell F., Feld M. K., *J. Biol. Chem.*, **257**, 4888 (1982)
15. Horbett T. A., Schway M. B., Ratner B. D., *J. Coll. Interface Sci.*, **104**, 28 (1984)
16. Nikolovski J., Mooney D. J., *Biomaterials*, **21**, 2025 (2000)
17. Yamamoto A., Mishima S., Maryuana N., Sumita M., *J. Biomed. Mater. Res.*, **50**, 114 (2000)
18. Schackenraad J.M., “Cells: Their Surfaces and Interactions with Materials”, in *Biomaterials Science*, Ratner B. D., Hoffmann A.S., Shoen F.S., Lemons J. E., Eds., Academic Press, San Diego, 1996, p. 141
19. van Wachem P. B., Beugeling T., Feijen J., Bantjes A., Detmers J.P., van Aken W. G., *Biomaterials*, **8**, 323 (1987)
20. Dobkowski J., Kolos R., Kaminski J., Kowalczyńska H. M., *J. Biomed. Mat. Res.*, **47**, 234, (1999)
21. Hubbel J. A., *Curr. Opin. Biotech.*, **10**, 123 (1999)
22. Massia S. P., Hubble J. A., *J. Cell Biol.*, **114**, 1089 (1991)
23. Barrera D. A., Zylstra E., Langer R. e P.T.L. Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11010 (1993)

24. Barrera D. A., Zylstra E., Lansbury P. T., Langer R., *Macromolecules*, **28**, 425 (1995)
25. Cook A. D., Hrkach J. S., Gao N. N., Johnson I. M., Pajvani U. B., Cannizzaro M., Langer R., *J. Biomed. Mater. Res.*, **35**, 513 (1997)
26. Shakesheff K. M., Cannizzaro S. M., Langer R., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **9**, 507 (1998)
27. Langer R., *J. Control. Rel.*, **62**, 7 (1999)
28. Klok H. A., Hwang J. J., Iyer S. N., Stupp S. I., *Macromolecules*, **35**, 746 (2002)
29. Ito Y., *Biomaterials*, **20**, 2333 (1999)
30. Craighhead H. G., James C. D., Turner A. M. P., *Curr. Op. Solid State Mat. Sci.*, **5**, 177 (2001)
31. Curtis A., Wilkinson C., *Biomaterials*, **18**, 1573 (1997)
32. Curtis A., Wilkinson C., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **9**, 1313 (1998)
33. Curtis A. S. G., *Eur. Cells Mat.*, **1**, 59 (2001b)
34. Wilkinson C. D. W., Riehle M., Wood M., Gallager J., Curtis A. S. G., *Mat. Sci. Eng.*, **C19**, 263 (2002)
35. Brunette D. M., *Exp. Cell. Res.*, **164**, 11 (1986a)
36. Brunette D. M., *Exp. Cell. Res.*, **167**, 203 (1986b)
37. Dunn G. A., Brown A. F., *J. Cell. Sci.*, **83**, 313 (1986)
38. Clark P., Connolly P., Curtis A. S. G., Dow J. A. T., Wilkinson C. D. W., *J. Cell. Sci.*, **99**, 73 (1991)
39. Di Bello C., “Biomateriali, Introduzione allo Studio dei Biomateriali per Uso Biomedico”, Carlo Di Bello, Patron Editore, Quarto Inferiore, Bologna, 2004, cap.1, cap.6, cap.8.
40. Pachence J. M., Kohn J., “Biodegradable Polymers for Tissue Engineering”, in *Principles of Tissue Engineering*, Lanza R., Chick W. L., Landes Co., Eds., Academic Press, Georgetown TX–USA, 1997, p. 273
41. Cima L. G., Ingber D. E., Vacanti J. P., Langer R., *Biotechnol. Bioeng.*, **38**, 145 (1991)
42. Vert. M., Li S. M., *J.M.S.: Mat. Med.* **3**, 432 (1992)
43. Chiellini E., Solaro R., *Macromol. Symp.* **54/55**, 483 (1992)
44. Chiellini E., Solaro R., *ChemTech.* **7**, 29 (1993)
45. Chiellini E., Solaro R., *Macromol. Symp.* **98**, 803 (1995)
46. Freed L. E., Vunjak–Novakovic G., Biron R. J., Eagles D. B., Lesnoy D. C., Barlow, S. K., Langer R., *Bio/Technology*, **12**, 689 (1994)
47. Harris L. D., Kim B. S., Mooney D. J., *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 396 (1998)
48. Ulrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R., Shakesheff K. M., *Chem. Rev.*, **99**, 3181 (1999)

