



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA INDUSTRIALE

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

SINTESI E PROPRIETÀ DELLE POLI (2-OSSAZINE)

Relatore: Prof. Edmondo Maria Benetti

Controrelatore: Prof. Antonino Polimeno

LAUREANDO: Francesco Marcazzan

Matricola: 2089362

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

PAROLE CHIAVE

- PAOZI
- IMMINO ETERI CICLICI
- CROP

RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro di tesi ha richiesto tempo, sacrificio, impegno e tutto ciò non sarebbe stato possibile senza l'aiuto delle persone che mi hanno accompagnato in questo viaggio.

Un ringraziamento sincero e forte va a tutti i componenti del Laboratory for Macromolecular and Organic Chemistry (MOC) dell'Università di Padova, che mi hanno accolto e mi hanno supportato durante il mio lavoro e perché con voi ho trovato un ambiente stimolante e amichevole.

Al Prof. Benetti e alla Prof.ssa Lorandi dedico un grazie particolare, perché se questo lavoro ha preso vita è sicuramente anche merito vostro. Siete stati al mio fianco in tutto il percorso e non avete mai esitato nel fornirmi l'aiuto necessario nel momento del bisogno.

Un ringraziamento enorme poi va ad Alberto, per essere stato non solo un bravissimo tutor, ma anche un grande punto di riferimento. Ti auguro il meglio sia nella tua carriera lavorativa, sia nella tua vita personale.

Un enorme grazie anche a Rachele, Daniele, Anna, Pietro, Carlos e Ony, perché in voi ho trovato non solo dei fantastici colleghi, ma anche degli ottimi amici con cui poter passare piacevolmente il tempo.

Un ringraziamento particolare va alle mie compagne di corso e laboratorio Asya e Martina, per la vostra amicizia, la vostra simpatia e il vostro supporto durante tutti questi anni. Porterò tutto questo nel mio cuore per sempre.

Grazie anche a Riccardo e a Eleonora, perché la vostra compagnia, la vostra amicizia e le nostre rimpatriate mi hanno permesso di conoscervi meglio e scoprire le meravigliose persone che siete. Vi auguro una vita e una carriera piena di soddisfazioni.

Grazie anche ai miei amici per la compagnia e l'affetto che dimostrate giorno dopo giorno e che non mi fate mai mancare, siete preziosi e importanti per me.

Un ringraziamento anche alla mia Comunità Capi del Valdalpone 1, che negli anni ha condiviso con me momenti unici e che condivide assieme a me uno scopo importante. Il vostro supporto e la vostra presenza sono punti saldi della mia vita.

Dedico questa tesi e il ringraziamento più importante di tutti alla mia famiglia e ai miei parenti. Perché avete supportato il mio percorso di studi dall'inizio fino alla sua conclusione. Siete stati il porto sicuro su cui sapevo di poter fare affidamento in ogni momento e per questo provo un'enorme riconoscenza in voi. GRAZIE.

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

¹H NMR:	risonanza magnetica nucleare al protone	MM	massa molare
A	fattore di frequenza	M_w	peso molecolare medio ponderale
ACN	acetonitrile	n	numero di moli
AIBN	azobisisobutirronitrile	OMeOZIMA	oligomeri metacrilati della MeOZI
AOXA	2-alchil-2-ossazolina	OTs-	ione tosilato
AOZI	2-alchil-2-ossazolina	OTf -	ione triflato
AROP	polimerizzazione anionica ad apertura d'anello	OXA	2-ossazolina non sostituita
CROP	polimerizzazione cationica ad apertura d'anello	OZI	2-ossazina non sostituita
CuAAC	cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame (I)	PAOXA	poli (2-alchil-2-ossazoline)
CIE	immino etere ciclico	PAOZI	poli (2-alchil-2-ossazine)
CIEs	immino eteri ciclici	PEtOXA	poli (2-etil-2-ossazolina)
CTA	agente di trasferimento di catena	PMeOZI	poli (2-metil-2-ossazina)
D	dispersità	PEG	poli (etilenglicole)
DCM	diclorometano	PropOTs	propargil-p-toluensulfonato
DMAc	dimetilacetammide	RAFT	Reversible Addition Fragmentation chain Transfer
DMF	dimetilformammide	ROP	polimerizzazione ad apertura d'anello
DP	grado di polimerizzazione	RROP	polimerizzazione radicalica ad apertura d'anello
DSC	calorimetria differenziale a scansione	SEC	cromatografia ad esclusione dimensionale
et al.	e collaboratori	t	tripletto
E_a	energia di attivazione	TDP	grado di polimerizzazione target
EtOXA	2-etil-2-ossazolina	TEA	trietilammina
GPC	cromatografia a permeazione di gel	T_g	temperatura di transizione vetrosa
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	Th M_n	Peso molecolare medio numerico teorico
k_p	costante di velocità di propagazione	[I]₀	concentrazione iniziale di iniziatore
k_t	costante di velocità di terminazione	[M]	concentrazione di monomero
m	multipletto	[MeOZI]	Concentrazione di 2-metil-2-ossazina
MA	acido metacrilico	[M]₀	concentrazione iniziale di monomero
MeOTf	metil-trifluorometansulfonato		
MeOTs	metil-p-toluensulfonato		
MeOZI:	2-metil-2-ossazina		

INDICE

PAROLE CHIAVE	3
RINGRAZIAMENTI	4
LISTA DELLE ABBREVIAZIONI	6
ABSTRACT	9
1 INTRODUZIONE	10
1.1 Polimerizzazione cationica ad apertura d’anello.....	10
1.2 Polimerizzazione cationica ad apertura d’anello delle 2-ossazine.....	13
1.3 Processo di iniziazione.....	16
1.4 Processo di propagazione.....	18
1.5 Processo di terminazione.....	20
2 I MONOMERI DELLE PAOZI E PAOXA	23
2.1 Immino eteri ciclici.....	23
2.2 Sintesi di 2-ossazine: reazione di Witte- Seelinger.....	25
3 LA POLI (2-METIL-2-OSSAZINA)	27
4 PROCEDURA SPERIMENTALE	29
4.1 Sintesi e purificazione della 2-metil-2-ossazina.....	29
4.2 Caratterizzazione della 2-metil-2-ossazina.....	30
4.3 CROP della 2-metil-2-ossazina.....	31
5 DATI E RISULTATI OTTENUTI	33
5.1 Effetto del grado di polimerizzazione.....	33
5.2 Effetto della concentrazione del monomero.....	37
5.4 Effetto della temperatura.....	41
5.5 Effetto dell’iniziatore.....	45

6 PROPRIETÀ TERMICHE DELLA PMeOZI	53
7 SINTESI DI MACROMONOMERI A BASE DI PAOZI	55
7.1 Principi teorici e obiettivi finali.....	55
7.2 Procedura sperimentale per la sintesi di OMeOZIMA.....	57
7.3 Caratterizzazione di OMeOZIMA.....	58
8 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	62
9 BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI	65
APPENDICE	69

ABSTRACT

Le poli (2-alchil-2-ossazine) (PAOZI) hanno recentemente ricevuto un'attenzione crescente in diverse applicazioni biomediche. Le PAOZI possono offrire proprietà uniche rispetto alle poli (2-alchil-2-ossazoline) (PAOXA) grazie alla presenza di un gruppo metilenico lungo la catena principale del polimero.

Questo aumenta la flessibilità della catena senza alterare l'idrofilicità, dando vita a polimeri idrosolubili con una temperatura di transizione vetrosa (T_g) più bassa rispetto alle corrispondenti PAOXA. Questa tesi si concentra sulla sintesi della 2-metil-2-ossazina (MeOZI) e sulla sua polimerizzazione cationica ad apertura d'anello (CROP). In particolare, sono state valutate le cinetiche di polimerizzazione e le proprietà del polimero in funzione del tipo di iniziatore, della composizione delle miscele di polimerizzazione e dei parametri di reazione (temperatura e polarità del solvente).

Per ogni polimerizzazione sono stati condotti studi cinetici e i polimeri risultanti sono stati purificati e caratterizzati.

Infine, la CROP della MeOZI è stata sfruttata per generare macromonomeri metacrilati, impiegando l'acido metacrilico come terminatore del processo di CROP.

1 INTRODUZIONE

1.1 Polimerizzazione cationica ad apertura d'anello

La polimerizzazione ad apertura d'anello (ROP) è una tecnica di polimerizzazione a catena utile nell'ambito della chimica dei polimeri in quanto consente di sintetizzare polimeri tecnologicamente rilevanti. Come suggerisce il nome, la ROP è una tecnica che prevede l'apertura dell'anello di un monomero ciclico mediante l'attacco di un iniziatore/catalizzatore. L'apertura dell'anello porta alla formazione di un centro reattivo che può stimolare l'apertura di un altro monomero ciclico facendo avvenire successivamente la propagazione della catena polimerica. La natura dell'iniziatore/catalizzatore, così come il tipo di monomero ciclico, determinano il tipo di gruppo terminale attivo e di conseguenza il tipo di meccanismo di polimerizzazione. Infatti, la ROP può avvenire attraverso diversi meccanismi, i più importanti sono quelli che coinvolgono radicali (RROP), specie ioniche (AROP e CROP) e meccanismi di coordinazione/inserzione. L'apertura dell'anello e la polimerizzazione dei monomeri ciclici avvengono solo se sono soddisfatti i criteri termodinamici e cinetici. La stabilità termodinamica del monomero ciclico e del corrispondente polimero lineare gioca un ruolo fondamentale per l'apertura dell'anello. I monomeri ciclici con un'elevata tensione d'anello sono molto più reattivi e suscettibili all'apertura rispetto ad altre specie con una tensione inferiore. Tuttavia, la polimerizzazione dei composti ciclici richiede un percorso cinetico favorevole affinché l'anello si apra e subisca le reazioni successive. Se il monomero ciclico non ha legami suscettibili all'attacco dell'iniziatore all'interno dell'anello, come nel caso dei cicloalcani, la polimerizzazione non può comunque avvenire anche se la molecola ha un'elevata tensione d'anello. La presenza di un eteroatomo (come l'ossigeno, l'azoto o lo zolfo) nella struttura ad anello di un monomero introduce siti più reattivi che possono agire come centri nucleofili o elettrofilo.

Il meccanismo che prevede la formazione di un intermedio con carica positiva è la polimerizzazione cationica ad apertura d'anello (CROP), che può procedere per attacco nucleofilo della molecola di monomero sul catione all'estremità della macromolecola in crescita o per attacco nucleofilo dell'estremità della catena sulla molecola di monomero con carica positiva¹. I cationi coinvolti nel meccanismo di tipo CROP sono specie cariche positivamente derivate da composti neutri per protonazione o alchilazione che

coinvolgono eteroatomi come azoto, ossigeno, zolfo o fosforo. Nella CROP, la reazione di propagazione può essere descritta come una reazione di sostituzione nucleofila in cui la specie attiva carica positivamente è l'elettrofilo e il monomero è il nucleofilo. La reazione può essere di tipo SN_2 o SN_1 e si verifica la rottura del legame carbonio-catione; ciò è in contrasto con la polimerizzazione anionica ad apertura d'anello (AROP) in cui si verifica la rottura del legame carbonio-eteroatomo. Questa differenza è fondamentale perché la rottura del legame carbonio-catione crea un gruppo di partenza migliore rispetto alla rottura del corrispondente legami carbonio-eteroatomo, il che spiega perché ci sono più eterocicli che possono essere polimerizzati da CROP che da AROP¹. Durante la fase di propagazione della CROP, qualsiasi specie nucleofila presente nella miscela di polimerizzazione può interferire con la crescita della catena interrompendo il processo. Una fonte di specie nucleofila può essere esogena, nel caso in cui la catena venga deliberatamente terminata con una qualche funzionalità, oppure può essere presente dall'interno, come nel caso del controione generato dall'iniziazione. Quando un legame covalente si forma attraverso una reazione con il controione, ci può essere una terminazione permanente o temporanea della reazione. Nel caso di una terminazione permanente, l'estremità della catena diventa non reattiva, detta "morta". Se la terminazione è temporanea, l'estremità della catena è "dormiente" e la specie attiva può essere riattivata (Figura 1). Quando si utilizzano iniziatori che generano controioni con bassa o nulla nucleofilicità, la terminazione temporanea dei controioni è minima o inesistente, ciò implica che la scelta dell'iniziatore giusto è fondamentale.

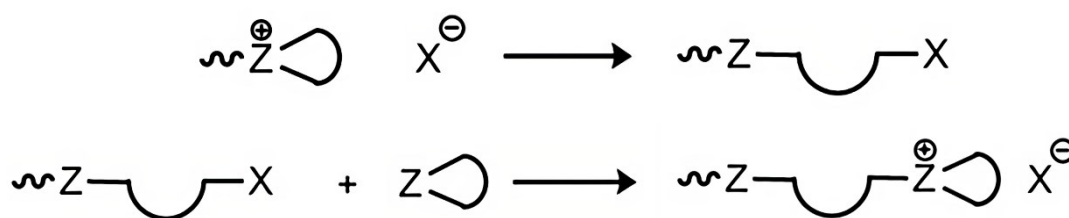


Figura 1: Reazione competitiva tra il controione e la specie attiva nella CROP.

Questo equilibrio tra specie attive e dormienti, quando si verifica, influenza la cinetica della polimerizzazione. Esso rallenta la velocità di polimerizzazione, ma può essere fortemente spostato verso le specie ioniche utilizzando, ad esempio, un solvente polare. La reazione di polimerizzazione può quindi procedere fino alla completa conversione del monomero o fino all'aggiunta di specie chimiche nucleofile che, reagendo con le specie attive, interrompono la crescita delle catene. Questo permette di avere sistemi che hanno un comportamento "vivente". Una polimerizzazione vivente permette di produrre materiali con strutture ben definite e con la possibilità di funzionalizzare la macromolecola. Secondo la IUPAC, la polimerizzazione vivente è definita come "una polimerizzazione a catena nella quale sono assenti il trasferimento e la terminazione della catena"². Il primo studio sulla polimerizzazione "vivente" è stato riportato da Szwarc³ nel 1956 ed ha portato allo sviluppo di varie tecniche che permettono la sintesi di polimeri caratterizzati da un comportamento "vivente", come appunto la polimerizzazione ad apertura d'anello. L'uso di sistemi viventi consente di ottenere polimeri funzionali e la possibilità di sintetizzare copolimeri. Inoltre, offre il vantaggio significativo di controllare il peso molecolare del polimero, che si traduce anche in valori di dispersità, D , (il rapporto tra il peso molecolare medio ponderale e numerico) relativamente bassi e vicini all'unità.

1.2 Polimerizzazione cationica ad apertura d'anello delle 2-ossazine

Le poli (2-alchil-2-ossazine) (PAOZI) sono una classe di polimeri che recentemente sta ottenendo maggiore attenzione da parte della comunità scientifica. Questa classe è stata riportata per la prima volta nel 1967 in uno studio di Levy et al.⁴, un anno dopo l'inizio degli studi sulle poli (2-alchil-2-ossazoline) (PAOXA)⁵.

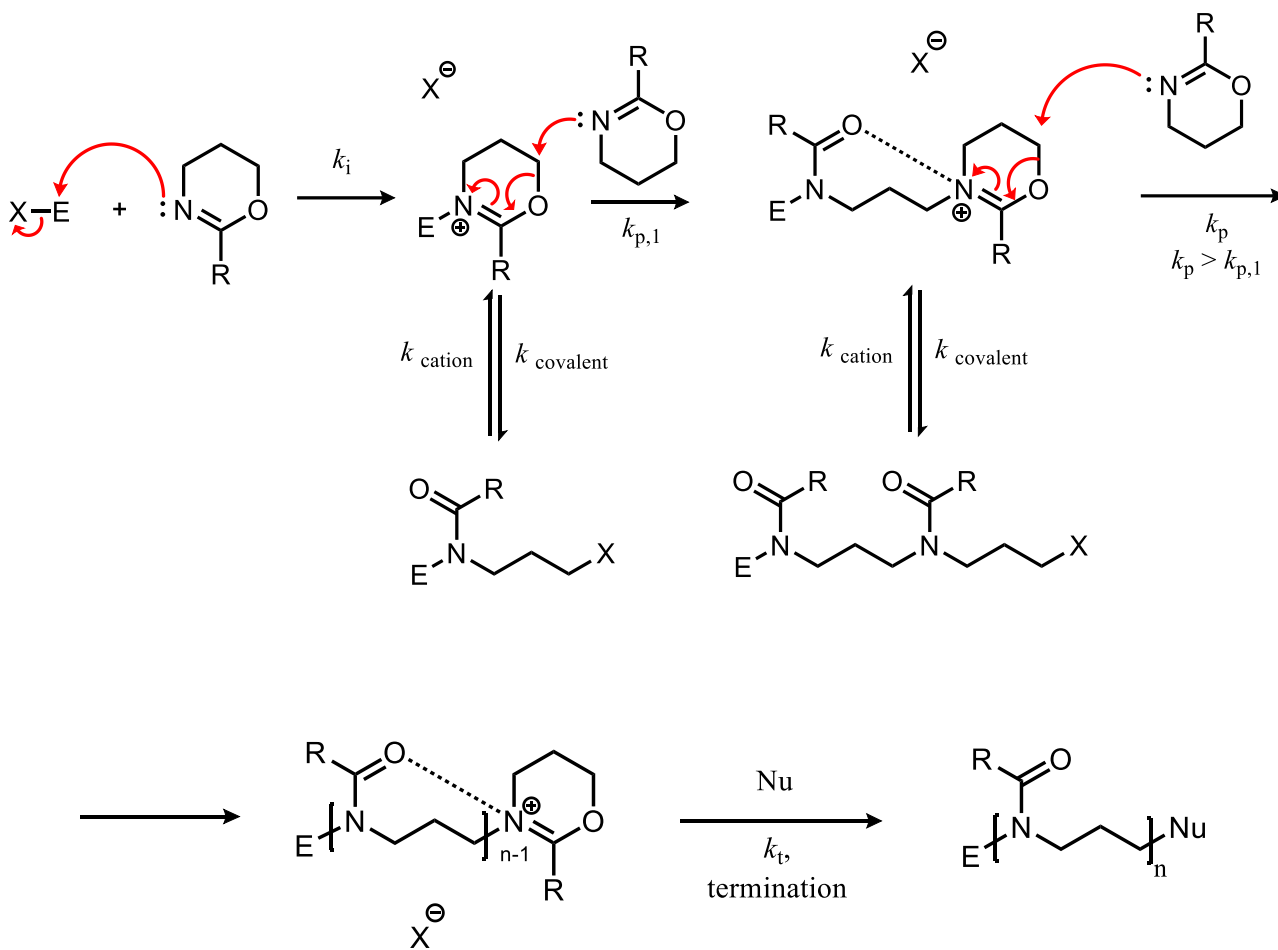
A differenza delle PAOXA, le PAOZI sono state per lungo tempo ignorate dalla comunità scientifica, il che ha portato a pochi studi su queste molecole e sul loro processo di polimerizzazione. Questo perché la CROP delle 2-alchil-2-ossazine (AOZI) è caratterizzata da una bassa velocità di polimerizzazione e da un significativo effetto di trasferimento di catena, che rendono difficile ottenere polimeri ad alto peso molecolare⁶. Solo recentemente le PAOZI hanno ricevuto l'attenzione di alcuni studi grazie al loro potenziale significativo come materiali per applicazioni biomediche. È stato inoltre rilevato che polimeri di AOZI possiedono caratteristiche molto diverse da quelle dei polimeri equivalenti a base di 2-alchil-2-ossazoline (AOXA).

