

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA INDUSTRIALE

**Metodi per promuovere la tolleranza all'ossigeno della polimerizzazione radicalica
per trasferimento d'atomo**

Relatore: Prof. Lorandi Francesca

Laureando: Michele Zuccaro

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
2. OBIETTIVO DEL LAVORO DI TESI.....	3
3. DISCUSSIONE.....	6
3.1. ATRP tollerante all'ossigeno tramite aggiunta di sodio piruvato	6
3.2. PICAR ATRP tollerante all'ossigeno su grandi volumi di reazione.....	11
3.3. ATRP con doppia catalisi fotocatalizzatore/complesso di rame, sotto irradiazione con luce verde.....	14
3.4. Utilizzo di un fotocatalizzatore polimerico riutilizzabile per ATRP su larga scala ..	16
4. CONCLUSIONI	19
5. BIBLIOGRAFIA	20

1. INTRODUZIONE

La polimerizzazione radicalica a trasferimento d'atomo o *atom transfer radical polymerization* (ATRP) è uno dei metodi di polimerizzazione radicalica a disattivazione reversibile (*reversible deactivation radical polymerization*, RDRP) più largamente studiato fin dalla sua scoperta nel 1995[1]. Le tecniche ATRP hanno aperto la strada a sintesi controllate di polimeri con progettazione precise dell'architettura di questi ultimi, compresi i copolimeri a blocchi, a gradiente, altamente ramificati e vari copolimeri con gruppi funzionali posizionati con precisione nella posizione desiderata lungo le catene polimeriche [1]. Oggi l'ATRP comprende una famiglia di reazioni di polimerizzazione accumulate dal fatto di impiegare tipicamente un alogenuro alchilico come iniziatore che dà inizio alla propagazione delle catene aggiungendo monomeri e formando il polimero. Il catalizzatore, usualmente un complesso di rame (Cu), viene inserito nell'ambiente di reazione sotto forma di $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_2/\text{L}$ dove L è un generico legante mentre X è un alogeno, solitamente Br o Cl. Nel caso delle foto-ATRP, *i.e.*, ATRP mediata fotochimicamente, quando il complesso $\text{X-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$ viene irradiato dalla luce, forma il corrispondente complesso eccitato, che in presenza di un donatore di elettroni viene ridotto ad una specie di Cu^{I} (*Figura 1*)[2]. Quest'ultimo agisce da attivatore dell'iniziatore o delle catene polimeriche dormienti, rompendo il legame C-X e generando un radicale che può propagare, permettere così la crescita della catena. Al tempo stesso, la specie attivante $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}^+$ si ossida e prende l'alogeno riformando $\text{X-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$ il quale può nuovamente venire fotoeccitato e ricominciare il ciclo, ma può anche disattivare le specie radicaliche propaganti [2]. L'equilibrio tra attivazione e disattivazione delle specie radicaliche permette il controllo delle dimensioni della catena. Poiché il potere riducente dei catalizzatori attualmente utilizzati è elevato, vengono utilizzate quantità molto piccole di catalizzatori, rendendo l'ATRP una procedura piuttosto scalabile e sostenibile [1].

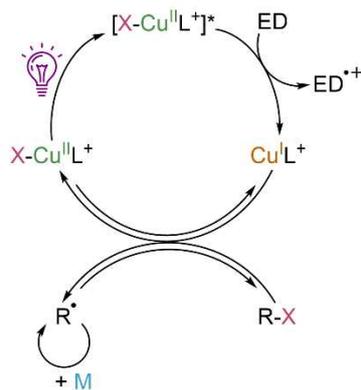


Figura 1. Schema generale di una tipica ATRP mediata fotochimicamente.

In industria vi è forte interesse per le polimerizzazioni radicaliche libere (*free radical polymerization*, FRP) a causa dei loro vantaggi tipici, come un'ampia scelta di monomeri, e condizioni di reazione relativamente blande rispetto ad altri processi di polimerizzazione, come ad esempio quelli ionici. FRP è tutt'oggi una delle tecniche di polimerizzazione più importanti, che nel 2015 è stata impiegata per produrre circa il 45% (170 milioni di tonnellate) di tutti i polimeri prodotti nel mondo[3]. Sebbene ATRP non sia necessariamente una tecnica che può sostituire FRP per molte produzioni, l'interesse industriale verso questa tecnica è in crescita, soprattutto per produrre *speciatly polymers* che trovano applicazione, ad esempio, nel settore biomedico e farmaceutico. Infatti, ATRP permette di preparare polimeri con peso molecolare predeterminato, distribuzione ristretta di pesi molecolari, sequenza di blocchi pre-determinata e architettura complessa, ottenendo quindi materiali polimerici funzionali avanzati [4]. Rimangono però dei problemi che ne limitano l'utilizzo su larga scala e che verranno discussi successivamente presentando una serie di soluzioni sviluppate negli ultimi anni.

Il problema pratico più importante in ATRP consiste nella necessità di effettuare le polimerizzazioni in atmosfera inerte, in quanto l'ossigeno presente nell'aria causa la terminazione delle catene radicaliche in maniera indesiderata e l'inibizione dell'attività del catalizzatore. Bastano semplicemente delle tracce di ossigeno per inibire completamente la reazione[4]. I radicali del carbonio e il complesso attivante $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{L}$ reagiscono con l'ossigeno molecolare per formare radicali perossidici e il disattivatore $\text{X-Cu}^{\text{II}}/\text{L}^+$ [5]. La soluzione ad oggi maggiormente impiegata per sopperire alla scarsa tolleranza all'ossigeno dei processi ATRP rimane il degasaggio dell'ambiente di reazione tramite gas inerti, sebbene recentemente siano stati proposti processi dove

l'ossigeno disciolto nell'ambiente di reazione viene consumato da enzimi o microrganismi [4]. Queste soluzioni però risultano tutt'altro che efficienti richiedendo molto tempo e/o una buona precisione di lavorazione, che per un operatore poco esperto o in azienda sono piuttosto difficili da ottenere. Negli ultimi anni sono stati proposti diversi approcci, uno dei quali, trattato in questa tesi, è una cosiddetta foto-ATRP con doppia catalisi. In questo approccio viene impiegato un fotosensitizzatore (solitamente indicato in modo generico come PC) organico o organometallico in grado di assorbire la luce visibile, insieme ad un tipico catalizzatore di ATRP del tipo $X-Cu^{II}/L^+$. Quest'ultimo funge da disattivatore e anche da attivatore principale per regolare l'equilibrio ATRP [5]. Tuttavia, la continua generazione e rigenerazione della specie attivante di $Cu(I)$ è garantita dall'azione del fotosensitizzatore. Questo permette di utilizzare una luce a basso consumo energetico e ridurre il quantitativo di rame in soluzione, il che è auspicabile dal punto di vista commerciale e ambientale.[6]

2. OBIETTIVO DEL LAVORO DI TESI

Il lavoro di tesi che segue tratta diversi metodi per rendere l'ATRP tollerante all'ossigeno. Ciò risulta necessario al fine di evitare il processo di degasaggio dell'ambiente di reazione, procedimento lungo e dispendioso che rende difficile mettere in pratica tali metodi sia su larga scala che su scala laboratoriale. Rimuovendo questo passaggio nel processo di reazione si potrebbe avere un risparmio non indifferente dal punto di vista economico. Inoltre diventerebbe possibile utilizzare ATRP per fare ricoprimenti di materiali di vario tipo lavorando all'aria aperta.