49. Langer R., Vacanti J. P., Vacanti C. A., Atala A., Freed L. E., Vunjak–Novakovic G., *Tissue Eng.*, **1**, 151 (1995)
50. Gilding D. K., Reed A. M., *Polymer*, **20**, 1459 (1979)
51. Kohn J., Langer R., “ Bioresorbable and Bioerodible Materials”, in *Biomaterials Science*, Ratner B. D., Hoffmann A. S., Schoen F. S., Lemons J. E., Eds., Academic Press, San Diego, CA, 1996, p. 64
52. Reed A. M., Gilding D. K., *Polymer*, **22**, 494 (1981)
53. Vert. M., Manduit J., Li S. M., *Biomaterials*, **15**, 1209 (1994)
54. Bostman O. M., *J. Bone Joint Surg. Am.*, **73**, 148 (1991)
55. Woodward S. C., Brewer P. S., Montarned F., Schindler A., Pitt C. G., *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 437 (1985)
56. Pitt C. G., “Poly- ϵ -Caprolactone and Its Copolymers”, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, Chasin M., Langer R., Eds., Marcel Dekker, New York, 1990 p. 77
57. Miller N. D., Williams D. F., *Biomaterials*, **8**, 129 (1987)
58. Lafferty R. M., Korsatko B., Korsatko W., “Biotechnology”, Rehm H.J., Eds., Verlag Chemie Weinheim–Deerfield Beach, FL–USA, 1988, vol. 6, p. 135
59. Heller J., Sparer R. V., Zentner G. M., *J. Bioact. Compat. Polym.*, **3**, 97 (1990)
60. Roskos K. V., Fritzing B. K., Rao S. S., Armitage G. C., Heller J., *Biomaterials*, **16**, 313 (1995)
61. Heller J., Penhale D. W. H., Helwing R. F., *J. Polym. Sci.*, **18**, 293 (1980)
62. Heller J., Ng S., Fritzing B. K., *Macromolecules*, **25**, 3362 (1992)
63. Chasin M., Domb A., Ron E., Mathiowitz E., Langer R., Leone K., Laurencin C., Brem H., Grossman S., “Polyanhydrides as Drug Delivery Systems”, in *Biodegradable Polymer as Drug Delivery Systems*, Chasin M., Langer R., Eds., Dekker M., New York, 1990, p. 43
64. Brem H., *Lancet*, **345**, 1008 (1995)
65. Mathiowitz E., *Nature*, **386**, 410 (1997)
66. Leong K. W., *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 941 (1985)
67. Laurencin C., *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 1463 (1990)
68. Ulrich K. E., Langer R., *J. Appl. Polym. Sci.*, **63**, 1401 (1997)
69. Storey R. F., Taylor A. E., *J. M. S. Pure Appl. Chem.*, **A34**, 265 (1997)
70. Anderson J. M., “Poly- α -Amino Acids as Biomedical Polymers”, in *Biocompatibility of Tissue Analogs*, Eds. Williams D. F., CRC Press Inc, Boca Raton, FLA, 1985, p. 67
71. Kohn J., Langer R., “A New Approach to the Development of Bioerodible Polymers for Controlled Release Employing Naturally Occurring Aminoacids”, “Polymeric Materials. Science and engineering”, Eds. Society, A.C., ACS, Washington, DC, 1984, p. 119–121
72. Li C., *Macromolecules*, **23**, 2029 (1990)

73. Ertel S. I., *J. Biomed. Mater. Res*, **28**, 919 (1990)
74. Allcock H. R., “Poly(phosphazene)s as New Biomedical and Bioactive Materials“, in *Biodegradable Polymer as Drug Delivery Systems*, Eds. Chasin M., Langer R., Dekker M., New York, 1990, p. 43
75. Scopelianos A. G., “Polyphosphazenes as New Biomaterials“, in *Biomedical Polymers*, Eds. Hanser, Munich, 1994, p. 153–171
76. Veld J. A., *Macromol. Chem.*, **193**, 2713 (1992)
77. Chiellini F., Bizzarri R., Ober C.K., Schmaljiohann D., Chiellini E., Solaro R., *Macromolecular Rapid Commun.*, **22**, 1284 (2001)
78. Langer R., *Acc. Chem. Res.*, **33**, 94 (2000)
79. Braud C., *28th IUPAC International Symposium on Macromolecules*, Amherst, MA–USA, 1982, p. 384
80. Braud C., Bunel C., Vert M., *Polymer Bull.*, **13**, 293 (1985)
81. Fournie P., Guerin P, Vert. M., Braud C., *J. Bioact. Compat. Polym.*, **5**, 381 (1990)
82. Fournie P., Guerin P, Vert. M., Braud C., *J. Bioact. Compat. Polym.*, **7**, 113 (1992)
83. Arnold S. C., Lenz R. W., *Macromol. Symp.*, **6**, 285 (1986)
84. Bouteault K., Cammas–Marion S., Guerin P., Huet F., *Macromolecules*, **28**, 3516 (1995)
85. Leboucher–Durand M:A., Langlois V., Guerin P., *Polym. Bull.*, **36**, 35 (1996)
86. Moine L., Guerin P., Cammas–Marion S., Amiel C., Sebile B., *Polymer*, **38**, 3121 (1997)
87. Barbaud C, Cammas–Marion S., Guerin P., *Polymer Bull.*, **43**, 297 (1999)
88. Cammas–Marion S., Guerin P., *Int. J. Biol. Macromol.*, 273 (1999)
89. Cammas–Marion S., Guerin P., *Macromol. Symp.*, **153**, 167 (2000a)
90. Ouchi T., Fujimo K., Tanaka K., Banba T., *J. Control. Rel.*, **12**, 143, (1990)
91. Guerin P., Vert. M, Braud C., Lenz R. W, *Polym. Bull.*, **124**, 187 (1985)
92. Braud C., Guerin P., Caron A., Francillette J., Vert M., *Polym. Prepr.*, **29**, 600 (1988)
93. Stolnik S., Vert M., *J. Controll. Rel.*, **30**, 57 (1994)
94. Cammas–Marion S., *Macromol. Chem. Phys.*, **201**, 365 (2000)
95. Rossignol H., Boustta M., Vert M., *Int. J. Biol. Macromol.*, **25**, 255 (1999)
96. Moine L., Guerin P., Cammas–Marion S., Amiel C., Sebile B., *Macromol. Symp.*, **130**, 45 (1998)
97. Chiellini E., Bizzarri R., Chiellini F., “Chemical Modification of Natural and Synthetic Polyesters“, in *Biopolymers*, Steinbuchel A., Doy Y., Eds., Wiley–VCH, Weinheim, 2002, p. 329
98. Spassky N., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **42/43**, 15 (1991)