La differenza di proprietà rispetto alle PAOXA risiede nel gruppo metilenico aggiuntivo nella catena principale del polimero, il quale aumenta la flessibilità della catena, causando una differenza significativa nella temperatura di transizione vetrosa (T_g). La T_g di una PAOZI è di circa 30-50 °C inferiore a quella della corrispondente PAOXA⁷.

Il gruppo metilene aggiuntivo nell'unità ripetitiva conferisce anche un maggiore carattere idrofobico al polimero. Tuttavia, il confronto degli isomeri strutturali di PAOZI e PAOXA mostra che le PAOZI sono molto più solubili in acqua. Ciò suggerisce che l'impatto della catena laterale sulla solubilità è molto più importante di quello della catena principale del polimero⁶. Inoltre, è stato osservato che le PAOZI hanno una maggiore capacità di incorporare farmaci insolubili in acqua rispetto alle PAOXA⁸.

La CROP delle AOZI segue un meccanismo di polimerizzazione a catena e prevede tre diverse fasi: l'iniziazione, la propagazione e la terminazione, la quale si verifica quando un nucleofilo viene aggiunto alla miscela di polimerizzazione. La CROP delle AOZI è un processo termodinamicamente favorito grazie alla forza trainante fornita dall'isomerizzazione del monomero a unità monomeriche. Durante la reazione, l'immino etero ciclico (CIE) viene isomerizzato ad un'ammina terziaria, la quale è termodinamicamente molto più stabile. Il contributo entalpico generato dall'apertura

dell'anello gioca un ruolo praticamente trascurabile rispetto all'effetto di isomerizzazione⁹. Sebbene la CROP delle AOZI consenta i vantaggi descritti nel Capitolo 1.1, è importante che ogni componente della miscela di reazione sia completamente anidro e puro. Qualsiasi specie nucleofila potrebbe compromettere il carattere "vivente" della polimerizzazione, con conseguenti difficoltà nel controllo del peso molecolare, nella dispersità e nella struttura del polimero. Inoltre, la presenza di impurezze comprometterebbe in modo significativo il successivo processo di funzionalizzazione del polimero. Tutto questo comporta la necessità di un'attenta e accurata purificazione e anidificazione del solvente di polimerizzazione, del monomero e dell'iniziatore, che vengono generalmente distillati e conservati in ambiente inerte e utilizzati poco dopo. Il problema è anche aggravato dal fatto che le AOZI non sono commercialmente disponibili e quindi la sintesi del monomero è un passaggio aggiuntivo che aumenta i tempi e le operazioni prima della polimerizzazione. In letteratura, le procedure sperimentali prevedono tipicamente di effettuare la polimerizzazione in ambienti di reazione sigillati a 140 °C in acetonitrile. Questo approccio è utilizzato poiché l'acetonitrile ha un punto di ebollizione di 82 °C, con conseguente sovrappressione significativa a 140 °C che può essere facilmente raggiunta utilizzando un recipiente di reazione chiuso e sigillato. Le reazioni che utilizzano reattori a microonde sono ampiamente utilizzate per la polimerizzazione delle AOZI in quanto vi è un significativo aumento della velocità di polimerizzazione rispetto alla stessa reazione, con gli stessi parametri, ma senza l'uso delle microonde¹⁰. La CROP delle AOZI è mostrata nella Figura 2, dove si può osservare che il processo procede attraverso una specie di propagazione dello ione ossazinio. Ogni fase di questo meccanismo sarà successivamente discussa nei prossimi capitoli.



E = electrophilic initiator
 X^{\ominus} = counterion
 Nu = nucleophilic terminator

Figura 2: Panoramica della CROP di una generica AOZI.

1.3 Processo di iniziazione

Durante la fase di iniziazione, si verifica un attacco nucleofilo da parte del doppietto elettronico sull'azoto del monomero verso un iniziatore elettrofilo, il quale provoca la formazione di un catione ossazinio. Questa fase è caratterizzata da un notevole rilascio di calore; pertanto, la miscela di polimerizzazione viene solitamente posta prima in un bagno di acqua e ghiaccio a 0° C. A temperature inferiori alla temperatura ambiente l'iniziazione è molto lenta per gli iniziatori più comuni tranne nel caso di specie elettrofile molto reattive, come i composti trifluorometansulfonati (triflati), che possono avviare la polimerizzazione anche a basse temperature.

La scelta dell'iniziatore da utilizzare è un parametro cruciale: non solo un determinato iniziatore rende possibile l' α -funzionalizzazione¹¹, ma la sua reattività chimica influenzerà la cinetica di polimerizzazione e di conseguenza le proprietà del polimero finale. Iniziatori deboli portano a un'iniziazione incompleta o molto lenta anche ad alte temperature. Questo porta a deviazioni nella cinetica di polimerizzazione, la quale non segue un modello del primo ordine e influisce sulla distribuzione dei pesi molecolari finali allargandola e portando ad un aumento dei valori di dispersità. Esistono diversi iniziatori che possono essere utilizzate per la CROP dei CIEs: il gruppo più comunemente utilizzato è composto dagli agenti alchilanti (Figura 3), in particolare i tosilati (composti *p*-toluensulfonati), i nosilati (composti 4-nitrobenzensulfonati), i triflati e gli alogenuri alchilici¹²⁻¹⁴.

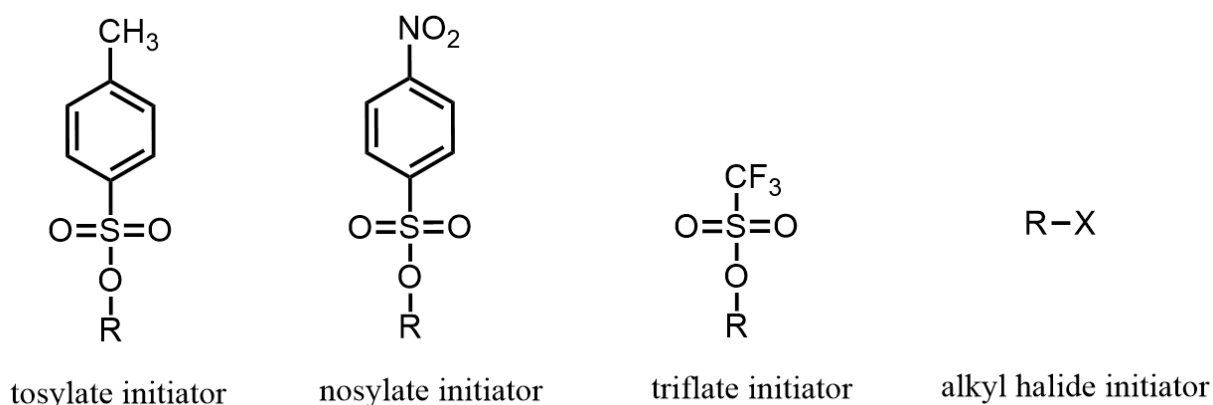


Figura 3: Principali iniziatori utilizzati per l'alchilazione dei CIEs.

I tosilati, in generale, sono ampiamente utilizzati e preferiti per la polimerizzazione dei CIEs in quanto sono caratterizzati da una grande stabilità. Tuttavia, la loro reattività chimica diminuisce all'aumentare della lunghezza della catena alchilica e la loro iniziazione non è sempre rapida. In questi casi, è quindi possibile utilizzare nosilati e triflati, che hanno una maggiore reattività chimica a causa della minor nucleofilicità dei gruppi uscenti. I triflati sono infatti iniziatori molto efficienti e rapidi, ma anche molto delicati e pericolosi da maneggiare. Pertanto, una buona alternativa è anche l'uso di nosilati, anche se la loro solubilità può essere problematica in alcuni casi⁹.

Come accennato in precedenza, l'uso di un iniziatore specifico permette l' α -funzionalizzazione dell'inizio della catena polimerica con diverse strutture e gruppi funzionali. Diversi articoli hanno esplorato le PAOXA per questi scopi^{11,15}; tuttavia, anche se teoricamente il concetto potrebbe essere esteso alle PAOZI, è ancora necessario condurre studi specifici. L'attenzione si sta concentrando sulla sintesi di polimeri delle AOZI ciclici utilizzando iniziatori contenenti un gruppo alchino (come il propargil tosilato) per utilizzare successivamente la cicloadizione azide-alchino catalizzata da rame(I) (CuAAC)¹⁶. Durante l'iniziazione, il controione influenza l'equilibrio tra la specie attiva, una specie ciclica cationica di 2-ossazinio, e la specie covalente (Figura 4). Le costanti di velocità di equilibrio per la loro interconversione, indicate come k_{covalent} e k_{cation} , dipendono dall'iniziatore, dal monomero e dal solvente utilizzato. Anche la specie covalente, formata attraverso l'isomerizzazione ad apertura ad anello della specie cationica 2-ossazinio da parte del contro anione, svolge un ruolo cruciale nella propagazione e sarà discussa nel prossimo capitolo.

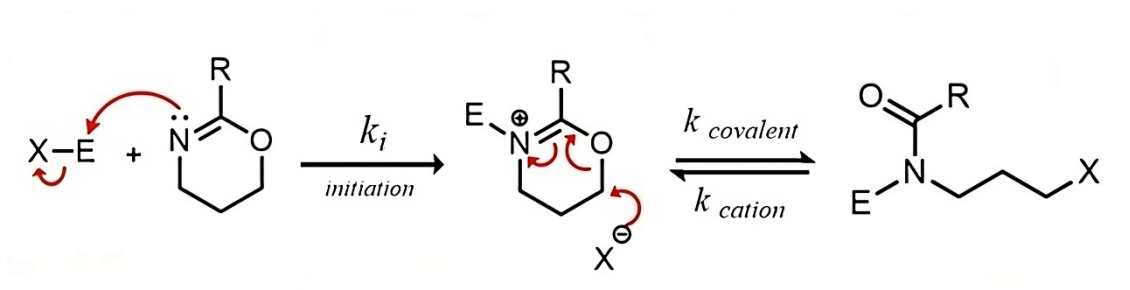


Figura 4: Processo di iniziazione in cui si forma un catione ossazinio in equilibrio con la sua forma covalente.

1.4 Processo di propagazione

La fase successiva all'iniziazione è la reazione di propagazione, in questo caso la reazione si basa su un meccanismo a due fasi: nella prima fase si verifica un attacco nucleofilo da parte del monomero alla specie attiva di ossazinio formatasi in precedenza. Questo processo è lento; infatti, è lo step che determina la velocità dell'intero meccanismo (*rate determining step*). La reazione è caratterizzata da una costante di velocità $k_{p,1}$ ed esiste anche un equilibrio tra le specie cationiche e covalenti il quale dipende dal controione, dal monomero e dal solvente utilizzati. La seconda fase di questo meccanismo prevede una reazione a catena di attacchi nucleofili da parte delle molecole di monomero presenti nella miscela di polimerizzazione, secondo il meccanismo illustrato nella Figura 5.

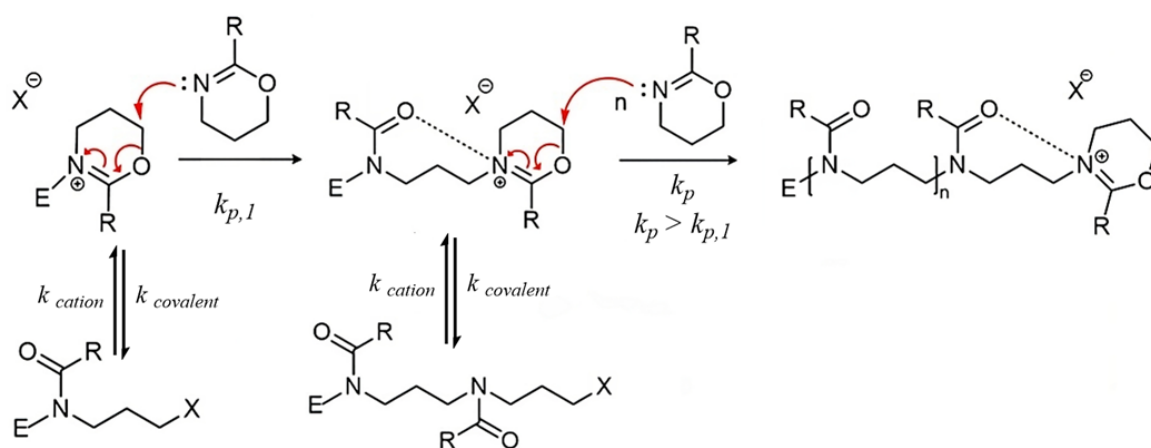


Figura 5: Meccanismo di propagazione nella CROP delle AOZI.

Dopo la prima fase di propagazione, la costante di velocità di propagazione (k_p) aumenta drasticamente. Questo aumento significativo è stato attribuito a un effetto intramolecolare di polarizzazione dipolo-ione, che stabilizza lo stato di transizione e che potrebbe spostare l'equilibrio verso una specie cationica più reattiva. Questo effetto è influenzato da vari fattori come la concentrazione, il solvente e la temperatura. Il valore della k_p scala linearmente con la percentuale di ioni ossazinio presenti nel sistema e quindi la reazione di propagazione dipende strettamente dalle specie cationiche presenti⁹.

Per avere una propagazione efficiente e rapida è quindi necessario che l'equilibrio tra specie cationiche e covalenti sia spostato il più possibile verso le specie cationiche.

Questo equilibrio dipende da diversi fattori:

- la nucleofilicità del controione, cioè la tendenza di un gruppo specifico a formare legami con le specie attive in propagazione;
- la nucleofilicità del monomero: se questa è molto maggiore della nucleofilicità del controione, allora l'attacco del monomero alla specie cationica attiva sarà molto più predominante di quello del controione;
- polarità del solvente: più un solvente è polare, più stabili saranno le specie cationiche nella miscela di polimerizzazione.

A parità di condizioni di reazione, la scelta dell'iniziatore di polimerizzazione è ancora una volta cruciale poiché il controione generato gioca un ruolo importante nella cinetica di polimerizzazione. Questo spiega anche perché alcuni iniziatori sono più reattivi e più veloci di altri. Diversi studi^{11,15,16} sono stati condotti sulla reattività degli iniziatori sulle PAOXA mentre sulle PAOZI sono necessari ulteriori approfondimenti, anche se teoricamente il concetto potrebbe essere applicato anche a questa classe di polimeri.

La k_p può essere determinata facendo degli studi cinetici della reazione di polimerizzazione: raccogliendo diversi campioni in diversi intervalli di tempo è possibile analizzarli grazie alla spettroscopia di risonanza magnetica nucleare al protone (¹H NMR) per poter determinare la concentrazione del monomero ad intervalli diversi di temperatura. La polimerizzazione vivente è caratterizzata da una rapida iniziazione e da una costante di velocità di polimerizzazione apparente che può essere determinata secondo una cinetica del primo ordine:

$$-\frac{d[M]}{dt} = k_p[P^+][M] \quad (\text{equazione 1})$$

in cui $[M]$ è la concentrazione del monomero, $[P^+]$ è la concentrazione delle catene cationiche viventi e t è il tempo di reazione. $[P^+]$ è un valore costante per le polimerizzazioni caratterizzate da una immediata e completa iniziazione e un'assenza di terminazioni. Inoltre, questo valore è equivalente alla concentrazione iniziale dell'iniziatore nel caso la polimerizzazione proceda attraverso la formazione esclusiva di

specie propaganti cationiche. Sulla base di queste considerazioni l'equazione 1 può essere riscritta come:

$$\ln \left(\frac{[M]_0}{[M]_t} \right) = k_p [I]_0 t \quad (\text{equazione 2})$$

Conoscendo $[M]_0$, si può impostare un plot lineare del primo ordine dove la pendenza della retta permette la determinazione della k_p della polimerizzazione.

1.5 Processo di terminazione

La reazione di terminazione avviene quando si verifica un attacco nucleofilo da parte di un terminatore opportunamente aggiunto alla miscela di polimerizzazione; la reazione è guidata da una costante di velocità k_t .

I terminatori utilizzati per funzionalizzare le PAOZI possono essere di due diverse categorie:

- terminatori deboli, come l'acqua, che tendono a terminare nella posizione 2 (Figura 6) dando luogo a un gruppo terminale contenente un'ammina secondaria ed un estere.
- terminatori forti, che portano a un attacco nucleofilo sulla posizione 6 (Figura 6) della AOZI. Esempi di questo gruppo sono i carbossilati, le ammine e gli idrossili.

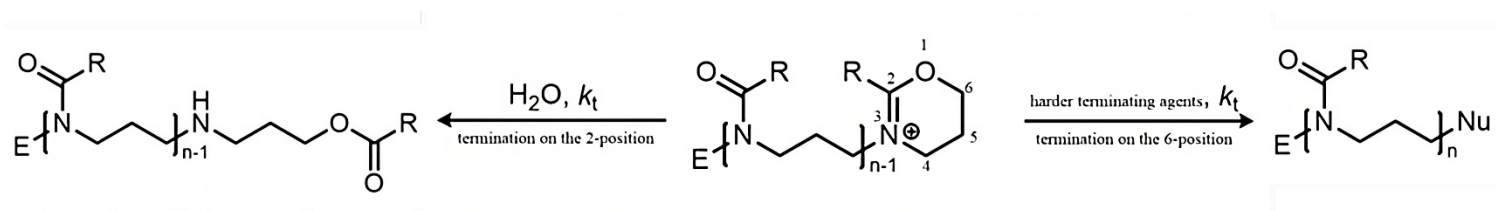


Figura 6: Processo di terminazione nella CROP delle AOZI.

Sebbene la CROP delle 2-ossazine sia considerata una polimerizzazione idealmente "vivente", va specificato che i CIEs sono caratterizzate da reazioni di trasferimento di catena che causano deviazioni dall'idealità. Questi fenomeni sono stati osservati e documentati anche per la CROP delle AOXA attraverso studi di viscosità e sono stati proposti alcuni meccanismi di trasferimento di catena¹⁷. La reazione secondaria principale delle specie propaganti è proposta come una β -eliminazione, che può essere descritta come un riarrangiamento immina-enammina. Ciò porta alla formazione di due specie indesiderate: un catione 2-ossazolinio avviato dal protone e una catena polimerica "morta" (una specie priva di carica ma ancora reattiva). È stato suggerito che con quest'ultima il polimero terminato con l'enammina possa agire come nucleofilo, portando all'accoppiamento della catena e alla creazione di punti di ramificazione⁹. Il meccanismo di queste reazioni secondarie è illustrato nella Figura 7.

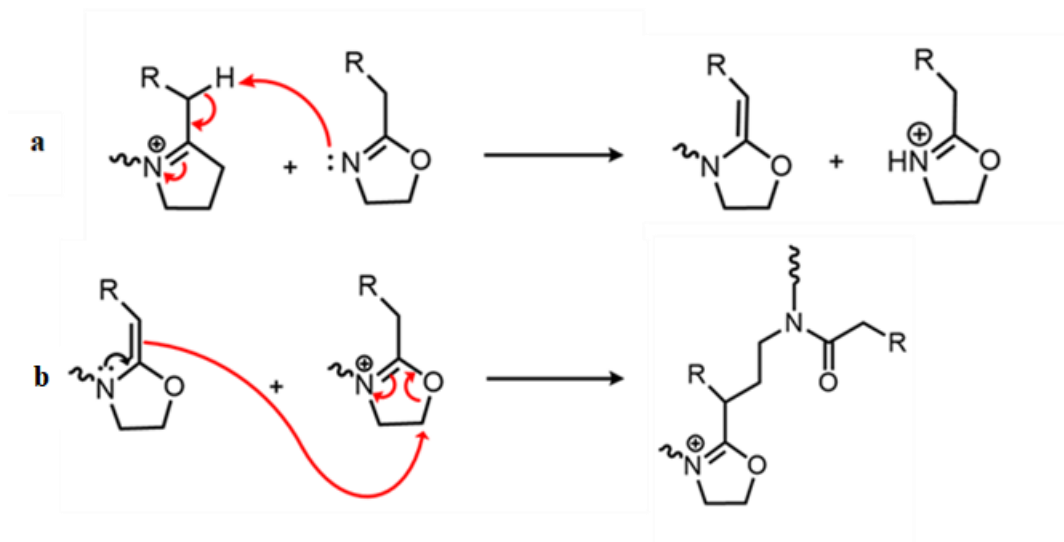


Figura 7: β -eliminazione che porta ad una catena "morta" enammino-funzionalizzata e a una catena avviata dal protone (a), accoppiamento tra enammina e catena polimerica attiva (b).