L'ATRP sfrutta diversi metodi di catalisi ma nello specifico, la tesi che segue, tratta processi dove i complessi di Cu^{II} e Cu^I sono i principali responsabili dell'equilibrio tra radicali propaganti e specie dormienti; tuttavia, l'utilizzo di irradiazione luminosa è necessario per l'avvenire della polimerizzazione. I processi mediati fotochimicamente infatti rivestono oggi grande interesse grazie alla loro efficienza e versatilità. Rendendo il processo di ATRP mediato fotochimicamente resistente all'ossigeno si riescono ad amplificare al massimo le sue proprietà positive e a renderlo più appetibile a livello industriale.

Le tecniche di catalisi seguenti sfruttano il piruvato di sodio in combinazione con i complessi di Cu per eliminare l'ossigeno, oppure l'eosina Y per rendere la riduzione del Cu^{II} possibile con l'impiego di luce a bassa potenza e su uno spettro cromatico più facilmente ottenibile

3. DISCUSSIONE

3.1. ATRP tollerante all'ossigeno tramite aggiunta di sodio piruvato

Il piruvato di sodio (SP) era stato impiegato in ATRP insieme all'enzima glucosio ossidasi (GOx) per sviluppare un sistema enzimatico di rimozione dell'ossigeno[4]. Il ruolo di SP era primariamente quello di reagire con il perossido di idrogeno generato durante la reazione tra GOx, glucosio e ossigeno, generando anidride carbonica, acqua e acetato di sodio [4]. Tuttavia, SP è anche noto per la capacità di formare complessi con sali di rame. Si è perciò cercato di studiare e sfruttare al meglio l'aggiunta di SP in ATRP.

Come sistema per valutare l'effetto di SP è stata scelta la polimerizzazione di isopropilacrilammide (NIPAM) in acqua, con grado di polimerizzazione target (*i.e.*, $[\text{monomero}]_0/[\text{iniziatore}]_0$) pari a 200 sotto irradiazione di luce violetta tramite LED ($\lambda = 394 \text{ nm}$, $2,6 \text{ mW cm}^2$) utilizzando 2-idrossietil 2 bromoisobutirrato (HOBiB) come iniziatore, CuBr_2 e tris[2-(dimetilammino)etil]ammina (Me_6TREN) come legante [4]. Le polimerizzazioni sono state effettuate senza degassare la miscela di reazione, ma svolgendo la polimerizzazione in un recipiente chiuso.

Inizialmente è stata svolta un ATRP di controllo, ovvero senza aggiungere SP, impiegando 250 ppm (rispetto al monomero) di CuBr_2 e 6 equivalenti di Me_6TREN rispetto al rame, poiché Me_6TREN libero può agire da elettrone donatore (Tabella 1, riga 1) [4]. Dopo 12 ore di irradiazione, la conversione di NIPAM misurata tramite $^1\text{H NMR}$ era del 16%. Inoltre, l'analisi cromatografica a permeazione di gel (GPC) ha mostrato che il polimero aveva un'elevata dispersità ($D = 1,86$) [4]. Questo è stato attribuito al fatto che in acqua si verifica tipicamente una dissociazione significativa del complesso $\text{X-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$ disattivatore a $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}^{2+}$ e un anione alogenuro libero. Il complesso $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}^{2+}$ non può agire come un disattivatore, portando a polimerizzazioni scarsamente controllate. Per contrastare questo problema, l'ATRP in ambiente acquoso viene eseguita in presenza di anioni alogenuro in largo eccesso per contrastare la dissociazione del disattivatore. Di conseguenza è stata ripetuta la polimerizzazione introducendo un tampone fosfato modificato impiegando sali di bromo ($\text{PBS}(\text{Br})$) anziché sali di cloro come si fa tradizionalmente. Il polimero ottenuto ha mostrato una dispersità leggermente inferiore, $D = 1,66$ (tabella 1, riga 2), ma la conversione è rimasta molto bassa, probabilmente a causa della presenza di ossigeno [4].

Successivamente, sono state valutate le prestazioni del sistema ATRP in presenza di SP, variando le quantità dei diversi componenti in modo da trovare il giusto compromesso tra

conversione, dispersità e tolleranza all'ossigeno (Tabella 1, righe 4-11) [4]. L'aggiunta di SP ha permesso di raggiungere una conversione di NIPAM quasi quantitativa in soli 30 minuti di irradiazione, con pesi molecolari misurati via GPC confrontabili con i risultati attesi teoricamente ($M_{n,th} = [\text{monomero}]_0/[\text{iniziatore}]_0 \cdot \text{conversione} + \text{massa molare dell'iniziatore}$), e dispersità bassa ($M_{n,GPC} = 31700, D = 1.16$) [4].

Si è visto inoltre che diminuendo la quantità di CuBr_2 a soli 50 ppm rispetto al NIPAM, la reazione ha raggiunto comunque elevata conversione del monomero (>97%), producendo un polimero con una dispersità $D = 1,37$) (Tabella 1, voce 6) [4]. Aumentando invece la quantità di CuBr_2 a 1000 ppm non ha migliorato il controllo sul processo di polimerizzazione. Si è poi visto che la polimerizzazione raggiunge conversioni elevate anche utilizzando un rapporto $[\text{CuBr}_2]/[\text{Me}_6\text{TREN}] = 1/1$, tuttavia il controllo tende a peggiorare rispetto a quando viene impiegato un eccesso di legante [4].

Con l'aumento della concentrazione di SP si denota un aumento della dispersità del polimero, infatti, portando la concentrazione di SP da 100 mM a 200 mM si ottiene PNIPAM con $D = 1,20$. Una possibile spiegazione potrebbe essere la generazione di radicali derivanti dalla scissione omolitica del SP sotto irradiazione [4]. Questi ultimi potrebbero avviare nuove catene polimeriche o terminare le catene in crescita polimerizzazione mediante accoppiamento radicalico. Diminuendo però la concentrazione di SP a 50 mM si ha solo una leggera diminuzione nella conversione del monomero, mantenendo una dispersità bassa del polimero, $D = 1,16$ [4].