99. Adam W., Baeza J., Liu J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2000 (1972)
100. Sawada H., *J. Macromol. Sci. Rews. Macromol. Chem.*, **C5**(1), 151 (1970)
101. Guerin P., Vert. M., *Polym. Commun.*, **28**, 11 (1987)
102. Lenz R.W., Arnold S., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **6**, 285 (1986)
103. Guerin P., Barbaud C., Fay F., Abdillah F., Randriamahefa S., *Macromol. Chem. Phys.*, **205**, 199 (2004)
104. Zaugg H. E., *Org. React.*, **8**, 305 (1954)
105. Noyce D. S., Banitt E. H., *J. Org. Chem.*, **31**, 4043 (1966)
106. Barnett, W. E., McKenna J. C., *Tetrahedron Lett.*, 2595 (1971)
107. Baldwin J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734 (1976)
108. Miltzer J., *Angew. Chem.*, **91**, 654 (1979)
109. Adam W., Narita N., Nishizawa Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1843 (1984)
110. Diassi P. A., Dylion C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3746 (1958)
111. Tamaru Y., Hioki T., Yoshida Z., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5793 (1984)
112. Vederas J. C., Yunlong Pu, Martin F. M., *J. Org. Chem.*, **56**, 1280, (1991)
113. Campi E. M., Dyllal K., Fallon G., *Synthesis*, **855** (1990)
114. Danheiser R. L., Norwick J. S., *J. Org. Chem.*, **56**, 1176 (1991)
115. Borrmann D., Wegler R., *Chem. Ber.*, **100**, 1575 (1967)
116. Brady W. T., Smith L., *J. Org. Chem.*, **36**, 1637 (1971)
117. Brady W. T., Smith L., *Tetrahedron Lett.*, 2963 (1970)
118. Krabbenhoft H. O., *J. Org. Chem.*, **43**, 1305 (1978)
119. Chiba A., Eguchi T., Oshima T., Katsumi K., *Tetrahedron*, **55**, 2927 (1999)
120. Guerin P., Barbaud C., Guerrouache M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9513 (2002)
121. Guerin P., Cammas S., Renard I., Boutault K., *Tetrahedron Asymmetry*, **4**, 1925 (1993)
122. Mitsunobu O., *Synth. Rev.*, 1 (1981)
123. Guaita M., Ciardelli F., La Mantia F., Pedemonte E., "Fondamenti di Scienza dei Polimeri" AIM, Pacini, 2003, cap. 14 e 15
124. von Bayer, *Ber.*, **18**, 2277 (1885)
125. Daiton F. S., Devnil P. A., Small P. A., *Trans. Faraday Soc.*, **51**, 1710 (1955)
126. Small P. A., *Trans. Faraday Soc.*, **51**, 117 (1955)
127. Penczek S., Duda A., Szymansky R., Biela T., *Macromol. Symp.*, **153**, 1 (2000)
128. Rozenberg A. B., Irzhak V. I., *Interchain Exchange in Polymers*, Khimya, Moscow (1975)
129. [P. M. Budd, in *Comprehensive Polymer Science*, C. Booth, C. Price, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1989, vol. 1, p. 215]

130. Kemnitzer J. E., *Macromolecules*, **26**, 1221 (1993)