Poiché la CROP delle AOXA è molto simile a quella delle AOZI, è probabile che i meccanismi di trasferimento della catena siano simili. Anche se non sono stati condotti studi approfonditi sul meccanismo di trasferimento della catena sulle 2-ossazine, è stato tuttavia osservato che queste reazioni si verificano anche per questa classe di monomeri poiché le tracce ottenute dalla cromatografia ad esclusione dimensionale (SEC) dei polimeri sintetizzati mostrano uno scodamento verso pesi molecolari inferiori.

Tutto questo indica che durante la polimerizzazione si verificano reazioni di terminazione o di trasferimento di catena^{7,17,18}.

Sebbene questo sistema non sia ideale, permette comunque il grande vantaggio di sfruttare il carattere vivente della polimerizzazione per ω -funzionalizzare il prodotto ottenuto con gruppi terminali specifici. Inoltre, questo vantaggio è un potente strumento per progettare copolimeri con altri CIEs per dare al materiale finale proprietà definite e specifiche.

Le PAOZI possono essere terminate anche con gruppi funzionali polimerizzabili, come acrilati, metacrilati o gruppi stirenici. In questo modo, si possono ottenere macromonomeri con proprietà diverse che, attraverso la polimerizzazione radicalica, sono molto utili per ottenere polimeri ramificati e aggraffati con diverse architetture^{19,20}.

2 I MONOMERI DELLE PAOZI E PAOXA

2.1 Immino eteri ciclici

Le PAOZI e le PAOXA sono ottenute dalla CROP degli immino eteri ciclici, molecole contenenti un gruppo funzionale -N=C-O- nella struttura. Essi possono essere classificati in 2 categorie²¹:

- CIEs aventi una struttura eso-immino ciclica, dove il gruppo funzionale -N=C-O- non fa parte della struttura ciclica;
- CIEs aventi una struttura endo-immino ciclica, in cui il gruppo funzionale -N=C-O- fa parte della struttura ciclica.

Se si prende in considerazione quest'ultima categoria, esistono diversi composti in base al numero di atomi presenti nell'anello. Nella chimica dei polimeri, le molecole più interessanti sono:

- i CIEs a cinque membri, che sono chiamati ossazoline;
- i CIEs a sei membri, ovvero le ossazine;
- i CIEs a sette membri, chiamati ossazepine.

Dal punto di vista della nomenclatura IUPAC le 2-ossazine sono indicate come *5,6-diidro-4H-1,3-ossazine*; tuttavia, nella scienza dei polimeri questi composti vengono più semplicemente chiamati con il nome "2-ossazine". Il "2" nel nome indica la posizione dell'atomo di azoto e del doppio legame all'interno della struttura dell'anello a sei membri. I sostituenti nella posizione 2 dell'anello possono essere idrogeno, gruppi alchilici o arilici. Questi sostituenti influenzano in modo significativo le proprietà sia del monomero sia del polimero risultante. Le diverse proprietà derivanti da questi gruppi possono essere utilizzate per modulare il comportamento del polimero per applicazioni specifiche. La capacità di modificare le proprietà chimiche e fisiche dei polimeri attraverso la scelta dei gruppi sostituenti rende questo sistema estremamente versatile per molteplici campi di applicazione. Le strutture chimiche generali dei CIEs appena descritti e dei rispettivi polimeri sono mostrate nella Figura 8.

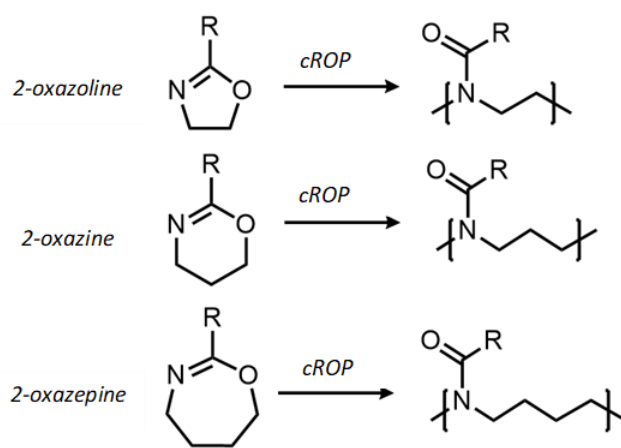


Figura 8: Struttura di ogni CIE con i rispettivi polimeri, R può essere un gruppo H, alchilico o arilico.

Per le AOZI, questi anelli adottano tipicamente conformazioni a sedia simili a quelle dei cicloesani. Le interazioni 1-3 sono minimizzate dal posizionamento quasi equatoriale dei sostituenti in posizione 6 e 4 nelle diidro-1,3-ossazine cis-2,4,6-sostituite. Inoltre, l'atomo C5 è posizionato fuori piano (Figura 9), mentre gli altri cinque atomi dell'anello rimangono quasi planari. Queste osservazioni, supportate dall'analisi ai raggi X, indicano la presenza di conformazioni "a mezza barca" ⁶.

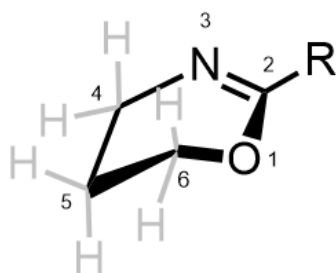


Figura 9: Conformazione "mezza barca" delle AOZI.

Purtroppo, le AOZI non sono disponibili in commercio e quindi è necessario procedere alla sintesi e alla purificazione del monomero desiderato.

In generale, esistono 4 diverse vie sintetiche ⁶ per la sintesi delle AOZI (Figura 10):

- reazione di Witte-Seelinger (Figura 10.1), che prevede la reazione tra un nitrile e il 3-ammino-propanolo in presenza di un blando acido di Lewis che funge da catalizzatore;
- ciclodeidratazione di N-(γ -idrossipropil) ammidi in presenza di H_2SO_4 come catalizzatore (Figura 10.2);
- conversione di aldeidi utilizzando 1,3 azido alcoli (Figura 10.3);
- ciclodeidratazione di N-(γ -idrossipropil) ammidi (Figura 10.4).

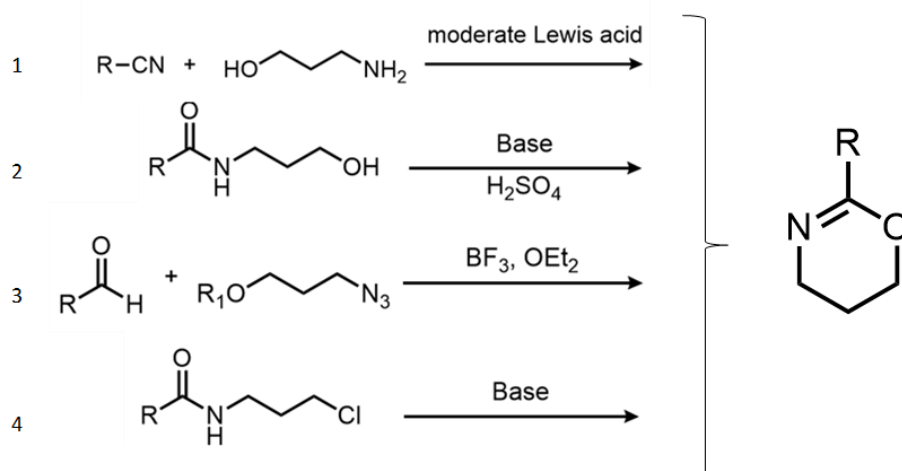


Figura 10: Le principali vie di sintesi delle AOZI.

2.2 Sintesi di 2-ossazine: reazione di Witte- Seelinger

La reazione di Witte-Seelinger è stata la reazione utilizzata durante questo lavoro di tesi per la sintesi della 2-metil-2-ossazina. Questa reazione permette di ottenere CIEs, come 2-ossazoline e 2-ossazine, su scala di laboratorio ed è quindi la reazione più utilizzata per la sintesi di queste molecole.

La reazione è stata riportata per la prima volta nel 1974 da Helmut Witte e Wolfgang Seelinger²² ed è la reazione più utilizzata poiché permette di ottenere CIEs 2-sostituiti in un unico passaggio offrendo quindi una grande versatilità. La reazione consiste nell'utilizzare un nitrile e un ammino-alcol in presenza di un blando acido di Lewis come catalizzatore (Figura 11). La scelta del nitrile influenzerà la funzionalità della CIE finale in posizione 2, mentre il numero di carboni nella catena ammino-alcolica influenzerà il tipo

di CIE: se nella reazione si utilizza l'etanolammina, la molecola finale sarà una 2-ossazolina, mentre se si utilizza il 3-amino-1-propanolo, si otterrà una 2-ossazina.

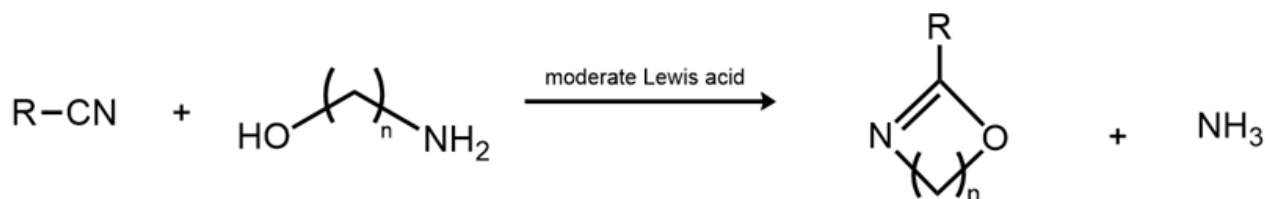


Figura 11: Reazione di Witte-Seelinger per la sintesi di 2-ossazolone ($n=2$) e 2-ossazine ($n=3$).

In questa sintesi la funzionalità del nitrile viene attivata utilizzando un acido di Lewis moderato che funge da catalizzatore per la reazione. Generalmente si utilizza l'acetato di zinco diidrato, $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, o l'acetato di cadmio diidrato, $Cd(OAc)_2 \cdot 2H_2O$; ma di solito si preferisce l'acetato di zinco perché è molto meno tossico.

La reazione viene condotta a riflusso, ad una temperatura leggermente superiore alla temperatura di ebollizione del nitrile. Una volta raggiunta questa condizione, l'amminoalcol può essere aggiunto lentamente goccia a goccia alla miscela di reazione. La reazione può essere monitorata visivamente in quanto avviene la formazione di ammoniaca gassosa come prodotto secondario. La temperatura della reazione e la presenza di ammoniaca sono gli aspetti più critici: per funzionare correttamente, la reazione deve essere condotta al di sopra del punto di ebollizione del nitrile e questo può limitare la scelta dei reagenti da utilizzare e quindi la possibilità di ottenere una determinata molecola. L'ammoniaca presente nell'ambiente di reazione è un componente indesiderato in quanto è un noto agente di trasferimento di catena a causa della sua natura nucleofila. È quindi necessario rimuovere l'ammoniaca mediante una successiva purificazione. La reazione si arresta quando il riflusso del nitrile non è più presente, segno che tutto il reagente è stato consumato. In letteratura è generalmente riportato che la sintesi di una AOZI viene condotta per almeno 24 ore fino a un massimo di 72 ore. La miscela di reazione viene quindi lasciata raffreddare a temperatura ambiente ed è pronta per la purificazione. Essa è necessaria per rimuovere i sottoprodotti indesiderati come l'ammoniaca o il catalizzatore di reazione. Le 2-ossazine vengono generalmente purificate per distillazione o estrazione, a seconda del tipo di monomero sintetizzato. Una volta purificata, è necessario anidrificare la 2-ossazina e distillare la molecola in un ambiente

inerte per eliminare la presenza di umidità, che può compromettere la reazione di polimerizzazione terminando le catene durante la fase di propagazione della catena.

3 LA POLI (2-METIL-2-OSSAZINA)

Un rinnovato interesse nei confronti delle PAOZI è stato innescato da diverse evidenze che hanno mostrato le eccezionali proprietà di bioinerzia e di idratazione dei *brushes* di poli (2-metil-2-ossazina) (PMeOZI) in un lavoro di Benetti et al.²⁰ La PMeOZI è risultata superiore sia al poli (etilenglicole) (PEG) che alle PAOXA nella fabbricazione di rivestimenti polimerici aggraffati a diverse superfici che impediscono l'adesione cellulare e l'adsorbimento non specifico di proteine.

Lo studio della cinetica di polimerizzazione di questo monomero è stato riportato in un articolo di Saegusa et al.²³ in cui è stato dimostrato che il meccanismo di CROP della MeOZI è un SN_2 . Confrontando questo monomero con altre ossazine non sostituite, si è visto che la velocità di iniziazione della MeOZI è molto più alta a causa della maggiore nucleofilicità del monomero. Per lo stesso motivo, anche la costante di iniziazione è più alta rispetto alle AOXA e alle 2-ossazoline non sostituite (OXA). Tuttavia, la velocità di propagazione della MeOZI è inferiore rispetto alla 2-ossazina non sostituita (OZI) e alla PAOXA a causa della maggiore tendenza all'apertura dell'anello di quest'ultima. Tuttavia, se si considerano solo le PAOZI, la MeOZI è il monomero con la velocità di propagazione più elevata: la maggiore k_p della MeOZI potrebbe essere attribuita al debole effetto induttivo del gruppo metilico, il quale determina una minore stabilizzazione della specie cationica dell'ossazinio⁷. Una volta polimerizzato il monomero MeOZI, il polimero risultante ha un'elevata solubilità in acqua e un'alta idrofilicità, superiore a quella di altre PAOZI. Inoltre, si è osservato che la PMeOZI non possiede un carattere termoresponsivo, al contrario delle altre PAOZI. Queste proprietà rendono il polimero molto interessante per la formulazione di copolimeri con altre PAOXA e per applicazioni nell'ambito dei biomateriali come, ad esempio, i sistemi per il drug delivery²⁴⁻²⁶. A prova di questo, è stato fatto uno studio iniziale da parte di Luxenhofer et al.²⁷ sulla citotossicità delle PAOZI per poter valutare le potenzialità di questi materiali, dimostrando che alcune PAOZI, tra cui PMeOZI, hanno una citotossicità molto bassa.

Si è ritenuto interessante studiare ulteriormente la polimerizzazione di questo monomero per creare una libreria di diverse cinetiche di polimerizzazione modificando i vari parametri della reazione: iniziatore, grado di polimerizzazione, concentrazione di monomero e temperatura. Ogni reazione è stata seguita con l'uso dell' ^1H NMR per monitorare la conversione del monomero e con la cromatografia a permeazione di gel (GPC) per seguire la crescita del peso molecolare durante il processo di polimerizzazione. Lo scopo di queste cinetiche è proprio quello di ottenere una panoramica dell'influenza dei vari parametri sopra elencati, di verificare che la polimerizzazione abbia un comportamento "vivente" e di studiare l'impatto delle reazioni di trasferimento di catena nel processo.

4 PROCEDURA SPERIMENTALE

4.1 Sintesi e purificazione della 2-metil-2-ossazina

Acetonitrile (ACN) (Carlo Erba, $\geq 99,9\%$), 3-ammino-1-propanolo (Sigma Aldrich, $\geq 99\%$), acetato di cadmio diidrato (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$), CaH_2 (Sigma Aldrich, $\geq 97\%$) e setacci molecolari 3 Å sono stati utilizzati tal quali.

L'acetonitrile (1 eq.) e il catalizzatore (0,02 eq.) sono stati posti in un pallone a doppio collo, il quale è stato poi collegato a un imbuto gocciolatore contenente il 3-ammino-1-propanolo (1,2 eq.) e a un condensatore a serpentina per il riflusso. L'ambiente di reazione è stato reso inerte facendo fluire l'argon per 5 minuti e poi mantenendo l'atmosfera inerte con un palloncino. Il set-up di reazione è stato quindi posto in un bagno d'olio e successivamente portato e mantenuto a 100 °C attraverso l'utilizzo di una piastra riscaldante. Non appena è avvenuto il riflusso dell'acetonitrile, è stato aggiunto il 3-ammino-propanolo attraverso l'imbuto gocciolatore tenendo fissa una velocità di caduta di circa una goccia al secondo. La reazione è stata mantenuta per 24 ore e la miscela è stata poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente. Il prodotto ottenuto dalla reazione appare di un colore giallo e di una consistenza piuttosto viscosa. Il prodotto grezzo è stato poi purificato attraverso tre diverse distillazioni: la prima è necessaria per la rimozione del catalizzatore e viene condotta a una temperatura di circa 175 °C. Questo valore viene raggiunto in modo graduale per distillare la maggior quantità possibile di monomero e pertanto può durare diverse ore. La prima fase è condotta in atmosfera inerte, grazie all'utilizzo di argon.

La seconda distillazione è necessaria per eliminare tracce di ammoniaca e di 3-ammino-propanolo non reagito. A tal fine, il prodotto della prima distillazione viene agitato per almeno un paio d'ore con una piccola quantità di ninidrina, la quale è in grado di legarsi al gruppo amminico primario dei sottoprodotti formando il colorante porpora di Ruhemann²⁸ che può essere separato dal monomero per distillazione. Questa avviene in atmosfera inerte a una temperatura simile alla precedente. La terza e ultima distillazione è necessaria per anidrificare il monomero prima del processo di CROP: si aggiunge una punta di spatola di CaH_2 e si agita il prodotto per almeno un paio d'ore. Nel frattempo, l'impianto di distillazione, dopo essere stato in forno per una notte, è sottoposto a 3 cicli di vuoto-argon ciascuno della durata di almeno 5 minuti. Durante i cicli di vuoto, i setacci

molecolari sono stati attivati mediante l'uso di una pistola termica. Il monomero è stato distillato sotto argon a una temperatura di circa 160 °C e il prodotto è stato conservato sotto setacci molecolari (resa 35%). Durante il mio progetto di tesi sono stati sintetizzati diversi batch della MeOZI per condurre i miei esperimenti. La sintesi e la procedura utilizzata è rimasta sempre la stessa poiché era il metodo di ottenimento del monomero più efficiente. Dopo diversi tentativi è stato possibile trovare le condizioni opportune per ottenere una resa del 35%. Per maggiori informazioni e approfondimenti sul lavoro fatto per ottimizzare la reazione di sintesi si rimanda all'Appendice.

4.2 Caratterizzazione della 2-metil-2-ossazina

Il monomero finale è stato caratterizzato mediante ^1H NMR. Gli spettri ^1H NMR sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AVANCE Neo 400 Nanobay equipaggiato con una testa di sonda BBFOATM-z grad. Gli spostamenti chimici (δ) per ^1H sono indicati in ppm rispetto ai segnali residui dei solventi (CDCl_3 a 7,26 ppm). Le seguenti abbreviazioni sono utilizzate per indicare la molteplicità: t, tripletto; m, multipletto.