La polimerizzazione delle acrilammidi mediante ATRP è un processo che risente di numerose reazioni secondarie che richiedono un'adeguata ottimizzazione del sistema di reazione per raggiungere buoni risultati. Una di queste reazioni consiste nella tendenza delle specie dormienti a dare ciclizzazione intramolecolare, che porta alla perdita del legame C-Br. L'entità di questa reazione dipende dalla struttura del gruppo ammidico e al fine di contrastarla è opportuno impiegare catalizzatori di ATRP molto attivi in modo da ottenere una polimerizzazione rapida, riducendo il contributo delle reazioni secondarie. Questo rimane valido anche nel sistema che impiega SP. Infatti, cambiando il legante con tris(2-piridilmetil) ammina (TPMA) che forma un complesso di Cu meno attivo verso i legami C-X si è vista una significativa diminuzione del controllo sulla polimerizzazione (Tabella 1, riga 12). Sebbene TPMA sia tradizionalmente impiegato nell'ATRP di acrilati e metacrilati in ambiente acquoso, nel caso delle acrilammidi la velocità di polimerizzazione

più bassa porta ad una perdita di gruppi terminali C–Br relativamente più significativa e la crescita della catena risulta, di contro, rallentata. Successivamente è stato usato il tris([(4-metossi-2,5 dimetil)-2-piridil]metil)ammina) (TPMA*), che forma con Cu un complesso più attivo di Cu/Me₆TREN. Tuttavia, è probabile che in questo sistema la velocità di attivazione sia così elevata da ottenere una concentrazione relativamente alta di radicali favorendo le reazioni di terminazione e perdendo parzialmente il controllo della polimerizzazione [4].

Tabella 1: ATRP di NIPAM in acqua tramite irraggiamento ($\lambda = 394$ nm) e senza degasare la miscela di reazione. [4]

No.	CuBr ₂ ^b (equiv.)	Ligand ^b (equiv.)	SP (mM)	1 × PBS(Br) ^c	Time (h)	Conv. ^d (%)	M _{n,th}	M _{n,GPC}	D ^e
1 ^f	0.05	Me ₆ TREN (0.30)	—	—	12	16	3600	9500	1.86
2	0.05	Me ₆ TREN (0.30)	—	✓	12	17	3900	2500	1.66
3	0.05	Me ₆ TREN (0.30)	100	✓/—	0.5	>99	22 800	19 500	1.42
4	0.05	Me ₆ TREN (0.30)	100	✓	0.5	>99	22 800	31 700	1.16
5	0.02	Me ₆ TREN (0.12)	100	✓	0.5	99	22 600	24 800	1.21
6	0.01	Me ₆ TREN (0.06)	100	✓	0.5	97	21 700	27 200	1.37
7	0.10	Me ₆ TREN (0.30)	100	✓	0.5	99	22 600	29 700	1.17
8	0.05	Me ₆ TREN (0.15)	100	✓	0.5	98	22 400	29 800	1.18
9	0.05	Me ₆ TREN (0.05)	100	✓	0.5	99	22 600	27 000	1.49
10	0.05	Me ₆ TREN (0.30)	200	✓	0.5	>99	22 800	31 100	1.20
11	0.05	Me ₆ TREN (0.30)	50	✓	0.5	98	22 400	28 000	1.16
12	0.05	TPMA (0.30)	100	✓	0.5	54	12 300	17 700	1.84
13	0.01	TPMA* ³ (0.30)	100	✓	0.5	93	21 200	25 600	1.46

Le prestazioni di questo sistema sono state ulteriormente valutate in una serie di polimerizzazioni variando il grado di polimerizzazione (DP) target, cioè, diminuendo la quantità di iniziatore nel sistema in modo da raggiungere a conversione quantitativa i seguenti DP: 100, 200, 400, 1000 e 2000 (Tabella 2, righe 1–5) [4]. La concentrazione di CuBr₂ è stata mantenuta a 250 ppm rispetto al monomero. In tutti i casi, sono state raggiunte conversioni quasi quantitative del monomero ottenendo polimeri con \bar{D} nell'intervallo 1,16–1,44. Tuttavia, per DP più elevati (4000 e 10000), sono state osservate una deviazione significativa dai pesi molecolari teorici e superiori \bar{D} (Tabella 2, righe 6 e 7) [4]. Inoltre, le tracce GPC dei polimeri hanno mostrato uno scodamento significativo verso bassi pesi molecolari. Questo fenomeno potrebbe essere attribuito alla continua formazione di nuove catene, probabilmente generate da radicali formati dalla scissione omolitica fotochimica di SP [4].

Tabella 2: ATRP di NIPAM in acqua tramite irraggiamento ($\lambda = 394 \text{ nm}$) e senza degasare la miscela di reazione, variando il grado di polimerizzazione target. [4]

No.	[NIPAM]/[HOBiB]/[CuBr ₂]/[Me ₆ TREN]	Time (min)	Conv. ^b (%)	$M_{n,th} \times 10^{-3}$	$M_{n,GPC} \times 10^{-3}$	\mathcal{D}^c
1	100/1/0.025/0.15	30	99	11.4	15.7	1.20
2	200/1/0.05/0.30	30	99	22.8	31.7	1.16
3	400/1/0.10/0.60	30	99	45.0	58.4	1.20
4	1000/1/0.25/1.50	30	99	112.1	135.8	1.32
5	2000/1/0.50/3.00	30	99	263.5	272.1	1.44
6	4000/1/1.00/6.00	20	97	438.7	278.1	1.58
7	10 000/1/2.50/15.00	20	96	1085.0	361.4	1.67

La polimerizzazione del NIPAM è stata studiata poi in un recipiente di reazione aperto (Fig. 1). La reazione è stata eseguita in presenza del tampone PBS(Br), con [NIPAM]/[HOBiB]/[CuBr₂]/[Me₆TREN] = 200/1/0,05/0,30, in presenza di SP 100 mM [4].