Lo spettro ^1H -NMR della 2-metil-2-ossazina è riportato nella Figura 12 ed è coerente con quanto riportato in letteratura²⁹.

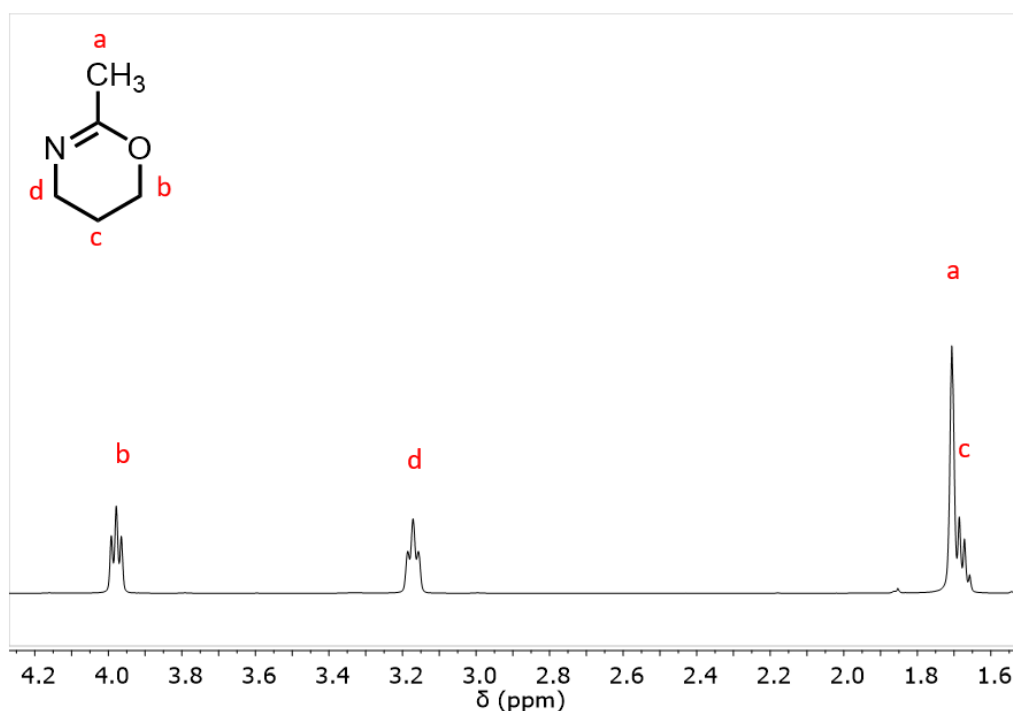


Figura 12: Spettro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 : δ 3.98 ppm (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.17 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.73 – 1.64 ppm (m, 5H) della MeOZI ottenuta mediante la reazione di Witte-Seelinger e purificata mediante distillazione.

4.3 CROP della 2-metil-2-ossazina

Gli iniziatori utilizzati in questo studio sono stati il metil-*p*-toluensulfonato (metil tosilato, MeOTs), il propargil-*p*-toluensulfonato (propargil tosilato, PropOTs) e il metil-trifluorometansulfonato (metil triflato, MeOTf).

La dimetilacetammide, DMAc, (Thermo Scientific chemicals, 99,5%, Extra Dry over Molecular Sieve) e CaH₂ (Sigma Aldrich, ≥97%) sono stati utilizzati tal quali. La sintesi della MeOZI è stata condotta come indicato nel capitolo 4.1.

MeOTs (Sigma Aldrich, 98%) e PropOTs (Sigma Aldrich, ≥97%) sono stati agitati per almeno un paio d'ore con CaH₂ e poi distillati sottovuoto e conservati in atmosfera di argon.

Il MeOTf (Thermo Scientific Chemicals, 97%) è stato agitato per almeno un paio d'ore con CaH₂ e poi distillato e conservato in atmosfera di argon. La vetreria da distillazione è stata conservata per una notte in forno a 120 °C e poi sottoposta a tre cicli di vuoto-argon, ciascuno della durata di cinque minuti, per eliminare ogni traccia di umidità. La stessa procedura è stata eseguita per il pallone di polimerizzazione dove è stata aggiunta una quantità specifica di monomero e il solvente in atmosfera di argon. L'uso della DMAc come solvente di polimerizzazione ha permesso di condurre le reazioni a una temperatura di 120 °C, il che è vantaggioso in quanto consente di seguire facilmente e in tempi relativamente brevi la cinetica di polimerizzazione. L'uso di ACN come solvente per la CROP di CIEs è certamente possibile e di solito preferibile, in quanto può essere facilmente rimosso mediante l'uso di una pompa da vuoto o precipitando il polimero in dietilere. Il limite principale è il basso punto di ebollizione dell'ACN (82 °C) che comporta quindi cinetiche molto più lente. Per ovviare a questo problema, le polimerizzazioni dei CIEs sono generalmente condotte in ACN a 140 °C in recipienti sigillati e spesso accelerate con l'uso di reattori a microonde. Durante il mio progetto, non avendo la possibilità di utilizzare né questi recipienti né un reattore a microonde, ho ritenuto opportuno condurre i miei studi utilizzando la DMAc.

A seconda del grado di polimerizzazione, ovvero il numero di unità ripetitive presenti nella macromolecola, è stata aggiunta una quantità specifica di iniziatore alla miscela di polimerizzazione precedentemente termostata a 0 °C in un bagno di acqua e ghiaccio. Successivamente il pallone della reazione è stato posto in un bagno d'olio a 120 °C per

tutta la durata della polimerizzazione. Una volta ottenuta la completa conversione, la reazione è stata terminata utilizzando 4 equivalenti di KOH disciolti in metanolo in modo da avere una funzionalità idrossilica alla fine della catena polimerica. Il polimero è stato poi purificato in acqua utilizzando una membrana da dialisi con cut-off ≈ 1000 Da. L'acqua è stata sostituita più volte nell'arco di 2 giorni e poi il contenuto è stato liofilizzato. Il polimero finale ottenuto si presentava come un solido polveroso con colorazione giallastra.

Per monitorare la conversione durante il processo sono stati utilizzati spettrometri NMR Bruker 300 Ultrashield (300 MHz) e Bruker AVANCE Neo 400 Nanobay (400 MHz) mentre per il monitoraggio del peso molecolare è stato utilizzato un cromatografo VISCOTEK 302 TDA (RI come detector con il seguente reparto colonne: precolonna AGILENT PSS GRAM 50x8 mm, 10 μm e 2 colonne analitiche lineari AGILENT PSS 300x8 mm, 10 μm ; il rivelatore era termostato a 60°C e l'eluente era dimetilformammide (DMF) + 1g/L di LiBr con flusso a 1 mL/min).

La conversione del monomero può essere monitorata poiché l'integrale del tripletto a circa 4.1 ppm (Figura 12) diventa progressivamente più piccolo man mano che il monomero viene consumato, fino alla scomparsa completa del segnale. L'assenza di questo tripletto è una chiara indicazione della completa conversione. I segnali della DMAc sono stati utilizzati come standard per il calcolo degli integrali.

5 DATI E RISULTATI OTTENUTI

5.1 Effetto del grado di polimerizzazione

Il grado di polimerizzazione (DP) è un valore che indica il numero di unità ripetitive nella struttura di una macromolecola. Esso permette di calcolare il peso molecolare del polimero finale dal prodotto tra questo valore e la massa molare dell'unità monomerica. Nella chimica dei polimeri avere un controllo sul peso finale del polimero sintetizzato è molto utile, soprattutto se si vuole utilizzare il materiale finale per diverse applicazioni. Nelle CROP dei CIEs il DP target (TDP) è dato dal rapporto molare tra il monomero e l'iniziatore prima che inizi la polimerizzazione:

$$\text{TDP} = \frac{[\text{M}]_0}{[\text{I}]_0} \quad (\text{equazione 3})$$

Avendo un comportamento "vivente", l'iniziazione delle catene polimeriche avviene nello stesso momento; pertanto, ogni molecola di iniziatore potrà generare una sola catena attiva e ognuna di loro potrà propagare allo stesso modo e alla stessa velocità finché sarà presente il monomero. Se questo avvenisse, ogni macromolecola avrebbe idealmente lo stesso numero di unità ripetitive e di conseguenza il polimero avrebbe una D con valore pressoché unitario. Se vengono formate nello stesso momento più specie attive rispetto a quelle desiderate (target), il numero di unità monomeriche per ogni catena, e quindi il peso molecolare, sarà minore. Viceversa, se vengono generate meno specie attive rispetto a quelle target, le unità monomeriche per ogni macromolecola saranno maggiori. Il rapporto molare tra monomero e iniziatore quindi permette di avere un valore che indica il numero di molecole di monomero disponibili per ogni molecola di iniziatore e quindi il numero di unità ripetitive nella catena polimerica finale. Come descritto nel capitolo 1.5, è possibile che effetti di trasferimento di catena generino nuove specie attive, le quali andranno ad interferire sul controllo del DP. Anche reazioni indesiderate di terminazione compromettono l'idealità del processo poiché diminuiscono il numero di catene attive che possono propagare.

Entrambi gli effetti causano la formazione di polimeri aventi un grado di polimerizzazione molto diverso fra di loro e ciò comporta una distribuzione di pesi molecolari, la quale può essere stretta o larga a seconda di quanto frequenti sono questi

processi. Si è voluto quindi studiare se questi effetti sono presenti anche nella polimerizzazione della MeOZI osservando a diversi DP, durante cinetica di polimerizzazione, la conversione del monomero e la crescita dei pesi molecolari. DP più bassi comportano polimerizzazioni più veloci poiché vengono generate molte più catene attive rispetto a quelle che si formano a DP più alti. L'effetto del DP è stato studiato utilizzando il MeOTf come iniziatore e con i parametri descritti nel capitolo 4.3. Di seguito si riportano i risultati finali delle polimerizzazioni, nel caso si volesse approfondire si rimanda all'Appendice.

Tabella 1: Panoramica generale delle CROP di MeOZI (M) in DMAc a diversi target DP (TDP).

Iniziatore	TDP	[M]	Temperatura	Tempo	Conversione	M_n	M_w	\bar{D}
		M		(h)		(Da)	(Da)	
$\text{H}_3\text{CO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CF}_3$	20	4	120 °C	1.5	>99%	3600	4000	1.11
	30	4	120 °C	2	>99%	4000	4700	1.18
	50	4	120 °C	3	>99%	5100	6300	1.24

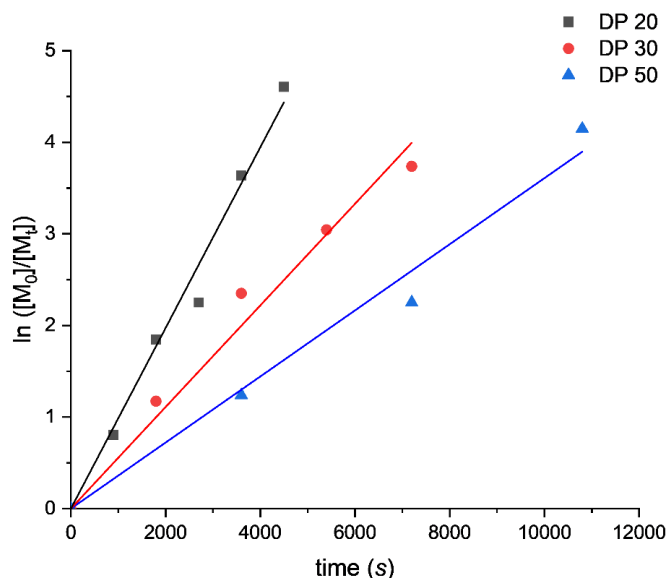


Figura 13: Plot lineari del primo ordine a diversi target DP (20, 30 e 50) della CROP della MeOZI ($[M]= 4 \text{ M}$) in DMAc a 120 °C utilizzando MeOTf come iniziatore.

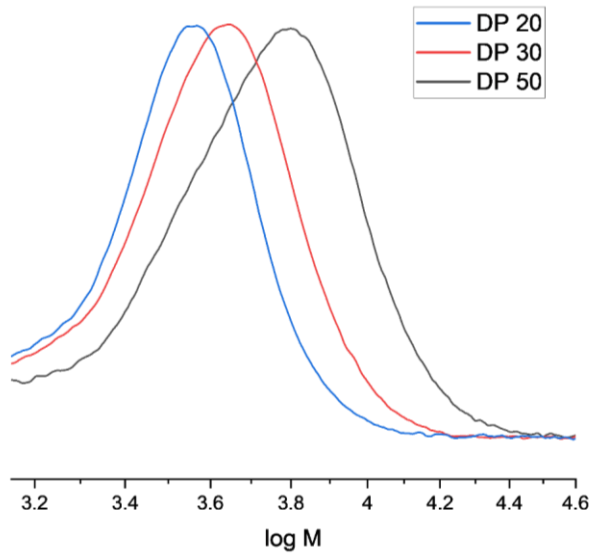


Figura 14: Tracce GPC dei polimeri di PMeOZI finali con diverso DP in DMAC a 120 °C utilizzando MeOTf come iniziatore.

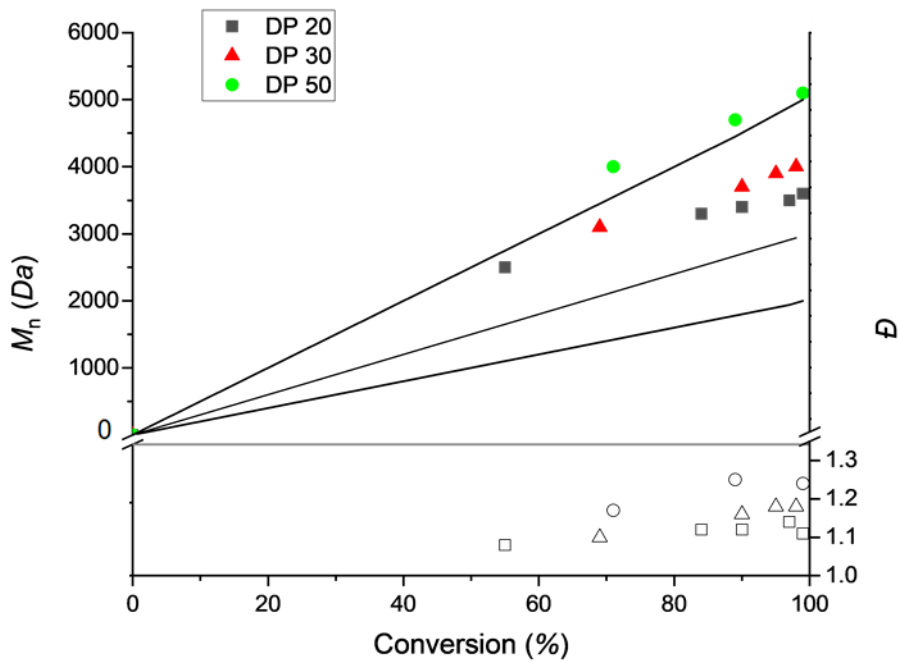


Figura 15: Grafico M_n del polimero vs Conversione a diverso DP. Le linee nere rappresentano l'andamento del peso molecolare teorico, $Th M_n$, definito come:

$$Th M_n = MM_{MeOZI} \cdot TDP \cdot Conversione + MM_{Iniziatore} \cdot$$

Nella parte bassa del grafico si può osservare l'andamento dei valori di D .

Dai plot della Figura 13 si nota l'andamento lineare delle cinetiche di polimerizzazione e quindi il carattere vivente della reazione. La pendenza della retta cambia in base al DP target, in particolare la polimerizzazione a DP 20 mostra una pendenza della retta maggiore rispetto a quella del DP 30 e DP 50. Questo risulta coerente con le aspettative descritte precedentemente. Andando oltre alla semplice analisi visiva del grafico, sono stati poi analizzati i dati ottenuti attraverso dei fit lineari di ogni polimerizzazione al fine di trovare la costante k_p per ogni polimerizzazione:

Tabella 2: Determinazione della k_p nelle varie polimerizzazioni a diverso DP in DMAc.

TDP	[M]₀	[I]₀	Slope (s⁻¹)	k_p (10⁻³ M⁻¹ s⁻¹)
20	4 M	0.20 M	9.86 x 10 ⁻⁴	4.93 ± 0.16
30	4 M	0.13 M	6.19 x 10 ⁻⁴	4.76 ± 0.14
50	4 M	0.08M	3.61 x 10 ⁻⁴	4.51 ± 0.23

Come ci si aspettava, i valori delle pendenze della retta nei vari fit lineari sono diversi e diminuiscono al crescere dei DP target. I valori di k_p sono stati ottenuti riarrangiando l'equazione 2 e utilizzando i dati riportati nella Tabella 2. In tutte e tre le polimerizzazioni si osserva che il peso molecolare finale dei polimeri ottenuti è più elevato rispetto al peso teorico. Questo fenomeno può essere spiegato dagli effetti di trasferimento di catena e da reazione di terminazione indesiderate le quali, andando a inibire una parte di catene attive che si sono formate, permettono la propagazione di meno specie e quindi l'aumento del grado di polimerizzazione. I fenomeni di trasferimento di catena inoltre possono portare alla formazione di specie ramificate le quali avranno un raggio idrodinamico diverso dalle catene lineari portando a variazioni nei tempi di ritenzione misurati via GPC.

Questo effetto sembra molto più accentuato a bassi DP rispetto che a DP più alti dove però si osserva un valore di \bar{D} leggermente più alto. La presenza di reazioni secondarie e indesiderate poteva essere ipotizzata già durante gli esperimenti condotti in laboratorio poiché tutte le reazioni di polimerizzazione della MeOZI erano caratterizzate dalla formazione di un colore giallo-arancio pochi secondi dopo l'inizio delle reazioni.

Va comunque tenuto presente che i pesi molecolari sono determinati tramite una retta di calibrazione ottenuta tramite campioni standard (a bassa \bar{D} e peso noto in un range di peso da 6800 Da a 102900 Da) di poli(2-etil-2-ossazolina) (PEtOXA). Il diverso raggio

idrodinamico tra gli standard utilizzati e PMeOZI può introdurre discrepanze nei pesi molecolari ottenuti.

Nonostante questo, tutte le polimerizzazioni sono procedute in maniera controllata con valori di $D < 1.3$ e con una crescita dei pesi molecolari lineare con l'aumento della conversione.

5.2 Effetto della concentrazione del monomero

La concentrazione del monomero ha un effetto importante nella cinetica della polimerizzazione. È già noto, infatti, che nella CROP di CIEs le miscele di polimerizzazione più concentrate portano a cinetiche molto più veloci. Condurre quindi reazioni più veloci e ridurre la quantità di solvente organico da utilizzare, rendendo la reazione più *green*, possono sembrare dei vantaggi interessanti che potrebbero invitare a tentare polimerizzazioni in *bulk*.

È necessario però assicurarsi che la polimerizzazione rimanga controllata anche in miscele estremamente diluite oppure estremamente concentrate. Per verificare questa condizione, Hoogenboom et al.³⁰ nel 2005 hanno voluto condurre diverse CROP della 2-etil-2-ossazolina (EtOXA) in DMAc modificando la concentrazione del monomero nella miscela di polimerizzazione e utilizzando il benzil bromuro come iniziatore.

È stato osservato che in ambienti di reazione dove l'ossazolina era più diluita erano presenti in maniera predominante effetti di trasferimento di catena e altre reazioni secondarie. Infatti, le polimerizzazioni aventi una $[EtOXA] < 3$ M mostravano valori di peso molecolare molto differenti dai valori teorici, anche D aveva in questi casi valori molto alti (> 1.5). Inoltre, miscele di polimerizzazioni aventi il monomero molto diluito mostravano un colore giallo mentre quelle più concentrate rimanevano trasparenti, segno evidente che erano in corso reazioni secondarie all'interno del sistema. Meccanismi di trasferimenti di catena e *chain coupling* sono stati osservati anche nelle polimerizzazioni con $[EtOXA] > 8$ M poiché le tracce SEC dei polimeri ottenuti mostravano una spalla nella regione a pesi molecolari maggiori. Pertanto, gli autori di questo studio hanno delimitato un intervallo di $[M]$ ideale compreso tra 4 M e 7 M in cui la polimerizzazione di EtOXA procedeva in maniera controllata.

Si è voluto studiare come variava la cinetica della polimerizzazione anche sulla MeOZI conducendo degli studi cinetici a diverse concentrazioni di monomero: 3 M, 4 M, 5 M, per rimanere nell'intervallo indicato dagli autori. Infine, i polimeri ottenuti sono stati caratterizzati tramite ^1H NMR e GPC.

Tabella 3: Panoramica generale delle CROP a diverse $[\text{MeOZI}]$ in DMAc.

Iniziatore	TDP	[M]	Temperatura	tempo	Conversione	M_n	M_w	\bar{D}
		M		(h)		(Da)	(Da)	
$\text{H}_3\text{CO}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CF}_3$	50	3	120 °C	5	>99%	5100	6300	1.24
	50	4	120 °C	3	>99%	5100	6300	1.24
	50	5	120 °C	3	>99%	5100	6600	1.29

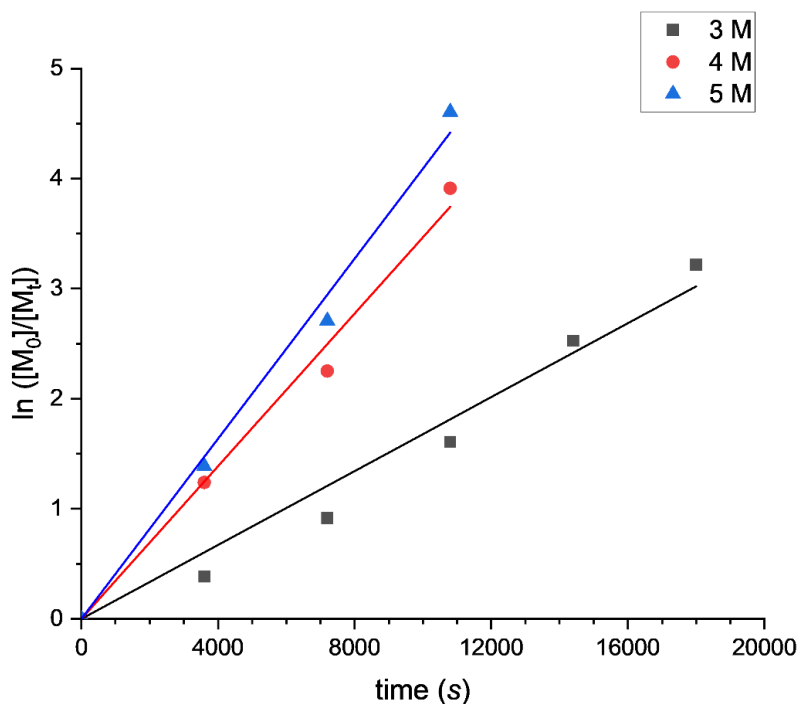


Figura 16: Plot lineari del primo ordine a diverse $[\text{M}]$ della polimerizzazione di MeOZI, DP 50, in DMAc a 120 °C utilizzando MeOTf come iniziatore.

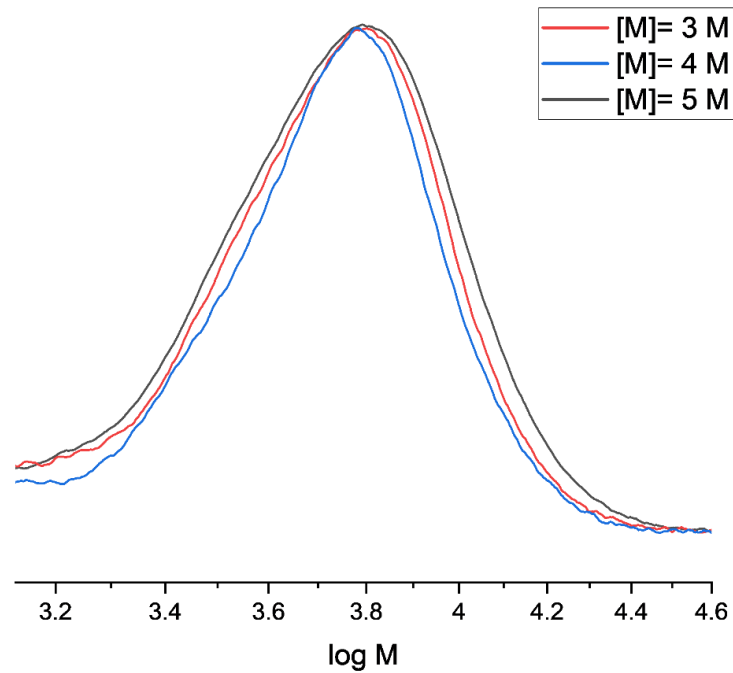


Figura 17: Tracce GPC dei polimeri finali con diversa [MeOZI] in DMAC a 120 °C utilizzando MeOTf come iniziatore.

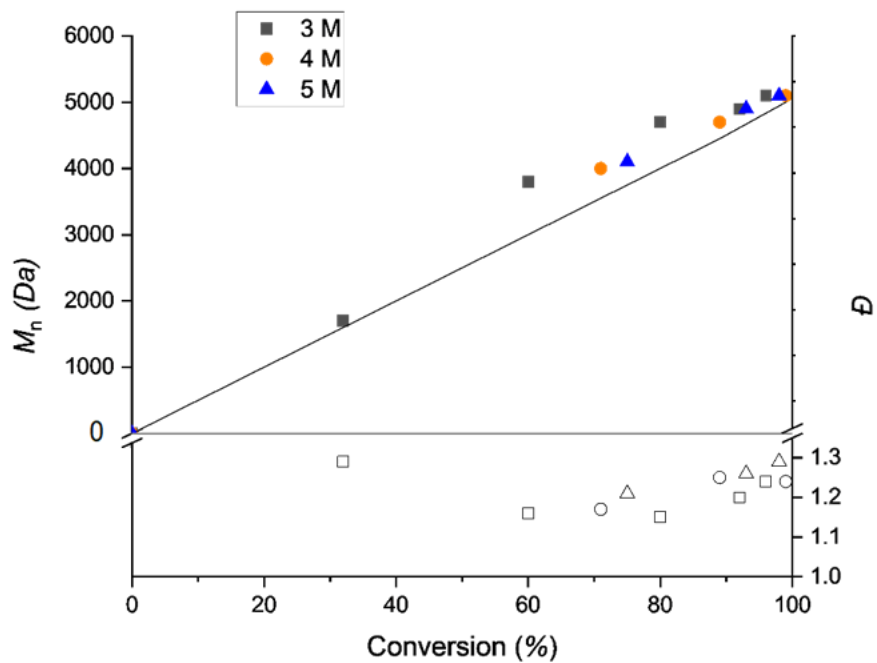


Figura 18: Grafico M_n del polimero vs Conversione a diversa [MeOZI]. La linea nera rappresenta l'andamento del peso molecolare teorico. Nella parte bassa del grafico si può osservare l'andamento dei valori di \bar{D} .

Dalla Figura 16 si può osservare che le polimerizzazioni procedono in maniera controllata e che la cinetica della reazione con $[M] = 3 \text{ M}$ risulta essere molto più lenta rispetto alle polimerizzazioni a 4 M e 5 M. Dalle tracce GPC in Figura 17 si osservano elugrammi molto simili in cui l'unica differenza sostanziale è un valore di \bar{D} leggermente più alto ma comunque $<$ di 1.3. Questo può essere visto anche dalla Figura 18 dove sono riportati i vari valori di \bar{D} . In tutte e tre le polimerizzazioni il peso molecolare ad alte conversioni è in linea con i valori teorici. Di seguito si riportano i valori di k_p calcolati in maniera analoga alle analisi precedenti:

Tabella 4: Determinazione della k_p di polimerizzazione a diversa $[\text{MeOZI}]$.

TDP	$[M]_0$	$[I]_0$	<i>Slope</i> (s^{-1})	k_p ($10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)
50	3 M	0.06 M	1.68×10^{-4}	2.80 ± 0.13
50	4 M	0.08 M	3.61×10^{-4}	4.51 ± 0.23
50	5 M	0.1 M	4.09×10^{-4}	4.09 ± 0.13

I valori della pendenza trovati tramite interpolazione lineare hanno permesso la determinazione della k_p per le polimerizzazioni condotte a diversa $[\text{MeOZI}]$. La k_p della reazione con una quantità di monomero più diluita mostra che in quella condizione la polimerizzazione procede in maniera molto più lenta ma comunque, secondo le analisi precedenti, in maniera controllata. Le polimerizzazioni a $[M] = 4 \text{ M}$ e $[M]=5 \text{ M}$ hanno cinetiche molto simili e questi si può osservare non solo dal grafico della Figura 16 ma anche dai valori di k_p trovati dall'analisi dati delle cinetiche misurate.

Sulla base di queste considerazioni si può dedurre che una concentrazione di monomero pari a 4 M sia un valore ideale per condurre la polimerizzazione poiché consente di avere reazioni veloci un buon controllo dei pesi molecolari.

5.4 Effetto della temperatura

Studiare l'effetto della temperatura nella reazione di polimerizzazione dei CIEs è molto utile per poter ottimizzare le condizioni della reazione: temperature troppo basse possono portare a cinetiche di reazione troppo lente. Temperature troppo alte invece potrebbero creare delle deviazioni dal comportamento “vivente” e la polimerizzazione potrebbe procedere in maniera non controllata a causa di reazioni secondarie e di trasferimento da catena, le quali sono favorite ad alte temperature. È pertanto necessario trovare un intervallo di temperatura che sia un compromesso che permetta di avere polimerizzazioni con cinetiche veloci e con un'influenza minima di reazioni secondarie. Inoltre, condurre polimerizzazioni a diversi valori di temperatura permette di poter fare analisi cinetiche più approfondite come ad esempio la determinazione dell'energia di attivazione (E_a) e del fattore di frequenza (A) grazie alla legge di Arrhenius:

$$k_p = A e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (\text{equazione 4})$$

Se si raccolgono quindi i valori di k_p a diversa temperatura è possibile impostare un plot di Arrhenius dove sull'asse delle ascisse si riporta l'inverso della temperatura ($1/T$) mentre sull'asse delle ordinate si riportano i valori del logaritmo naturale delle varie costanti k_p ($\ln k_p$). Costruendo questo grafico si ottiene una retta dove la pendenza permette di calcolare E_a mentre l'intercetta corrisponde al valore di $\ln A$.

Per quanto possano essere analisi utili, esse necessitano di molto tempo per poter essere eseguite e per avere dati sufficienti da impostare un plot di Arrhenius. Per evitare di utilizzare le tecniche di polimerizzazione “classiche”, una valida alternativa per velocizzare il processo è utilizzare sintetizzatori automatici in grado di condurre reazioni di polimerizzazione in parallelo a diverse temperature. Utilizzare questi strumenti permette di accorciare il periodo necessario per la raccolta dati; un esempio è riportato da una pubblicazione di Hoogenboom et al.³¹ dove gli autori sono stati in grado di polimerizzare EtOXA a 16 temperature diverse in pochi giorni rispetto alle 6-7 settimane previste in cui si doveva anche prelevare dei campioni durante la notte.

Al fine di evitare di un impiego di tempo troppo elevato per condurre queste analisi durante il mio progetto è stato ritenuto opportuno fare uno studio ridotto dell'effetto della temperatura analizzando la CROP della MeOZI a 3 diversi valori di temperatura. Questo ha permesso comunque di osservare i cambiamenti della cinetica di polimerizzazione e di avere una stima dei di E_a e A . Infatti, impostare un plot di Arrhenius con soli 3 punti risulta poco accurato, pertanto, i risultati ottenuti e gli esperimenti fatti servono solamente per dare una stima dei valori di E_a e A .

Di seguito quindi si riportano i dati ottenuti dalle polimerizzazioni condotte durante questo studio:

Tabella 5: Panoramica generale delle polimerizzazioni a diverse T in DMAc.

Iniziatore	TDP [M]	Temperatura	Tempo	Conversione	M_n	M_w	\bar{D}	
	M		(h)		(Da)	(Da)		
$\text{H}_3\text{CO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CF}_3$	50	4	100 °C	19	>99%	4700	6100	1.29
	50	4	110 °C	19	>99%	5300	6900	1.30
	50	4	120 °C	3	>99%	5100	6300	1.24

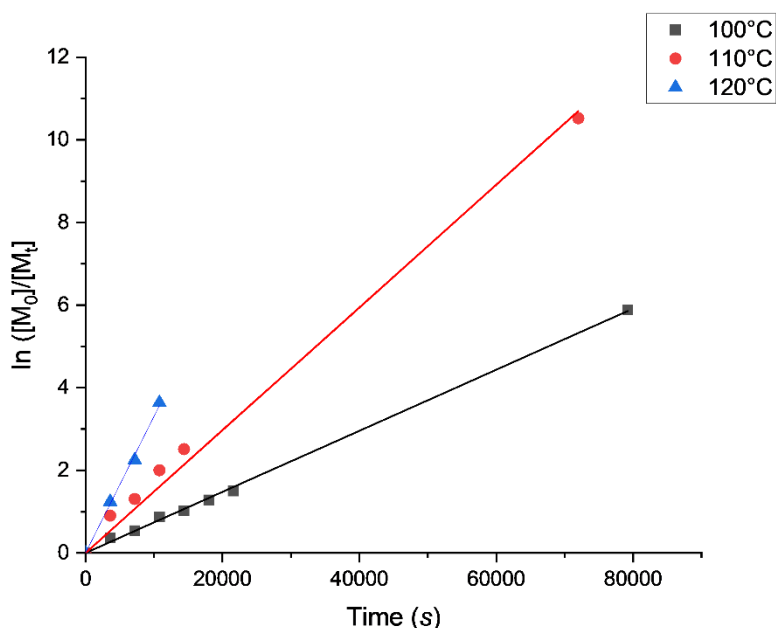


Figura 19: Plot lineari del primo ordine a diverse T della polimerizzazione di MeOZI, DP 50, $[M] = 4 \text{ M}$ in DMAc utilizzando MeOTf come iniziatore.

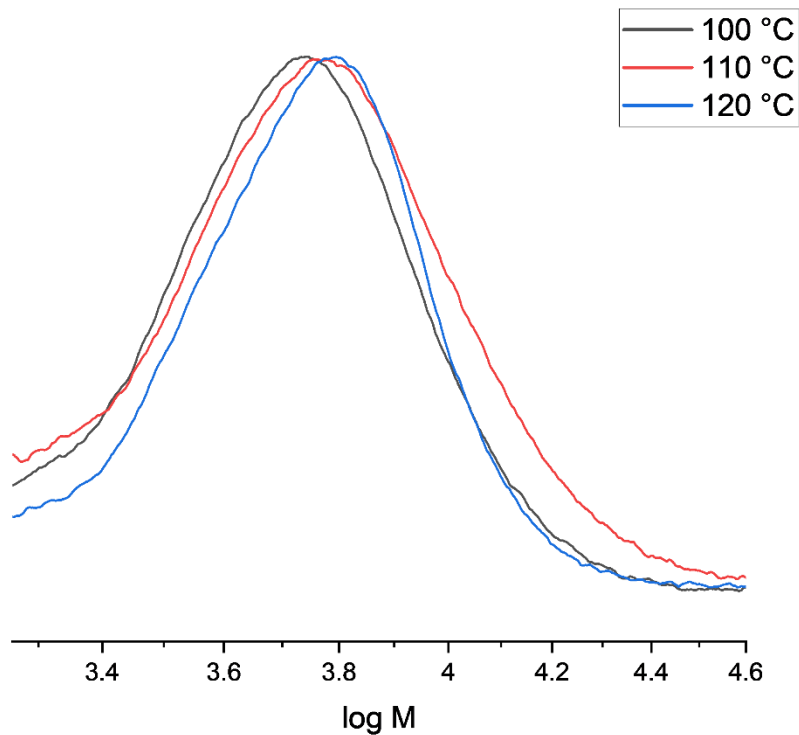


Figura 20: Tracce GPC dei polimeri finali di PMeOZI con diversa T in DMAc utilizzando MeOTf come iniziatore.

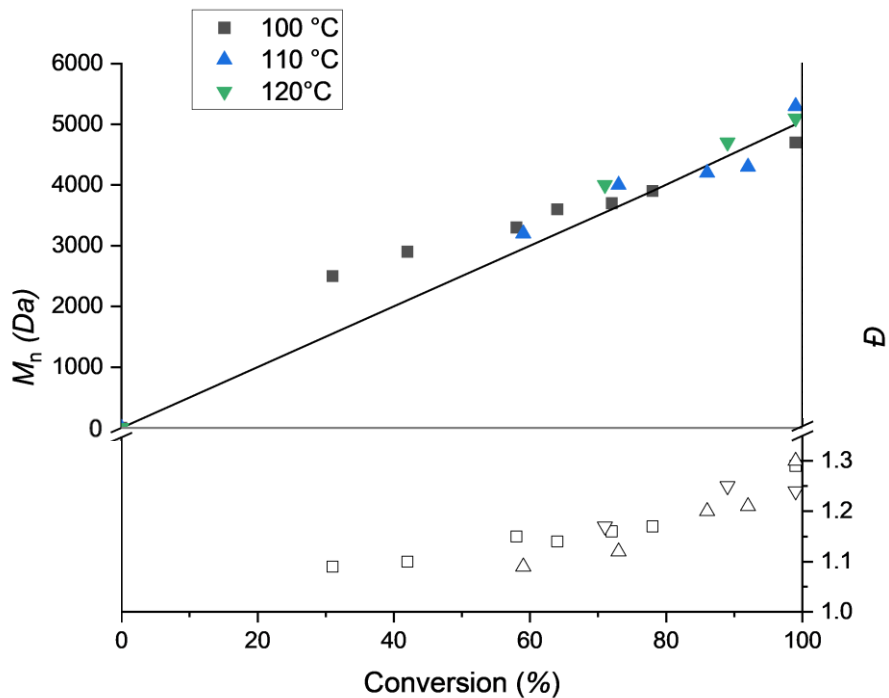


Figura 21: Grafico M_n del polimero vs Conversione a diversa T . La linea nera rappresenta l'andamento del peso molecolare teorico. Nella parte bassa del grafico si può osservare l'andamento dei valori di D .

Tabella 6: Determinazione della k_p della CROP di MeOZI a temperatura differente.