Un breve periodo di induzione di 15 minuti è stato visto in questo sistema. Ciò nonostante, la polimerizzazione ha raggiunto alta conversione (97%) nei successivi 15 minuti per un totale di reazione di 30 minuti ottenendo un polimero con dispersità $\mathcal{D} = 1.15$ [4]. Inaspettatamente, la polimerizzazione in recipiente aperto ha portato ad un polimero con peso molecolare più simile al valore teorico ($M = 22400$, $M_{n,GPC} = 25400$, Tabella 3, riga 2) rispetto alla polimerizzazione in recipiente chiuso ($M_{n,th} = 22800$, $M_{n,GPC} = 31700$, Tabella 2, riga 2) [4]. Questo andamento è stato osservato anche per diversi target DP (Tabella 3). In tutti i casi sono state misurate conversioni del monomero del 65–97% e polimeri con distribuzioni di peso molecolare ristrette ($\mathcal{D} = 1,15-1.32$) [4].

L'ipotesi principale è che in questo sistema aperto l'attivatore $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}^+$ venga costantemente ossidato a formare la specie disattivante di Cu^{II} risultando in conversioni di monomero inferiori, ma al tempo stesso portando ad un migliore controllo sulla polimerizzazione.

Tabella 3: ATRP di NIPAM in acqua tramite irraggiamento ($\lambda = 394 \text{ nm}$), senza degasare la miscela di reazione e in recipiente aperto all'aria. [4]

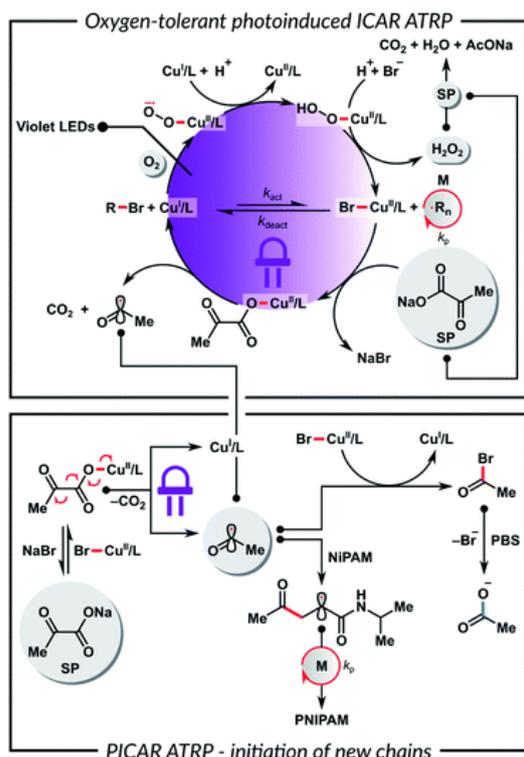
No.	[NIPAM]/[HOBiB]/[CuBr ₂]/[Me ₆ TREN]	Time (min)	Conv. ^b (%)	$M_{n,th} \times 10^{-3}$	$M_{n,GPC} \times 10^{-3}$	\mathcal{D}^c
1	100/1/0.025/0.15	40	93	10.7	16.0	1.16
2	200/1/0.05/0.30	30	97	22.4	25.4	1.15
3	400/1/0.10/0.60	30	93	42.2	56.0	1.16
4	1000/1/0.25/1.50	30	65	73.7	94.7	1.28
5	2000/1/0.50/3.00	30	66	149.4	176.4	1.32



open vial

Figura 2. Fotografia del recipiente di polimerizzazione aperto all'aria.[4]

In seguito a queste polimerizzazioni e ad alcuni esperimenti di caratterizzazione del sistema catalitico è stato proposto il meccanismo di reazione riportato nello Schema 1. In breve, SP forma un complesso con Cu^{II} , $(\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CO}_2)\text{-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$. Sotto irradiazione con luce UV o violetta si ha rottura omolitica del legame C-C nel piruvato. Questo risulta in decarbossilazione con riduzione della specie di Cu^{II} a Cu^{I} , generando quindi l'attivatore di ATRP. Si forma inoltre un radicale acile che può contribuire a generare nuove catene per addizione di molecole di monomero, e al tempo stesso porta alla rigenerazione dell'attivatore spostando l'equilibrio di ATRP verso la specie di Cu^{I} . L'utilizzo di una soluzione tampone permette di mantenere relativamente bassa la concentrazione di radicali acilici, limitando la generazione di nuove catene. Il processo è stato chiamato PICAR ATRP, dove PICAR significa *photoinduced initiators for continuous activator regeneration*, ad indicare che il sistema si basa sulla generazione fotoindotta di specie radicaliche che servono a rigenerare continuamente l'attivatore della polimerizzazione [4].



Schema 1: meccanismo di reazione proposto per il processo di ATRP in presenza di SP. [4]

3.2. PICAR ATRP tollerante all'ossigeno su grandi volumi di reazione

Lo *scale-up* (la crescita in termini di volume impiegato di un processo chimico) del processo di PICAR ATRP (schema 1) è essenziale per dimostrare la fattibilità di questa polimerizzazione su grandi volumi e per valutare le sue prestazioni su scala industriale[7]. Il monomero utilizzato per lo studio dello *scale up* di PICAR ATRP è stato l'acrilammide (AAM), e gli altri componenti del sistema sono sostanzialmente identici a quelli descritti nella sezione precedente.

Per praticare uno *scale up* è necessario prima ottimizzare le condizioni di reazione su piccola scala. Perciò inizialmente, su un volume totale di 5 mL, sono stati determinati gli effetti di: forza del tampone (tabella 4, righe da 1 a 3), natura e concentrazione degli alogenuri presenti (tabella 4, righe da 14 a 16), lunghezza d'onda della luce (Tabella 4, righe 1, da 10 a 13), concentrazione del catalizzatore (tabella 4 righe 1,4,5), concentrazione di SP (Tabella 4, righe 8 e 9), monomero e tipo di iniziatore (Tabella 4, righe 6 e 7) [7].

Tutte le polimerizzazioni sono state effettuate in condizioni blande per evitare la perdita della funzionalità dell'estremità della catena.