DP	T	[M] ₀	[I] ₀	Slope (s ⁻¹)	k_p (10 ⁻³ M ⁻¹ s ⁻¹)
50	100 °C	4 M	0.08 M	7.39 x 10 ⁻⁵	0.92 ± 0.01
50	110 °C	4 M	0.08 M	1.49 x 10 ⁻⁴	1.86 ± 0.05
50	120 °C	4 M	0.08 M	3.61 x 10 ⁻⁴	4.51 ± 0.23

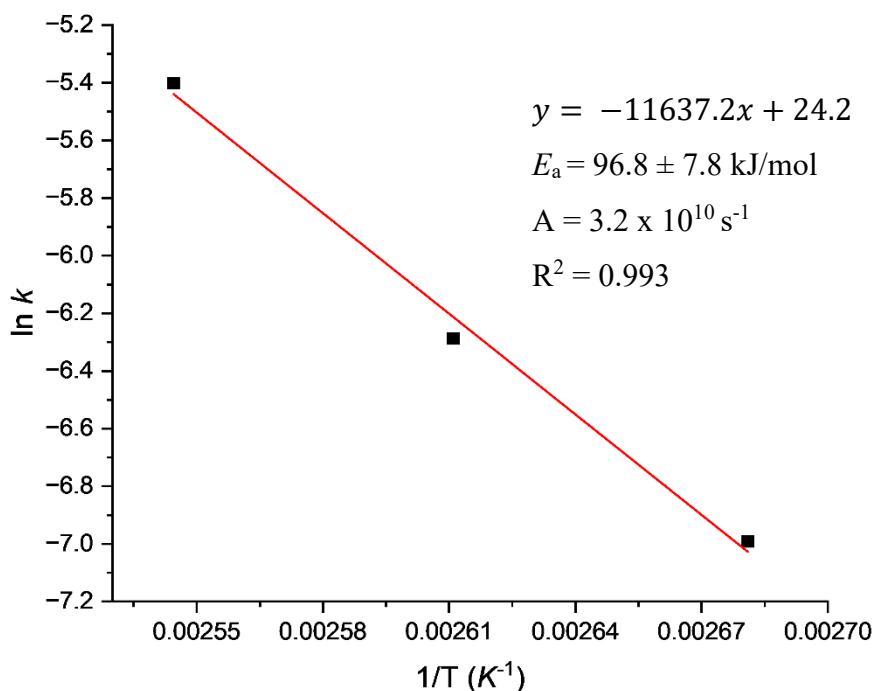


Figura 22: Plot di Arrhenius ottenuto con le costanti di velocità delle polimerizzazioni a 3 diverse temperature. La pendenza della retta ha permesso di determinare E_a .

La polimerizzazione a temperatura più alta è caratterizzata da una cinetica molto più veloce (Figura 19, Tabella 6) e da un maggiore controllo del processo (Figura 21). La \bar{D} più alta nelle polimerizzazioni a 110 e 100 °C può essere giustificata dal fatto che le reazioni necessitavano di molte più ore per la completa conversione e perciò con un'alta probabilità di reazioni secondarie e di terminazione. In particolare, la reazione a 100 °C è risultata estremamente più lenta e i pesi molecolari finali erano al di sotto di quelli desiderati, diversamente da ciò che avviene in qualsiasi altra reazione a T maggiore. Grazie al plot di Arrhenius è stato possibile stimare il valore di E_a per la CROP MeOZI di 96.8 kJ/mol, la quale risulta maggiore della E_a della CROP della sua (2-ossazolina)

isomericamente equivalente, EtOXA ($E_a = 68,7$ kJ/mol in DMAc³¹). Al fine di avere un valore più accurato è necessario ripetere lo studio con ulteriori temperature. Dai risultati ottenuti si può dedurre che mantenere una T uguale o superiore di 120 °C permette di avere cinetiche rapide. Risulterebbe utile studiare anche le reazioni di polimerizzazioni a T maggiori per poter osservare se il processo rimane effettivamente controllato.

5.5 Effetto dell'iniziatore

L'effetto dell'iniziatore della reazione di polimerizzazione è stato ampiamente discusso nel capitolo 1.3. L'obiettivo di questo studio è di osservare quale iniziatore riesce a polimerizzare MeOZI in maniera efficace con cinetiche di reazione veloci, cercando di confermare i principi teorici riportati in letteratura e descritti nei primi capitoli di questa tesi. Con l'occasione è stata creata anche una libreria contenente i dati sulla CROP della MeOZI con 3 differenti agenti alchilanti a diversi DP, in maniera simile a quanto studiato e riportato per le ossazoline³². In questo capitolo verranno riportati i risultati più importanti che permettono di fare un confronto tra gli iniziatori utilizzati, i dati di ogni polimerizzazione condotta possono essere consultati nell'Appendice.

In questo studio sono stati testati 3 diversi iniziatori: il MeOTs, il MeOTf e il PropOTs: il primo iniziatore è attualmente uno dei più utilizzati per l'alchilazione e l'iniziazione dei CIEs. Lo ione tosilato (OTs^-) ha una nucleofilicità molto bassa, perciò, l'equilibrio tra specie covalenti e cationiche nella reazione di propagazione è fortemente spostato verso quest'ultime. L'iniziatore generalmente ha una ottima stabilità e fornisce cinetiche di polimerizzazione veloci. Il MeOTf è anche lui un ottimo agente alchilante e un iniziatore molto più efficace del MeOTs. Infatti, lo ione triflato (OTf^-) ha una nucleofilicità ancora minore dello ione tosilato. Questo comporta di conseguenza che l'utilizzo di MeOTf fornisce cinetiche di polimerizzazione più veloci. Lo svantaggio principale di questo iniziatore risiede nella stabilità della molecola poiché la reattività è estremamente elevata, ciò comporta una serie di ulteriori accorgimenti e attenzioni quando lo si maneggia. L'ultimo iniziatore studiato è il PropOTs il quale, avendo come controione il OTs^- possiede caratteristiche analoghe al MeOTs. Tuttavia, la catena alchilica del PropOTs è più lunga del MeOTs, pertanto, ci si aspetta una minore reattività dell'iniziatore. Il grande vantaggio che possiede il PropOTs è il gruppo funzionale propargile, il quale è

estremamente utile nella reazione di ciclizzazione di questi polimeri mediante la reazione cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame (I) (CuAAC).

Durante lo studio non sono stati approfonditi altri iniziatori come gli alogenuri o i nosilati ma certamente meriterebbero un ulteriore approfondimento in questa applicazione. Di seguito si riportano quindi i dati raccolti dalle varie polimerizzazioni utilizzando iniziatori differenti:

Tabella 7: *Panoramica delle polimerizzazioni con diversi iniziatori a DP 20 in DMAC.*

Iniziatore	TDP	[M]	Temperatura	Tempo	Conversion	M_n	M_w	\bar{D}
		M		(min)		(Da)	(Da)	
MeOTs	20	4	120 °C	80	>99%	2800	3300	1.17
MeOTf	20	4	120 °C	75	>99%	3600	4000	1.11
PropOTs	20	4	120 °C	60	90%	2900	3400	1.17

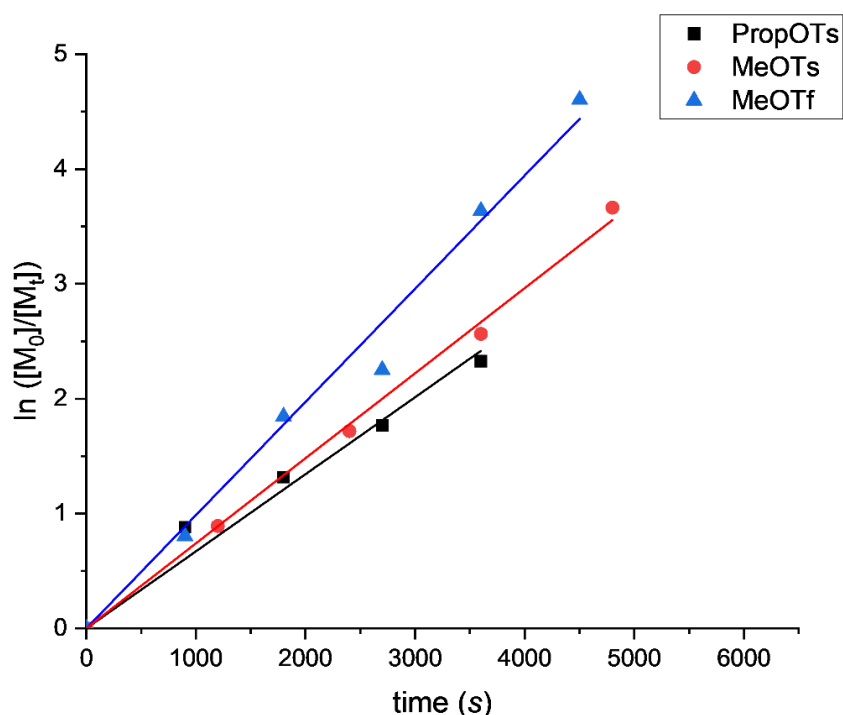


Figura 23: *Plot lineari del primo ordine con diversi iniziatori della polimerizzazione della MeOZI, DP 20, [M] = 4 M in DMAC a 120 °C.*

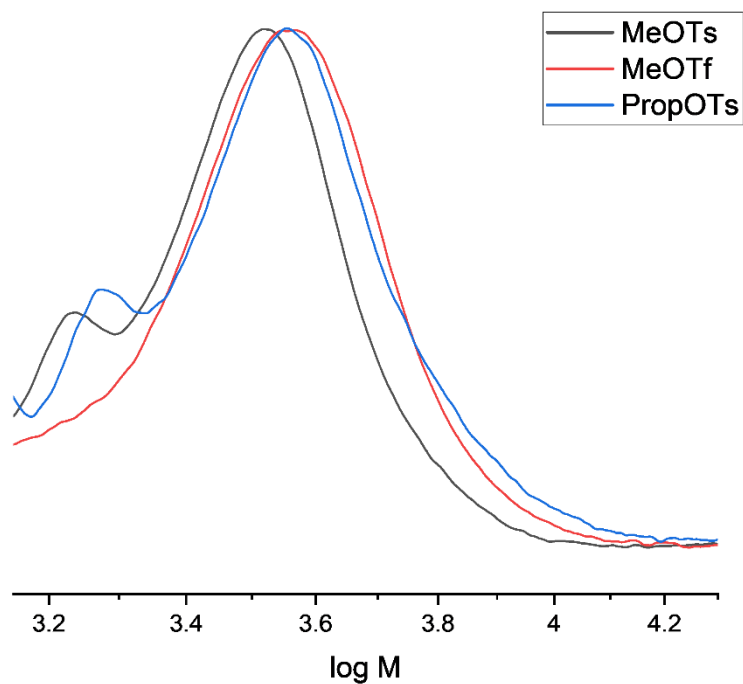


Figura 24: Tracce GPC dei polimeri finali di PMeOZI con diversi iniziatori a DP 20, $[M] = 4 M$ in DMAc a 120 °C.

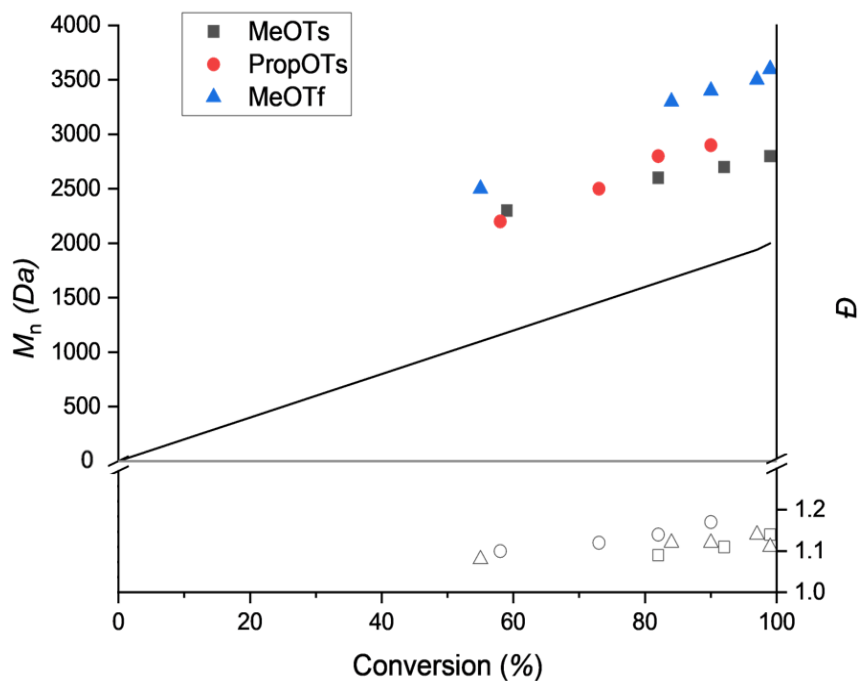


Figura 25: Grafico M_n del polimero vs Conversione con diverso iniziatore a DP=20. La linea nera rappresenta l'andamento del peso molecolare teorico. Nella parte bassa del grafico si può osservare l'andamento dei valori di D .

Tabella 8: Panoramica delle polimerizzazioni con diversi iniziatori a DP 30 in DMAc.

Iniziatore	TDP	[M]	Temperatura	Tempo	Conversione	M_n	M_w	\bar{D}
		M		(h)		(Da)	(Da)	
MeOTs	30	4	120 °C	3.5	>99%	3600	4600	1.28
MeOTf	30	4	120 °C	2	>99%	4000	4700	1.18
PropOTs	30	4	120 °C	2	94%	3500	4500	1.28

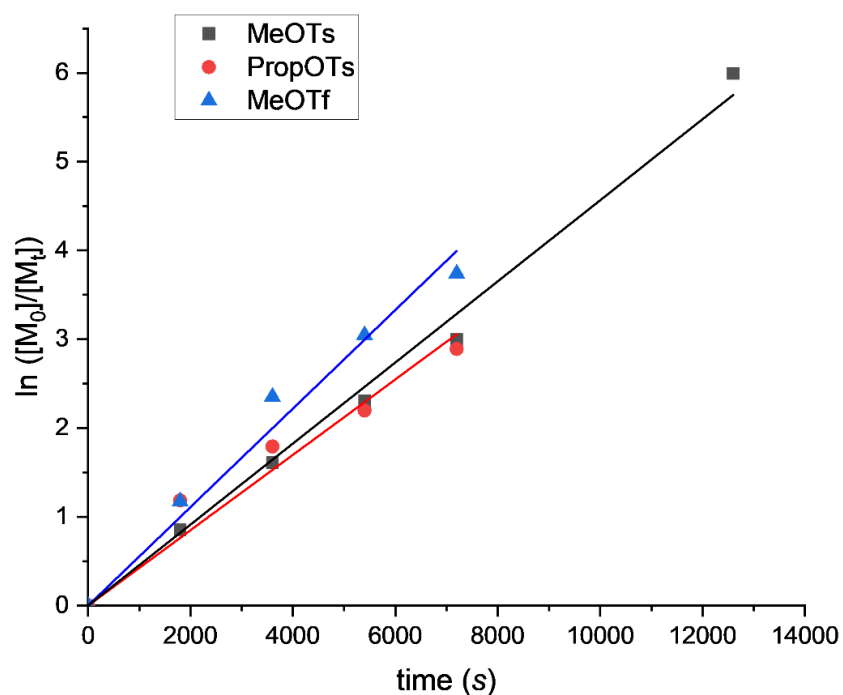


Figura 26: Plot lineari del primo ordine con diversi iniziatori della polimerizzazione della MeOZI, DP 30, $[M]= 4 M$ in DMAc a 120 °C.

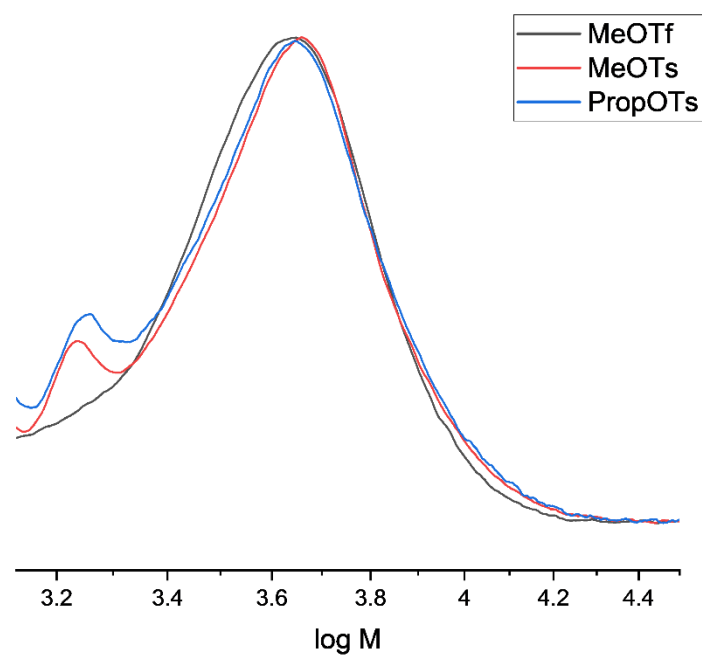


Figura 27: Tracce GPC dei polimeri finali con diversi iniziatori a DP 30, $[M] = 4 M$ in DMAc a 120 °C.

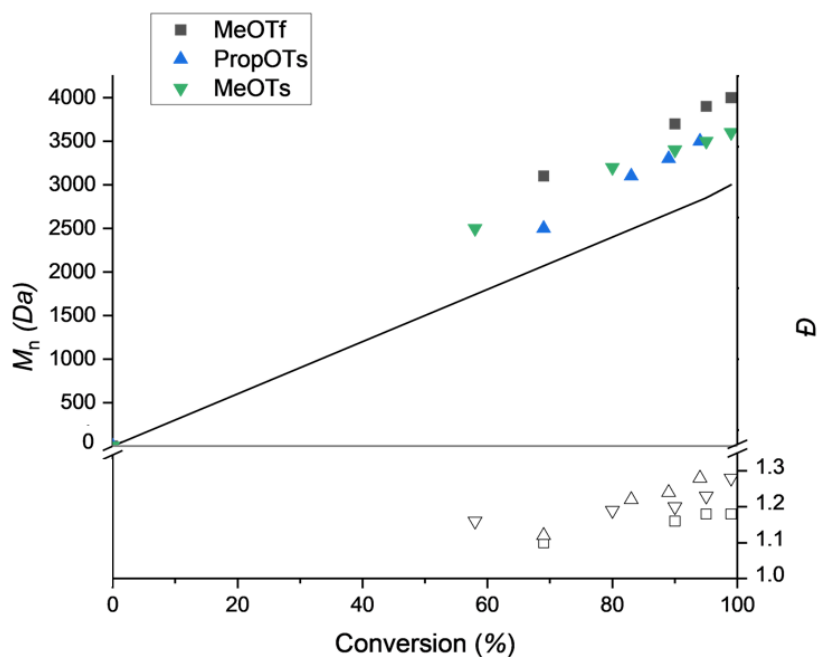


Figura 28: Grafico M_n del polimero vs Conversione con diverso iniziatore a DP = 30. La linea nera rappresenta l'andamento del peso molecolare teorico. Nella parte bassa del grafico si può osservare l'andamento dei valori di \bar{D} .

Tabella 9: Panoramica della CROP di MeOZI con diversi iniziatori a DP 50 in DMAc.