Tabella 4: PICAR ATRP di acrilammide a $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, in presenza di piruvato di sodio, $V=5\text{ ml}$, in vial chiuse. [7]

Entry	Monomer	C_X (M, X)	C_{CuX_2} ($\times 10^4$ M)	C_{SP} (M)	Buffer strength (mM)	t (h)	Conv. ^b (%)	M_n^{GPC} (kDa) ^c	M_w^d (kDa) ^d	D^e
1	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	3	>99	30.7	50.0	1.25
2	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	20	3	98	37.5	49.2	1.50
3	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	100	5	–	–	–	–
4	AAm	0.1, Br	1, Br	0.1	10	3	>99	33.9	50.0	1.25
5	AAm	0.1, Br	0.5, Br	0.1	10	3	75	26.6	37.5	1.41
6	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	3	98	41.3	53.9	1.26
7	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	4	83	55.1	210.7	1.65
8	AAm	0.05, Br	2, Br	0.1	10	3	96	48.3	47.9	1.29
9	AAm	0.1, Br	2, Br	0.05	10	3	49	27.0	24.7	1.31
10	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	3	–	–	–	–
11	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	3	–	–	–	–
12	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	1	>99	32.1	49.9	1.26
13	AAm	0.1, Br	2, Br	0.1	10	2	34	14.3	17.2	1.41
14	AAm	0.137, Cl	2, Cl	0.1	10	2	96	37.8	47.5	1.64
15	AAm	0.3, Cl	2, Cl	0.1	10	2	98	35.9	49.0	1.57
16	AAm	1.0, Cl	2, Cl	0.1	10	3	77	29.3	39.0	1.44

Studiando il comportamento della polimerizzazione al variare della concentrazione di PBS è stato osservato che il tampone è cruciale per PICAR ATRP, poiché quest'ultima è sensibile alle variazioni di pH e alle reazioni collaterali che possono influenzare il processo. Effettuando la polimerizzazione a pH neutro si evita la protonazione del legante amminico che avverrebbe in ambiente acido o la formazione di idrossidi di Cu^{II} che non agiscono da disattivatori. Tuttavia, gli anioni fosfato nel tampone, essendo forti concorrenti dei ligandi amminici e degli alogenuri per il centro metallico, tendono a coordinarsi al rame ad alte concentrazioni [7]. Variando in maniera crescente la concentrazione di tampone fosfato nell'ambiente di reazione, infatti, si denota che a basse concentrazioni la reazione avviene velocemente ma con scarso controllo, mentre aumentando la concentrazione si ha gradualmente più controllo ma la reazione decorre più lentamente fino a non avvenire affatto (Tabella 4, righe 1-3) [7]. Sono stati testati inoltre diversi tipi di sorgenti luminose, quali luce blu e bianca che però non hanno promosso la polimerizzazione, probabilmente perché non sono sufficientemente energetiche per promuovere la fotolisi del complesso di Cu con piruvato. La luce solare naturale, possedendo una componente nel violetto e UV, sembra ideale per questa polimerizzazione. Tuttavia, il suo impiego ha presentato dei problemi; infatti, il controllo sulla polimerizzazione è risultato peggiore che nel caso di impiego di luce LED violetta, probabilmente perché il più ampio spettro della luce visibile ha favorito una serie di vie di terminazioni radicaliche [7].

Successivamente è stato studiato l'effetto della variazione della concentrazione di catalizzatore Cu^{II} sulla polimerizzazione. Si è visto che riducendo la concentrazione iniziale di Cu^{II} , aumenta la dispersità e diminuisce la conversione (Tabella 4, righe 4 e 5),

probabilmente a causa della concentrazione troppo bassa di catalizzatore [7]. Nell'ottica di rendere lo *scale-up* più economico, è stata ridotta la quantità di NaBr e piruvato di sodio. Si è notato però che abbassando la concentrazione di NaBr, la polimerizzazione risulta leggermente meno controllata probabilmente perché diminuisce relativamente la concentrazione di specie $\text{Br-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$ che agisce da disattivatore. Riducendo invece la concentrazione di SP, la conversione è scesa sensibilmente e la dispersità è peggiorata, dimostrando ancora una volta che SP è essenziale per questi sistemi di ATRP che operano in presenza di ossigeno [7].

Per valutare i possibili vantaggi dell'uso di un macroiniziatore rispetto ad una piccola molecola, sono stati confrontati HOBiB con mPEO₅₀₀₀-BiB (poli (etilen glicole) monometil etere bromoisobutirrato, con $M_n \sim 5000$ Da). In entrambi i casi, i copolimeri risultanti sono stati controllati e la conversione del monomero è risultata soddisfacente (Tabella 4, righe 6 e 7) [7].

Confrontando poi l'uso di cloruri e bromuri, è stato confermato l'andamento tipico in ATRP, dove i cloruri portano a disattivazione meno efficace rispetto ai bromuri. Utilizzando cloruri si ottiene infatti un polimero con dispersità molto più elevata. Nonostante l'utilizzo di PBS la polimerizzazione non risulta controllata e il polimero ha una massa molare misurata tramite GPC che differisce notevolmente dal valore teorico. Aumentando la concentrazione di cloruri mediante aggiunta di NaCl in soluzione per favorire la formazione del disattivatore, si è ottenuto un polimero con dispersità ancora maggiore dimostrando ancora di più l'inadeguatezza dei cloruri in PICAR ATRP [7].

Una volta ottimizzato quindi il processo PICAR ATRP di Aam su piccola scala si è ripetuto il processo su grandi volumi fino ad un volume totale di 2 L, con un fattore di scale up di 400 [7]. Come si vede dai risultati riportati in Tabella 5, anche su scala elevata si riesce a raggiungere una conversione del monomero superiore al 90% in 4 h, ottenendo PAAm con massa molare in linea con le attese e dispersità intorno a 1,2 [7].

Tabella 5: Scale up di PICAR ATRP di acrilammide a $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, in presenza di piruvato di sodio, con diversi volumi di reazione, in vial chiuse, senza degasare la miscela di reazione [7].

Entry	Scale up factor ^b	V_f (L)	t (h)	Conv. ^c (%)	M_n^{GPCd}	M_n^{the}	D^f
1	8	0.04	2	91	30.1	45.9	1.19
2	50	0.25	2.5	97	31.1	48.6	1.19
3	100	0.5	2.5	96	29.8	48.3	1.22
4	200	1	4	92	31.5	46.3	1.17
5	400	2	4	94	30.1	42.5	1.21

3.3. ATRP con doppia catalisi fotocatalizzatore/complesso di rame, sotto irradiazione con luce verde

Le tecniche di ATRP mediate fotochimicamente, compresa PICAR ATRP usano processi fotochimici per generare la specie attivante $\text{Cu}^{\text{I}L^+}$ e avviare la polimerizzazione, ma spesso richiedono luce UV che risulta essere una soluzione piuttosto dispendiosa e complicata. Tuttavia, è stato recentemente proposto l'utilizzo di fotosensibilizzatori capaci di assorbire luce visibile e, in seguito a fotoeccitazione, ridurre i complessi di Cu^{II} tipicamente usati come catalizzatori ATRP. Un esempio di questo sistema utilizza eosina Y (EY) (figura 3.b) che viene eccitata con luce verde ($\lambda = 520\text{ nm}$) per attivare il catalizzatore di Cu^{II} tramite trasferimento elettronico (figura 3.c)[8]. Nella doppia catalisi EY/Cu, sia EY in stato eccitato di tripletto sia il complesso attivatore $\text{Cu}^{\text{I}L^+}$ possono reagire con l'ossigeno presente in soluzione. La continua rigenerazione di $\text{Cu}^{\text{I}L^+}$ da parte di EY aiuta perciò a conferire perciò tolleranza all'ossigeno (figura 3.c) [8].

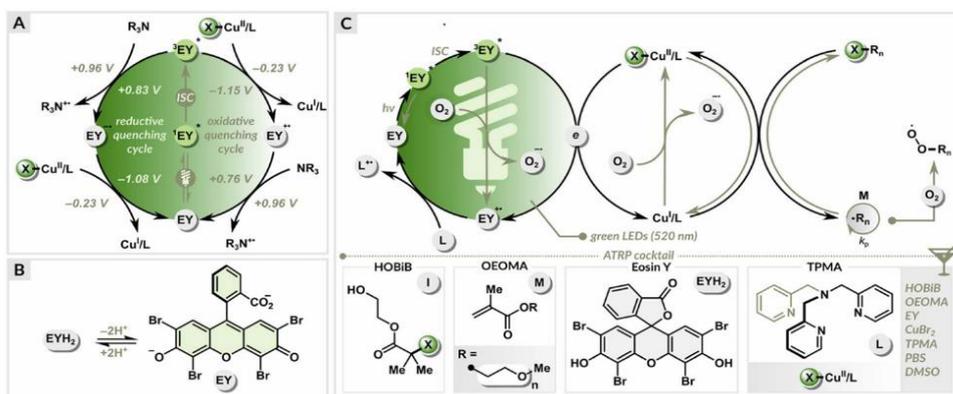


Figura 3: (a) possibili vie con cui l'eccitazione di EY può portare alla riduzione delle specie di Cu(II); (b) formazione dello stato attivato dell'eosina; (c) meccanismo di ATRP proposto e componenti principali. [8]

Al fine di studiare l'efficacia di questa catalisi, sono state effettuate una serie di polimerizzazioni di prova impiegando come monomero OEOMA (oligo(etilen glicole) metil etere metacrilato), irradiando il sistema con luce verde. Il sistema di catalisi è composto da HOBiB come iniziatore, EY in forma neutra (EYH₂) come fotosensibilizzatore e CuBr₂/TPMA come catalizzatore. Il sistema è mantenuto a condizioni di pH costante tramite tampone fosfato. Dalle prove eseguite è emerso che concentrazioni elevate di EYH₂ hanno portato a buone conversioni del monomero, ottenendo però polimeri con dispersità più alta (Tabella 6, righe 5 e 7) [8]. Riducendo invece la concentrazione di EYH₂, la conversione di monomero è inferiore, ma il controllo migliora dando quindi polimeri con buona dispersità (Tabella 6, righe 8 e 9) [8]. Per quanto riguarda il catalizzatore CuBr₂/TPMA, l'aumento della concentrazione di rame ha rallentato la polimerizzazione ma ha migliorato il controllo (Tabella 6, righe 10 e 11) [8]. Ciò dimostra che la concentrazione di entrambi i catalizzatori va mediata in maniera da avere risultati accettabili da entrambi i punti di vista, sia della dispersità del polimero che della conversione [8].

Tabella 6: ATRP catalizzata da CuBr₂/TPMA in presenza di EYH₂ con irradiazione di luce verde ($\lambda = 520$ nm). [8]

No.	EYH ₂ (equiv)	CuBr ₂ (equiv)	TPMA (equiv)	rpm ^b	Conv. ^c (%)	$M_{n,th}$	$M_{n,abs}^d$	$M_{n,app}^e$	D^e
1	—	0.2	0.6	0	0	—	—	—	—
2	0.05	—	0.6	0	89	89 000	187 500	126 000	4.30
3	0.05	0.2	0.6	0	88	88 000	84 000	65 000	1.19
4	0.05	0.2	0.6	250	86	86 000	82 500	64 000	1.18
5	0.05	0.2	0.6	500	86	86 000	86 000	66 000	1.15
6	0.05	0.2	0.6	1000	86	86 000	86 000	66 000	1.18
7	0.1	0.2	0.6	500	89	89 000	89 500	68 500	1.20
8	0.01	0.2	0.6	500	84	84 000	79 500	62 000	1.15
9	0.005	0.2	0.6	500	80	80 000	73 000	58 000	1.16
10	0.01	0.3	0.6	500	74	74 000	70 000	56 000	1.14
11	0.01	0.1	0.6	500	92	92 000	90 500	69 000	1.21
12	0.01	0.2	0.4	500	77	77 000	61 000	50 000	1.19
13	0.01	0.2	1.2	500	91	91 000	90 500	69 000	1.16

Dalle prove eseguite si è notato anche che non è presente alcuna conversione del monomero nel momento dello spegnimento della luce. Questo viene spiegato dal momento che l'attivatore Cu^IL⁺ viene ossidato dall'ossigeno presente nell'ambiente di reazione, la cui diffusione è accelerata dall'agitazione della miscela, e in assenza della luce non avviene la rigenerazione dell'attivatore stesso [8]. Quindi quando viene spenta la luce, l'ATRP viene inibita rapidamente, arrestando la propagazione del polimero. Questo può però risultare favorevole poiché permette di esercitare facilmente un perfetto controllo delle dimensioni dei polimeri formati, potendo interrompere la polimerizzazione quando desiderato [8].

Un altro scopo applicativo di questo metodo consiste nella possibilità di creare coniugati polimero-proteina. La formazione di bioconiugati di questo tipo ha molta rilevanza in ambito biomedico in quanto molte proteine tendono ad essere instabili e soggette ad aggregazione in diversi mezzi, ostacolando così il loro impiego. L'ancoraggio polimerico protegge le proteine dalla denaturazione e riduce la risposta immunologica in condizioni fisiologiche [8]. Tuttavia, la creazione di bioconiugati tramite tecniche di ATRP più convenzionali è complessa poiché il degasaggio può causare aggregazione rendendo impossibile la lavorazione, inoltre la luce UV tende a denaturare le proteine. Il sistema catalitico basato su EY/Cu e luce verde è stato perciò usato per aggraffare catene polimeriche all'albumina sierica bovina (BSA) che ha dato come risultato un ibrido proteina-polimero con una conversione del monomero consistente in tempi brevi [8]. Questa possibilità apre la strada ad un'ampia gamma di applicazioni come i coniugati acido nucleico-polimero e la funzionalizzazione di cellule.