Iniziatore	TDP	[M]	Temperatura	Tempo	Conversione	M_n	M_w	\bar{D}
		M		(h)		(Da)	(Da)	
MeOTs	50	4	120 °C	6	>99%	4200	6300	1.50
MeOTf	50	4	120 °C	3	>99%	5100	6300	1.18
PropOTs	50	4	120 °C	4	97%	4400	6400	1.45

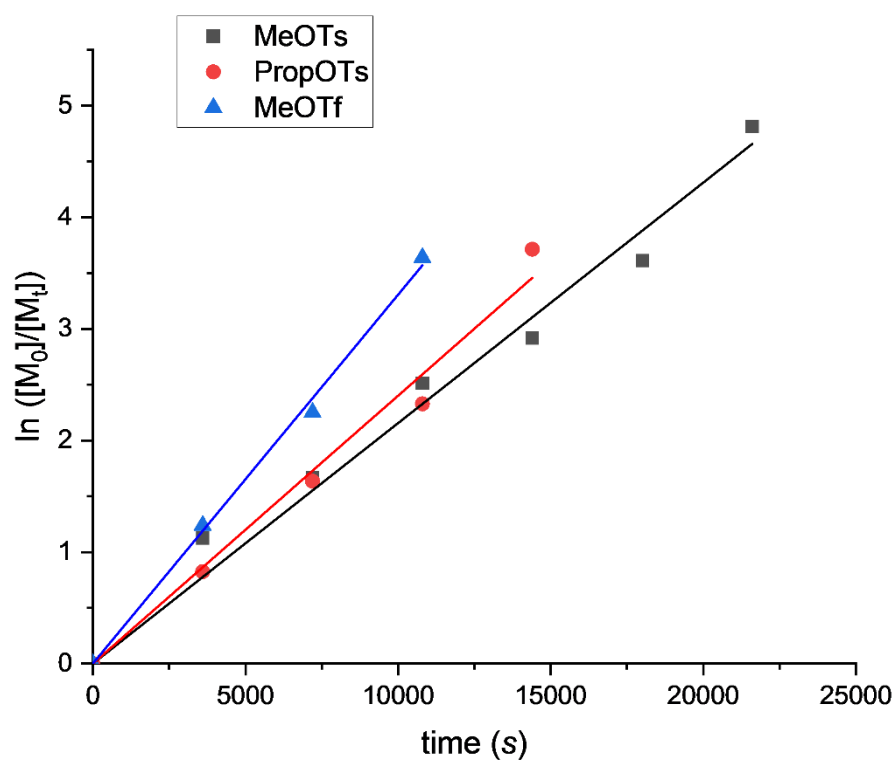


Figura 29: Plot lineari del primo ordine con diversi iniziatori della polimerizzazione della MeOZI, DP 50, $[M] = 4 M$ in DMAc.

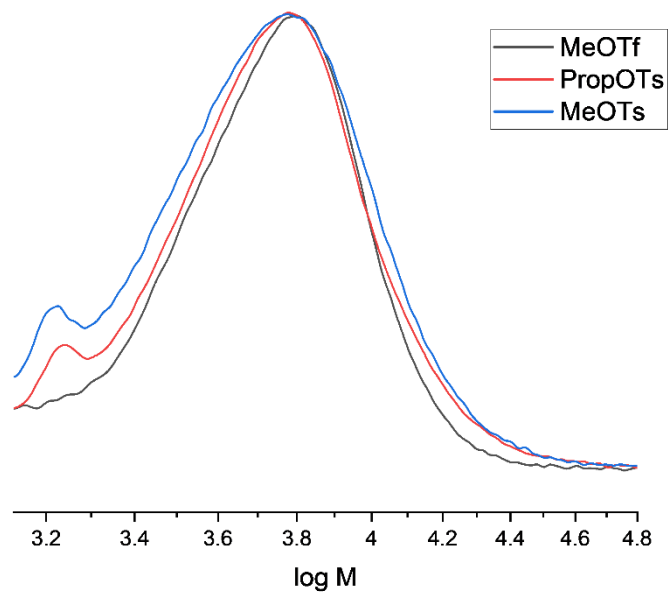


Figura 30: Tracce GPC dei polimeri finali con diversi iniziatori a DP 50, $[M] = 4 M$ in DMAc a 120 °C.

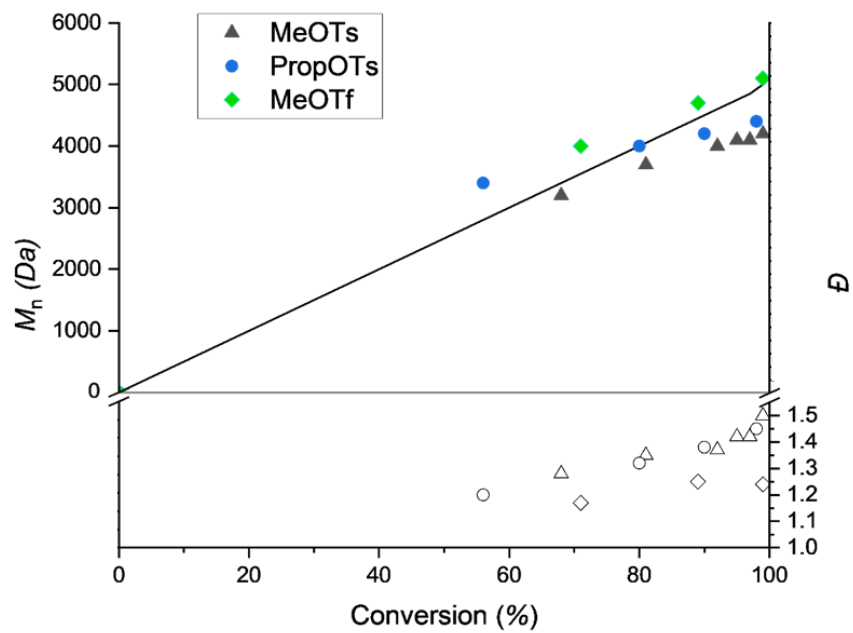


Figura 31: Grafico M_n del polimero vs Conversione con diverso iniziatore a DP = 50. La linea nera rappresenta l'andamento del peso molecolare teorico. Nella parte bassa del grafico si può osservare l'andamento dei valori di D .

Tutte le polimerizzazioni condotte utilizzando iniziatori diversi hanno dimostrato che il MeOTf è l'agente alchilante migliore per l'iniziazione della MeOZI. Questo si osserva soprattutto a DP bassi, ma anche a DP più alti. In particolare, l'utilizzo di questo iniziatore ha portato ad avere cinetiche molto più veloci rispetto ai tosilati e anche a un controllo maggiore dei pesi molecolari dei polimeri ottenuti. Infatti, il valore di D per ogni polimerizzazione è sempre stato più basso nel caso del triflato. Le tracce GPC riportate in Figura 24, 27 e 30 mostrano in maniera evidente che i polimeri finali iniziati con i tosilati mostrano una spalla caratteristica a bassi pesi molecolari mentre nel caso del triflato è presente solo uno scodamento. Queste spalle sono indice di reazioni secondarie di trasferimento a catena e terminazione, le quali hanno una maggiore influenza in iniziatori meno reattivi del triflato. L'effetto è sempre più predominante man mano che si sale di DP fino ad avere reazioni di polimerizzazione non più controllate con valori di D maggiori di 1.3. È doveroso precisare che le polimerizzazioni iniziate dal MeOTs e dal PropOTs sono state condotte in condizioni non ottimali in quanto hanno risentito della presenza di umidità, presente anche nei gas tecnici utilizzati, che risultava persistente nonostante tutti gli accorgimenti fatti per mantenere l'ambiente inerte. È ragionevole supporre che questa possa aver compromesso il controllo delle polimerizzazioni con conseguente alterazione dei risultati.

A prova di questo, si può osservare dalle Figure 23 e 26 che il MeOTs a DP 20 e 30 risulta più reattivo del PropOTs e questo è in linea con le aspettative teoriche descritte nel capitolo 1.3. Tuttavia, osservando la Figura 29, è evidente come questo non sia più valido a DP più alti poiché il PropOTs ha una cinetica più veloce. Questa incongruenza può essere spiegata dal fatto che la polimerizzazione con MeOTs con un target DP 50 è stata influenzata dalla presenza di umidità nel sistema, la quale ha favorito la formazione di reazioni di terminazione nucleofile parassitarie che hanno compromesso il controllo della polimerizzazione. È necessario quindi ripetere gli esperimenti con i tosilati utilizzando un DP 50 in un ambiente privo di umidità per poter trarre in maniera rigorosa le conclusioni riportate precedentemente.

Si può inoltre osservare come, nonostante la reattività differente, sia il MeOTs e il PropOTs abbiano risultati praticamente identici per quanto riguarda i pesi molecolari dei polimeri finali e questo è in linea con le aspettative in quanto il controione che si genera durante l'iniziazione è uguale.

6 PROPRIETÀ TERMICHE DELLA PMeOZI

Le proprietà termiche delle PAOXA e PAOZI sono fortemente influenzate dalla natura delle loro catene laterali. In particolare, la temperatura di transizione vetrosa (T_g) diminuisce all'aumentare della loro lunghezza e della loro ramificazione.

In generale, le PAOZI presentano una cristallinità inferiore rispetto alle PAOXA e i valori di T_g delle PAOZI sono significativamente più bassi rispetto ai loro omologhi PAOXA, probabilmente a causa della maggiore flessibilità della catena principale³³.

Si è voluto pertanto eseguire un'analisi termica di uno dei polimeri di PMeOZI ottenuti per poter avere un valore di T_g , la quale dovrebbe trovarsi in un range di temperatura tra 16 °C e 30 °C³⁴.

L'analisi è stata eseguita utilizzando la calorimetria differenziale a scansione (DSC) per poter ottenere un termogramma in grado di fornire il valore della T_g . Per fare questo, è stata utilizzata una TA Instruments Q200 DSC in cui la misura è stata eseguita con i seguenti procedimenti:

- il campione è stato inserito all'interno del forno riscaldante assieme al pan di alluminio che fungeva da riferimento;
- all'interno del forno riscaldante la temperatura è stata termostata ad un valore di -20 °C grazie all'utilizzo di azoto come gas refrigerante;
- il campione è stato poi sottoposto a riscaldamento mediante un flusso di calore avente una rampa di 10 °C/min fino ad una temperatura di 100 °C;
- la T finale della rampa è stata poi mantenuta per 5 minuti;
- il campione è stato poi raffreddato fino a -20 °C con una rampa di 10 °C /min;
- è stata eseguito poi un ulteriore riscaldamento con una rampa di 10 °C/min fino alla T finale di 100 °C.

Si è poi ottenuto un termogramma che viene di seguito riportato (Figura 32) in cui la T_g misurata si riferisce alla seconda rampa di riscaldamento effettuata durante l'esperimento.

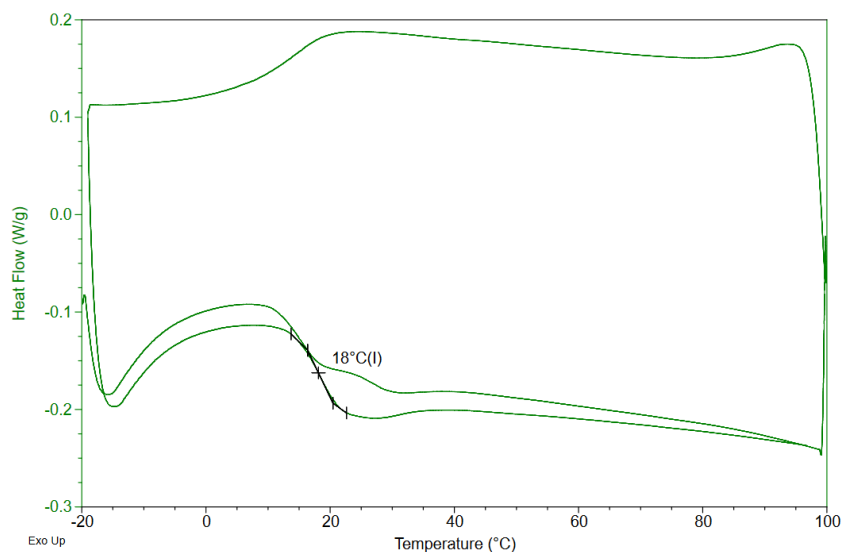


Figura 32: Termogramma di PMeOZI ottenuto mediante la tecnica della DSC.

La T_g del campione di PMeOZI trovata tramite analisi DSC ha un valore di 18 °C, il quale risulta essere molto più basso del valore di T_g della PEtOXA ($T_{g\text{ PEtOXA}} = 70^\circ\text{C}^{35}$), ovvero l'isomero strutturale della PMeOZI. Tutto ciò è coerente e in linea con le aspettative teoriche e conferma la maggiore flessibilità della catena principale delle PAOZI rispetto alle PAOXA.

7 SINTESI DI MACROMONOMERI A BASE DI PAOZI

7.1 Principi teorici e obiettivi finali

Una importante applicazione delle PAOZI e dei CIEs in generale è la sintesi di macromonomeri metacrilati. È infatti possibile funzionalizzare le PAOZI utilizzando l'acido metacrilico come agente terminante in modo da poter sfruttare successivamente il gruppo funzionale metacrilato per l'innescò di una polimerizzazione radicalica.

L'idea alla base di questa applicazione è quella di combinare le diverse proprietà delle PAOZI con la versatilità e la modularità delle polimerizzazioni radicaliche controllate in modo da sintetizzare polimeri con diverse architetture.

Sono già stati riportati in letteratura studi sulla sintesi e polimerizzazione di macromonomeri a base di PAOXA³⁶⁻⁴⁰ mentre quelli a base di PAOZI sono più rari, principalmente a causa della poca attenzione dedicata a questa classe di polimeri in passato¹⁹.

Si è quindi deciso di approfondire questa applicazione sintetizzando dei macromonomeri della PMeOZI terminando la catena polimerica con l'acido metacrilico in modo da polimerizzare successivamente il prodotto ottenuto tramite la *Reversible Addition Fragmentation chain Transfer* (RAFT) *polymerization* al fine di costruire un polimetacrilato che presenta catene laterali a base di PMeOZI.

La polimerizzazione RAFT è una polimerizzazione radicalica a disattivazione reversibile che permette di sintetizzare polimeri aventi diversa architettura con pesi molecolari prevedibili e bassi valori di \bar{D} .

Nella polimerizzazione RAFT si innesca un equilibrio tra una specie dormiente e una specie attiva da parte di una agente di trasferimento di catena (CTA) in seguito ad una fonte di radicali solitamente fornita tramite l'utilizzo di specifici iniziatori.

Il meccanismo proposto della polimerizzazione RAFT è riportato nella Figura 33 ed è caratterizzato da una fase di attivazione dove l'iniziatore che viene inserito si decompone generando specie radicaliche (Figura 33.1) che possono reagire con i monomeri presenti nella miscela di reazione formando dei centri reattivi che iniziano la reazione di propagazione (Figura 33.2). Nella RAFT l'aggiunta del CTA è fondamentale poiché esso

può reagire con il radicale polimerico generando specie radicaliche stabilizzate dal gruppo Z del CTA che si frammentano liberando altre specie radicaliche attraverso un processo di trasferimento degenerativo (Figura 33.3). Le specie radicaliche possono aggiungere monomero (Figura 33.4) e ricombinarsi con il CTA ripristinando le condizioni che permettono una conseguente frammentazione (Figura 33.5). Si crea quindi un processo di addizione e frammentazione dinamico e reversibile in cui è presente un equilibrio tra specie attive, che possono far crescere le catene polimeriche, e dormienti in cui la crescita è inibita.

Questo continuo equilibrio procede fino a quando tutto il monomero viene consumato. Contrariamente alle polimerizzazioni ioniche che possono avere carattere vivente, nella polimerizzazione RAFT, come in ogni polimerizzazione radicalica a disattivazione reversibile, le reazioni di terminazione radicalica non possono essere del tutto evitate, ma vengono ridotte al minimo grazie alla bassa concentrazione di specie attive durante i processi. Le reazioni di terminazione possono avvenire mediante ricombinazione o disproportionazione dei radicali (Figura 33.6)⁴¹.

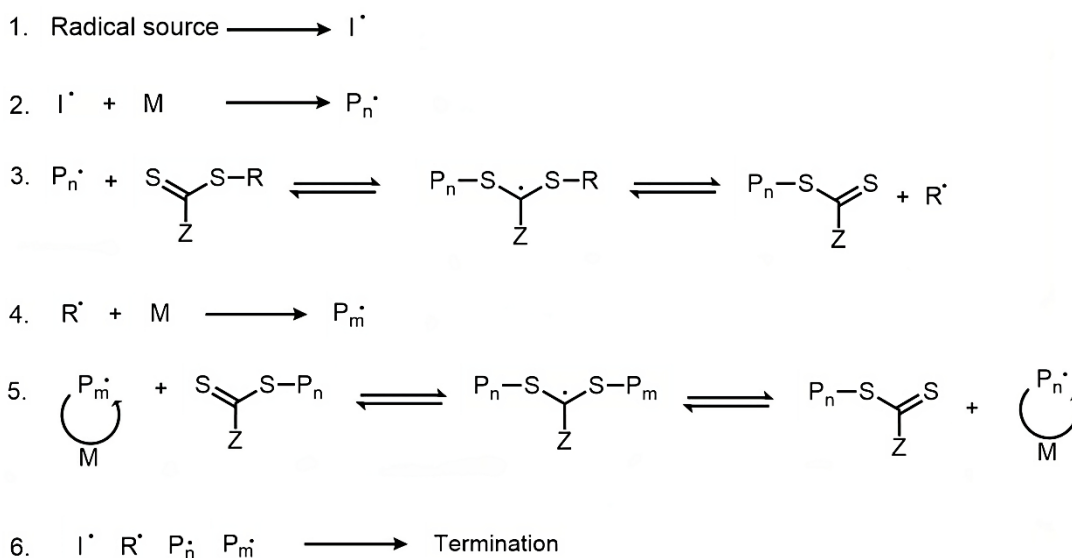


Figura 33: Meccanismo proposto della polimerizzazione RAFT.

Si è cercato quindi di sintetizzare questi macromonomeri utilizzando oligomeri metacrilati della MeOZI (OMeOZIMA). Sfruttando la CROP della MeOZI si possono avere valori di DP molto bassi ($DP \leq 10$) al fine di ottenere delle catene laterali relativamente corte una volta terminata la polimerizzazione RAFT.

7.2 Procedura sperimentale per la sintesi di OMeOZIMA

Per la sintesi dei macromonomeri metacrilati di MeOZI è stata seguita la seguente procedura.

L'acetonitrile anidro (ACN, Thermo Scientific chemicals, 99,9%, Extra Dry over Molecular Sieve), Acetonitrile (Carlo Erba, $\geq 99,9\%$), Dietiletere (Carlo Erba, $\geq 99,9\%$) e Idrochinone (Sigma Aldrich, 99%) sono stati utilizzati senza ulteriori purificazioni. La trietilamina (TEA, Sigma Aldrich) è stata distillata sotto argon su KOH. La MeOZI è stata ottenuta mediante la sintesi e la purificazione descritta nel capitolo 4.1 di questo documento.

L'acido metacrilico (MA, Sigma Aldrich) è stato agitato per 24 ore con MgSO_4 e poi filtrato su allumina basica per rimuovere l'inibitore della polimerizzazione. Il MeOTs (Sigma Aldrich) è stato distillato sottovuoto su CaH_2 (Sigma Aldrich, $\geq 97\%$).

La vetreria da distillazione è stata conservata per una notte in forno a $120\text{ }^\circ\text{C}$ e poi sottoposta a tre cicli di vuoto-argon, ciascuno della durata di cinque minuti, per eliminare ogni traccia di umidità. La stessa procedura è stata eseguita per il pallone di polimerizzazione dove è stata aggiunta una quantità specifica di monomero e il solvente in atmosfera di argon. Il MeOTs ($[\text{M}]/[\text{I}] = 10$) è stato poi aggiunto alla miscela di reazione, la quale era termostata a $0\text{ }^\circ\text{C}$ tramite un bagno di acqua e ghiaccio. Una volta aggiunto l'iniziatore, il pallone di reazione è stato posto in un bagno ad olio ad una temperatura di $80\text{ }^\circ\text{C}$.