3.4. Utilizzo di un fotocatalizzatore polimerico riutilizzabile per ATRP su larga scala

Uno dei principali svantaggi dei sistemi descritti sopra è legato all'utilizzo di catalizzatori e fotosensibilizzatori omogenei, i quali sono difficilmente recuperabili a fine reazione e riutilizzabili. Inoltre, questi composti tendono a contaminare il prodotto di reazione rendendo necessarie procedure di purificazione spesso costose. Inoltre, a causa dei problemi trattati nelle sezioni precedenti, la messa in opera di sistemi fotocatalitici per ATRP alimentati da energia solare risulta difficoltosa. Nell'ottica di ovviare a questo problema è stato sviluppato un polimero altamente reticolato e coniugato, a base di fosfina, PPh₃-CHCP [3]. Grazie alla presenza dei gruppi fosfinici, questo agisce da fotocatalizzatore, in grado sia di attivare i legami C-Br, ma soprattutto di ridurre le specie di Cu(II) alla specie attivante Cu^IL⁺. Inoltre, la sua natura eterogenea lo rende facilmente recuperabile a fine reazione [3].

L'impiego di PPh₃-CHCP in ATRP sotto irradiazione di luce solare ha permesso di raggiungere buoni risultati, anche su scala di reazione considerevole (centinaia di mL), in presenza di quantità limitate di ossigeno (senza degasaggio, ma in recipiente chiuso). Il

fotocatalizzatore è stato sintetizzato tramite reazione di alchilazione di Friedel-Crafts tra trifenilfosfina (TPP) e dimetossibenzene (DMB) con cloruro di ferro (III) (figura 4a) [3].

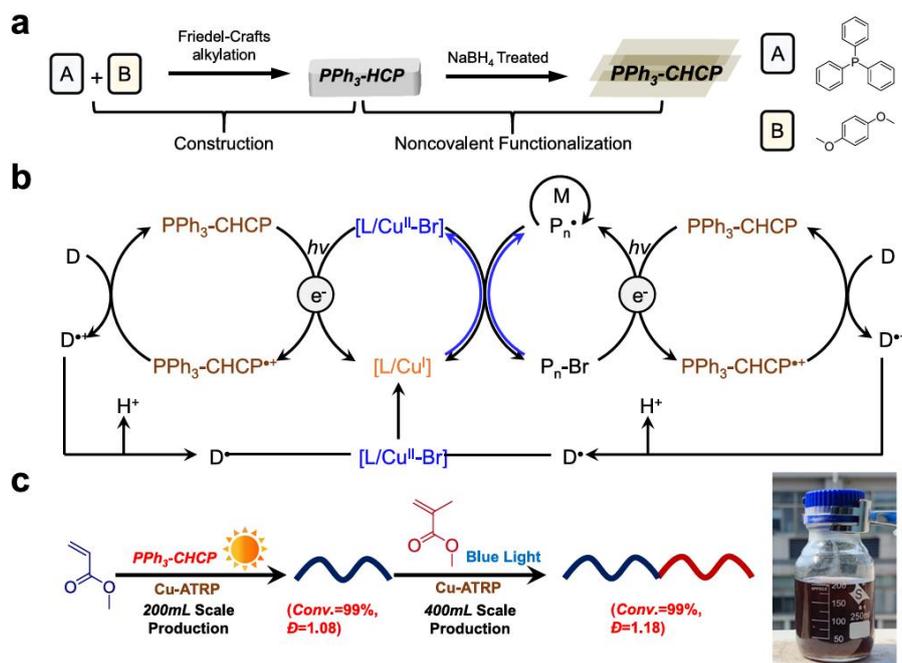


Figura 4: Sviluppo di un fotocatalizzatore per ATRP con luce solare su larga scala. A) Strategia per la fabbricazione di $\text{PPh}_3\text{-CHCP}$. B) Meccanismo proposto del processo di ATRP catalizzato da complessi di Cu e $\text{PPh}_3\text{-CHCP}$. C) Schema generale del sistema di polimerizzazione per la creazione di copolimeri a blocchi (foto inserita: scala di reazione di 200 ml di poli(metil acrilato) sotto irradiazione solare). [3]

Per valutare l'efficacia del sistema di catalisi sviluppato sono state effettuate delle polimerizzazioni di controllo utilizzando $\text{CuBr}_2/\text{Me}_6\text{TREN}$ come catalizzatore, in presenza di $\text{PPh}_3\text{-CHCP}$, con metil acrilato (MA) come monomero e HOBiB come iniziatore, a temperatura ambiente [3]. L'assenza di $\text{PPh}_3\text{-CHCP}$ o l'irraggiamento al buio hanno dimostrato l'importanza del fotocatalizzatore per rigenerare le specie attivanti, dato che in queste condizioni la polimerizzazione non avveniva [3].

Sotto luce a spettro ampio, comprese lunghezze d'onda centrate nel blu e rosso, e luce bianca, le polimerizzazioni hanno dimostrato l'efficacia del fotocatalizzatore. In particolare, la polimerizzazione con luce solare ha raggiunto conversioni di monomero quantitative in tempi accettabili (circa 6 h) (tabella 7, righe 11-12) [3]. Il sistema ha permesso di ottenere polimeri con dispersità molto bassa e un efficace controllo del peso molecolare. Il tempo di reazione aumenta impiegando lunghezze d'onda più elevate, a causa del minore assorbimento di $\text{PPh}_3\text{-CHCP}$. Ciononostante, le reazioni hanno mostrato un elevato controllo delle catene polimeriche anche utilizzando luce nella regione del vicino infrarosso

(NIR), con conversione del monomero quantitativa in 12-16 h anche in condizioni di bassa intensità luminosa (tabella 7, righe 6-10) [3].

Tabella 7: ATRP di MA utilizzando il fotocatalizzatore eterogeneo PPh₃-CHCP sotto irradiazione di luce blu, verde, arancione, rossa, bianca e luce solare. [3]

entry	Monomer	Light Source	CuBr ₂ /L	PPh ₃ -CHCP (mg/mL)	Time (h)	Conv (%)	$M_{n,th}$	M_n	\bar{D}
1	MA	Blue-0.9 mW/cm ²	1/3	0.5	3	99	17300	16600	1.07
2	MA	Green-0.9 mW/cm ²	1/3	0.5	8	99	17300	17600	1.06
3	MA	Orange-2.0 mW/cm ²	1/5	1	12	99	17300	17900	1.06
4	MA	Red-2.0 mW/cm ²	1/5	1	12	99	17300	18000	1.07
5	MA	White-0.9 mW/cm ²	1/3	0.5	12	99	17300	16900	1.07
6	MA	730 nm-10 mW/cm ²	1/5	1	16	99	17300	18100	1.08
7	MA	760 nm-10 mW/cm ²	1/5	1	12	99	17300	18100	1.07
8	MA	800 nm-10 mW/cm ²	1/5	1	12	99	17300	16600	1.09
9	MA	850 nm-15 mW/cm ²	1/5	1	16	99	17300	18400	1.08
10	MA	940 nm-15 mW/cm ²	1/5	1	12	99	17300	17100	1.06
11	MA	Sun-100 mW/cm ²	1/3	0.5	6	99	17300	18600	1.06
12* ^a	MA	Sun-100 mW/cm ²	1/3	0.5	6	99	17300	17300	1.08

Questi risultati suggeriscono un notevole potenziale per applicazioni su larga scala e per la produzione industriale di polimeri ben definiti utilizzando luce solare naturale. Inoltre, il vantaggio intrinseco nell'utilizzo di questo fotocatalizzatore sussiste nella sua natura eterogenea grazie alla struttura altamente reticolata. Questo ne facilita notevolmente la separazione a fine reazione. La possibilità di riutilizzare il fotocatalizzatore in più cicli di polimerizzazione è stata dimostrata, osservando alta efficienza per 5 polimerizzazioni consecutive [3]. Proprietà che unite con l'ottimo controllo consentito dalla luce e la versatilità delle lunghezze d'onda impiegabili rende il processo ottimo per impieghi industriali [3].

4. CONCLUSIONI

La presenza di ossigeno nell'ambiente di reazione per le polimerizzazioni ATRP rappresenta un problema significativo, a cui sono state proposte diverse soluzioni. Innanzitutto, sono stati implementati sistemi per rimuovere l'ossigeno dall'ambiente di reazione, con particolare riferimento a SP, la cui versatilità è dimostrata anche dalla capacità di operare su volumi di polimerizzazione più consistenti, fino a 2 L. Inoltre, la necessità di impiegare luce con lunghezze d'onda più elevate, in particolare luce visibile o NIR, ha portato all'adozione di sistemi fotocatalitici, come l'EY, che permettono l'utilizzo di fonti luminose meno costose e più facili da utilizzare, ampliando così le applicazioni anche a contesti biologici. Infine, in un'ottica industriale, si rende necessario non solo ottenere le stesse prestazioni utilizzando la luce solare, ma anche garantire una facile separazione e riutilizzo del catalizzatore nell'ambiente di reazione. A questo scopo, è stato impiegato il PPh₃-CHCP, un polimero altamente reticolato che grazie alla sua natura eterogenea facilita la sua separazione dall'ambiente di reazione e consente polimerizzazioni controllate anche con luce solare.

Alcune prospettive per il futuro in questo campo includono l'allargamento della gamma di centri metallici per ATRP. In particolar modo l'utilizzo della coppia Fe^{II}/Fe^{III} anziché Cu^{II}/Cu^I permetterebbe di diminuire i costi, oltre ad offrire maggiore biocompatibilità e citocompatibilità. Un altro problema che andrà risolto in futuro risulta essere la difficoltosa scalabilità del processo, come riportato precedentemente. Passando infatti a volumi su scala industriale si potrebbero riscontrare problemi non evidenziabili alla scala di laboratorio che andrebbero ad inficiare sulla funzionalità del processo.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Matyjaszewski, K. In *European Polymer Journal* **2024**, 211.
- [2] Dadashi-Silab, S., Kim, K., Lorandi, F., Szczepaniak, G., Kramer, S., Peteanu, L., & Matyjaszewski, K. *ACS Macro Letters* **2022**, 11(3), 376–381.
- [3] Fang, W. W., Yang, G. Y., Fan, Z. H., Chen, Z. C., Hu, X. L., Zhan, Z., Hussain, I., Lu, Y., He, T., & Tan, B. E. *Nature Communications* **2023**, 14(1).
- [4] Szczepaniak, G., Łagodzińska, M., Dadashi-Silab, S., Gorczyński, A., & Matyjaszewski, K. *Chemical Science* **2020**, 11(33), 8809–8816.
- [5] Jeon, W., Kwon, Y., & Kwon, M. S. *Nature Communications* **2024**, 15(1).
- [6] Ti, Q., Fang, L., Bai, L., Luo, H., Sun, R., Ba, X., & Chen, W. *Macromolecules* **2023**, 56(11), 4181–4189
- [7] De Bon, F., B. Barbosa, A., Fonseca, R. G., Fantin, M., Serra, A. C., & F. J Coelho, J. *Chemical Engineering Journal* **2023**, 451.
- [8] Szczepaniak, G., Jeong, J., Kapil, K., Dadashi-Silab, S., Yermeni, S. S., Ratajczyk, P., Lathwal, S., Schild, D. J., Das, S. R., & Matyjaszewski, K. *Chemical Science* **2022**, 13(39), 11540–11550.

RINGRAZIAMENTI

Un grande ringraziamento va alla mia famiglia, i miei genitori che mi hanno aiutato in questi anni e supportandomi e incoraggiandomi, grande grazie ai miei nonni che, anche se non ci capiscono molto di quello che studio mi incoraggiano sempre a non mollare e alla zia Paola con il conforto e il quasi incendio doloso che rischia a ogni mio esame con i ceri.

Ringrazio tutte le persone al dipartimento che ho conosciuto in questi anni e mi sono state amiche: Sara, che mi ha aiutato tantissimo specialmente in questi ultimi mesi e mi aiuta e supporta sempre qui e in molte altre occasioni, anche se a volte le provo qualche crisi di nervi, a Giorgio e Giorgia, i primi amici che mi sono fatto in dipartimento con i quali ho fatto il primissimo gruppo di studio dai chimici (ho parlato solo io quella volta ma dettagli...), che mi hanno accompagnato in questi anni e spero che continueranno a farlo senza strozzarmi, al mitico Tetta che dal primo anno ha perso il suo nome proprio per acquisire il nome del suo spirito guida, alla Madda che non mi ha ancora strangolato ne scoperto dove abito (per fortuna), alla Lisa anche se quando ha fame non ragiona e si arrabbia esplodendo di conseguenza (Giorgio mi dispiace per te), a Talebatman per difendere dal crimine la città, a regolino che è pieno di lifehack per aggirare il sistema, al trio di persone con cui condivido la grappa alla prugna e tutti gli altri amici che mi hanno aiutato a superare le difficoltà in questi anni (MA ALLA MIA MAMMA DI PIÙ).

Una menzione va inoltre fatta per la mia relatrice che mi ha sopportato per tutti i colloqui e il mio modo becero di scrittura avendoci messo una toppa in più di un'occasione.