La polimerizzazione della MeOZI è stata controllata e monitorata tramite la spettroscopia NMR in modo da controllare la conversione del monomero. Una volta raggiunte alte conversioni, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto il MA ($n_{\text{MA}} = 4 n_{\text{MeOZI}}$) e la TEA ($n_{\text{TEA}} = n_{\text{MA}}$). La miscela di reazione è stata poi posta in un bagno ad olio ad una temperatura di $60\text{ }^\circ\text{C}$ e messa sotto agitazione per tutta la notte. La mattina successiva, il prodotto OMeOZIMA è stato raffreddato a temperatura ambiente e successivamente precipitato in dietiletere per poter rimuovere il MA non reagito e l'ACN. Il prodotto precipitato è stato poi per altre due volte risolubilizzato in ACN e precipitato nuovamente in dietiletere per avere una purificazione migliore.

Il prodotto finale è stato poi posto sottovuoto per almeno due ore per rimuovere le tracce dei vari solventi utilizzati. Infine, il solido ottenuto è stato solubilizzato in acqua ed è stata aggiunta una punta di spatola di idrochinone per inibire l'eventuale reazione di autopolimerizzazione. La soluzione poi è stata liofilizzata e il prodotto ottenuto si presentava come un solido polveroso di colore giallo.

7.3 Caratterizzazione di OMeOZIMA

Il macromonomero di OMeOZIMA ottenuto è stato caratterizzato mediante la spettroscopia NMR utilizzando uno spettrometro Bruker AVANCE Neo 400 Nanobay equipaggiato con una testa di sonda BBFOATM-z grad. Gli spostamenti chimici (δ) per ^1H sono indicati in ppm rispetto ai segnali residui dei solventi (CDCl_3 @7,26 ppm ^1H NMR).

Il DP del prodotto finale è stato determinato sia tramite l' ^1H NMR sia tramite l'utilizzo della GPC tramite un cromatografo VISCOTEK 302 TDA (RI come detector con il seguente reparto colonne: precolonna AGILENT PSS GRAM 50x8 mm, 10 μm e 2 colonne analitiche lineari AGILENT PSS 300x8 mm, 10 μm ; il rivelatore era termostato a 60°C e l'eluente era DMF + 1g/L di LiBr con flusso a 1 mL/min). Di seguito si riportano lo spettro NMR e la traccia GPC del campione di OMeOZIMA sintetizzato.

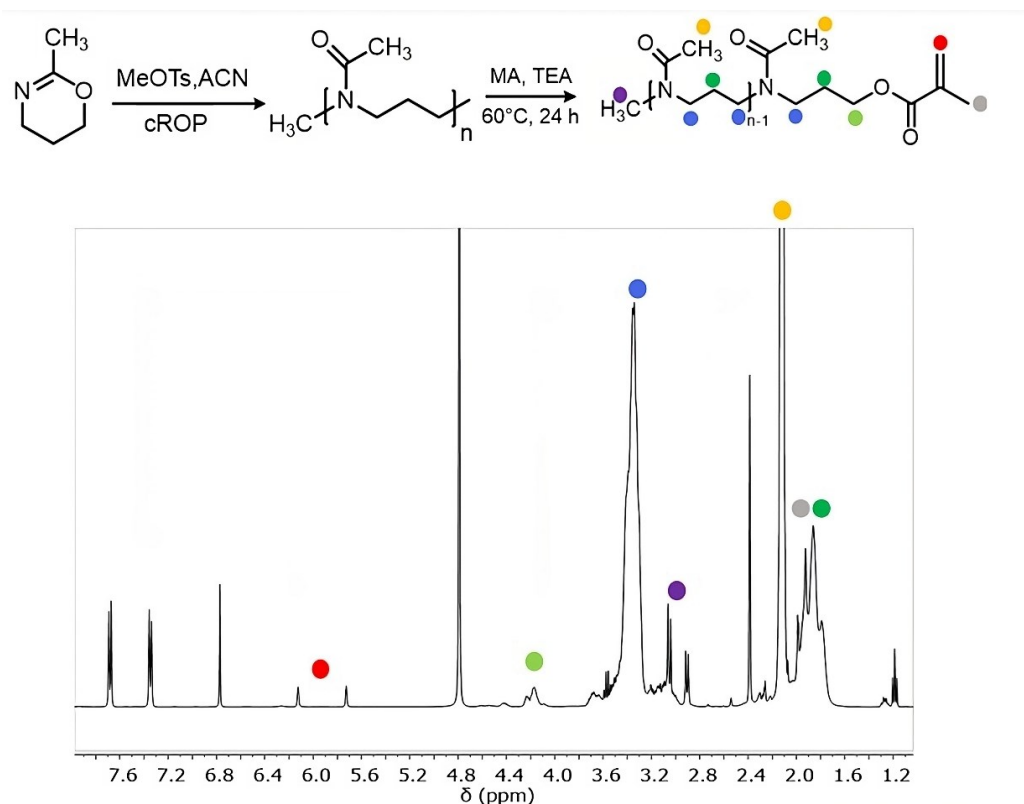


Figura 34: Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) di OMeOZIMA ottenuto tramite CROP della MeOZI e terminata con MA.

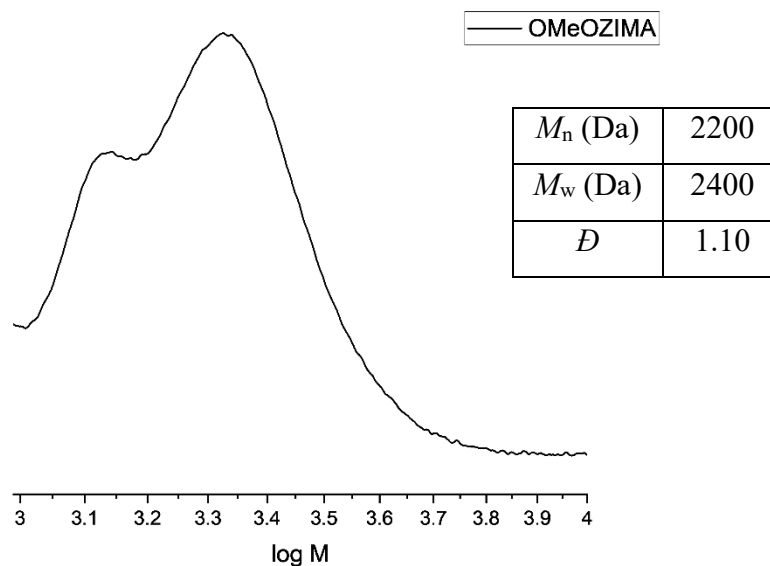


Figura 35: Traccia GPC del macromonomero OMeOZIMA sintetizzato tramite CROP della MeOZI e terminato con MA.

Tabella 10: DP stimato tramite la spettroscopia ^1H NMR.

	DP
^1H NMR	28

Dalla Figura 35 si può osservare che i picchi caratteristici del gruppo metacrilato sono presenti nello spettro NMR del macromonomero sintetizzato. Tuttavia, sia dallo spettro NMR che dalla traccia GPC il DP finale del macromonomero ottenuto risulta essere estremamente differente e maggiore rispetto a quello ricercato. La differenza può essere spiegata dalla presenza di reazioni secondarie indesiderate in maniera simile a quanto descritto nei capitoli precedenti. Da sottolineare in questo caso la presenza importante di una popolazione di specie chimiche a bassi pesi molecolari visibili nettamente nella traccia GPC della Figura 35. Sono stati condotti diversi tentativi al fine di ottenere il giusto DP e di conseguenza anche il giusto peso molecolare. Si è provato a velocizzare la CROP utilizzando la DMAc al posto dell'ACN come solvente e successivamente purificarlo tramite l'utilizzo di membrane da dialisi con cut-off 500 Da. Il vantaggio della DMAc rispetto all'ACN risiede nella possibilità di alzare notevolmente la temperatura: si è constatato infatti che la CROP di MeOZi con DP 10 raggiungeva una completa conversione in un'ora se si utilizzava la DMAc come solvente, mentre utilizzando ACN la reazione era molto più lenta e dopo 7 ore di reazione la conversione era di circa 85% (vedere Appendice).

Tuttavia, i risultati sono rimasti pressoché identici: i macromonomeri purificati tramite dialisi hanno permesso di rimuovere solventi e sottoprodotti indesiderati ma a discapito della resa, la quale non superava mai il 10%, assumendo che tutto il prodotto solido ottenuto fosse il macromonomero desiderato. Tuttavia, come spiegato meglio in seguito, è probabile che la terminazione non sia stata efficiente e parte del prodotto sia oligomero non terminato con la funzionalità metacrilato. In ogni caso, una resa così bassa non permetteva di avere una quantità di monomero accettabile per poter condurre studi di polimerizzazione RAFT.

Dalla Figura 34 si può vedere che i picchi caratteristici del gruppo metacrilato a circa 5.6-6.2 ppm hanno una intensità molto bassa se confrontati con gli altri picchi del macromonomero come, ad esempio, il gruppo metilico presente a circa 3 ppm. Questa

differenza suggerisce che la terminazione con MA non è stata efficiente nonostante il largo eccesso di terminatore aggiunto a fine reazione. Come si può osservare dalla Tabella 10, la stima del DP finale è stata fatta mediante l'utilizzo della spettroscopia NMR poiché la tecnica GPC non è opportuna per questa determinazione in quanto la retta di taratura è stata costruita mediante standard diversi (PEtOXA) aventi pesi molecolari maggiori rispetto al peso finale che si vuole raggiungere con la sintesi del macromonomero.

Si è voluto poi fare un tentativo di polimerizzazione del macromonomero (vedere Appendice) per poter almeno determinare le migliori condizioni (solvente, temperatura, CTA, [M], ecc..) di reazione per la polimerizzazione RAFT. Sfortunatamente, nonostante alcuni tentativi, non si è riuscito a trovare le condizioni migliori poiché, in ogni caso, non era presente nessun segno di conversione. Ciò può essere attribuito alla bassa concentrazione di metacrilati presenti nella soluzione e alla possibile presenza di ossigeno che potrebbe aver inibito la polimerizzazione.

Risulta quindi necessario approfondire i motivi dei problemi sopra riportati, probabilmente la bassa efficienza di funzionalizzazione è dovuta a reazioni di terminazione e trasferimento di catena parassite e da condizioni di reazioni non idonee alla funzionalizzazione che quindi devono essere ottimizzate. Una volta ottimizzato il processo di terminazione, sarà possibile procedere nell'ottimizzazione del processo di polimerizzazione e quindi studiare l'applicazione di questi copolimeri aggrafiati.

8 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Il mio lavoro di tesi si è concentrato sulle poli (2-alcil-2-ossazine) (PAOZI), in particolare sulla sintesi della corrispondente classe di monomeri e sulla loro polimerizzazione cationica ad apertura d'anello. Gli studi sulle PAOZI sono ancora pochi a causa della scarsa attenzione che hanno ricevuto in passato dovuta a diversi svantaggi nel loro processo di polimerizzazione. In particolare, le CROP di AOZI sono caratterizzate da cinetiche di polimerizzazione lente e da fenomeni secondari di terminazione/trasferimento di catena, le quali rendono difficile ottenere polimeri ad alto peso molecolare con una distribuzione stretta di lunghezza di catena.

Il progetto si è focalizzato sulla sintesi della 2-metil-2-ossazina (MeOZI) e sulla sua polimerizzazione cationica ad apertura d'anello. Il monomero è stato sintetizzato tramite la reazione di *Witte-Seelinger* e il processo di sintesi e di purificazione sono stati ottimizzati per massimizzare la resa della reazione, raggiungendo un valore del 35 %.

Successivamente sono stati studiati gli effetti dei seguenti parametri nella CROP della MeOZI: DP, concentrazione del monomero, temperatura e tipologia di iniziatore.

Tramite analisi GPC di campioni prelevati nel corso delle varie polimerizzazioni condotte, si è potuto osservare l'impatto delle reazioni secondarie di terminazione e trasferimento di catena sul controllo della reazione e quindi sulle proprietà dei polimeri ottenuti.

Si è potuto notare in maniera evidente come le polimerizzazioni iniziate con MeOTs hanno risentito più fortemente di queste reazioni parassite. Questo può essere dovuto alla minore efficienza di MeOTs rispetto ad altri iniziatori studiati, come MeOTf, nonché ad un contributo di umidità probabilmente presente nell'ambiente di reazione.

I risultati raccolti durante questo lavoro di tesi, in termini di influenza dei diversi parametri sull'andamento delle polimerizzazioni, sono in linea con le aspettative teoriche e con i dati riportati in letteratura. Si è confermato che la CROP della MeOZI possiede un carattere generalmente vivente e che quindi può essere controllata in modo da raggiungere predeterminati pesi molecolari di PMeOZI. È stato poi confermato che la cinetica di polimerizzazione può essere modificata andando a cambiare i parametri oggetto di questo studio.

Le polimerizzazioni condotte a diversa temperatura hanno permesso di impostare un plot di Arrhenius il quale è stato utilizzato per stimare il valore di energia di attivazione (E_a) e il fattore di frequenza (A) relativi alla CROP di MeOZI in DMAc.

Complessivamente, questo lavoro ha permesso di creare una libreria di dati sulla polimerizzazione della MeOZI che possono servire ad identificare le condizioni opportune da utilizzare per avere cinetiche più o meno veloci e/o PMeOZI con peso molecolare e dispersità desiderati.

I polimeri ottenuti sono stati caratterizzati dal punto di vista strutturale mediante la spettroscopia NMR, i pesi e le dispersità sono stati determinati tramite l'utilizzo della GPC.

Si è voluto poi approfondire le proprietà termiche della PMeOZI analizzando un campione di PMeOZI sottoponendolo ad un'analisi termica tramite l'utilizzo della DSC la quale ha rilevato una T_g pari a 18 °C, valore ben al di sotto della T_g del suo isomero strutturale PEtOXA ($T_g \approx 70^\circ\text{C}$) e coerente con i valori riportati in letteratura.

La parte finale del mio progetto di tesi si è concentrata sulla sintesi e caratterizzazione di macromonomeri metacrilati di MeOZI. Tale scopo aveva come obiettivo riuscire a utilizzare oligomeri metacrilati di MeOZI (OMeOZIMA) al fine di polimerizzarli tramite polimerizzazione RAFT per poter ottenere polimetacrilati aventi come catene laterali oligomeri di MeOZI. Sebbene si sia riuscito a sintetizzare questi macromonomeri, sono stati riscontrati diversi problemi soprattutto in fase di funzionalizzazione di PMeOZI con acido metacrilico. Infatti, i macromonomeri sintetizzati mostravano una bassa funzionalità. Questo effetto è stato giustificato da una mancanza di ottimizzazione delle condizioni di reazione nel processo di terminazione e dalla presenza di reazioni parassite durante la CROP del monomero. Tuttavia, il processo permette di ottenere i macromonomeri desiderati e si ritiene perciò che future ottimizzazioni delle condizioni di CROP e di terminazione possano permettere di ottenere OMeOZIMA con resa adeguata per successivi studi di polimerizzazione RAFT.

In conclusione, gli studi condotti su questa classe di polimeri sono ancora minimi ed è necessario continuare con la ricerca affinché si possa avere una visione completa sulle proprietà di questi materiali. Questo progetto di tesi ha avuto l'obiettivo di raccogliere le conoscenze attuali sulle PAOZI e di approfondirle ulteriormente, soprattutto per quanto riguarda la PMeOZI, nonché di mettere a punto robuste procedure di sintesi di MeOZI e

del corrispondente polimero. Sono stati raccolti numerosi risultati che hanno confermato e ampliato le informazioni riguardanti la CROP di MeOZI e hanno consentito di creare una libreria di dati utili a guidare sintesi future.

9. BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI

1. Goethals, E. J. & Penczek, S. 45 - Cationic Ring-opening Polymerization: Introduction and General Aspects¹⁻¹¹. *Comprehensive Polymer Science and Supplements*, **1989**, 3,711-717.
2. A. D. Jenkins, P. Kratochvíl, R. F. T. Stepto and U. W. Suter. Glossary of Basic Terms in Polymer Science (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl. Chem*, **1996**, 68, No. 12, 2287-2311.
3. Szwarc, M. 'Living' Polymers. *Nature*, **1956**, 178, 1168–1169.
4. Levy, A. & Litt, M. Polymerization of cyclic imino ethers. II. Oxazines. *J Polym Sci*, **1967**, 5, 881–886.
5. Tomalia, D. A. & Sheetz, D. P. Homopolymerization of 2-alkyl- and 2-aryl-2-oxazolines. *J Polym Sci*, **1966**, 4, 2253–2265.
6. Varanaraja, Z., Kim, J. & Becer, C. R. Poly(2-oxazine)s: A comprehensive overview of the polymer structures, physical properties and applications. *European Polymer Journal*, **2021**, 147.
7. Bloksma, M. M. et al. Thermoresponsive poly(2-oxazine)s. *Macromol Rapid Commun*. **2012**, 33, 92–96.
8. Lübtow, M. M., Hahn, L., Haider, M. S. & Luxenhofer, R. Drug Specificity, Synergy and Antagonism in Ultrahigh Capacity Poly(2-oxazoline)/Poly(2-oxazine) based Formulations. *J Am Chem Soc*, **2017**, 139, 10980–10983.
9. Verbraeken, B. The Reactivity of Cyclic Imino-Ethers towards Cationic Ring-Opening (Co)Polymerization: 2-Oxazolines, 2-Oxazines and 2-Oxazepines. The Reactivity of Cyclic Imino-Ethers towards Cationic Ring-Opening (Co)Polymerization. **2018**, Ghent University, Faculty of Sciences.
10. Sinnwell, S. & Ritter, H. Microwave Accelerated Polymerization of 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine: Kinetics and Influence of End-Groups on Glass Transition Temperature. *Macromol Rapid Commun*, **2006**, 27, 1335–1340.
11. Guillerm, B., Monge, S., Lapinte, V. & Robin, J.-J. How to Modulate the Chemical Structure of Polyoxazolines by Appropriate Functionalization. *Macromol Rapid Commun*, **2012**, 33, 1600–1612.

12. Saegusa, T., Kobayashi, S. & Yamada, A. Kinetics and mechanism of the isomerization polymerization of 2-methyl-2-oxazoline by benzyl chloride and bromide initiators. Effect of halogen counteranions. *Die Makromolekulare Chemie*, **1976**, 177, 2271–2283.
13. Glassner, M. et al. Systematic investigation of alkyl sulfonate initiators for the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines revealing optimal combinations of monomers and initiators. *Eur Polym J*, **2015**, 65, 298–304.
14. Hoogenboom, R., Fijten, M. W. M. & Schubert, U. S. Parallel kinetic investigation of 2-oxazoline polymerizations with different initiators as basis for designed copolymer synthesis. *J Polym Sci, Part A Polym Chem*, **2004**, 42, 1830–1840.
15. Van Guyse, J. F. R. et al. Facile Generation of Heterotelechelic Poly(2-Oxazoline)s Towards Accelerated Exploration of Poly(2-Oxazoline)-Based Nanomedicine. *Angewandte Chemie International Edition*, **2024**, 63, e202404972.
16. Huettner, N., Goldmann, A. S., Hoogenboom, R. & Dargaville, T. R. Macrocyclization efficiency for poly(2-oxazoline)s and poly(2-oxazine)s. *Polym Chem*, **2022**, 13, 3975–3980.
17. Litt, M., Levy, A. & Herz, J. Polymerization of Cyclic Imino Ethers. X. Kinetics, Chain Transfer, and Repolymerization. *Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry*, **1975**, 9, 703–727.
18. Kirila, T. U. et al. Thermosensitive star-shaped poly-2-ethyl-2-oxazine. Synthesis, structure characterization, conformation, and self-organization in aqueous solutions. *Eur Polym J*, **2019**, 120, 109215.
19. Klein, T. et al. Functional Brush Poly(2-ethyl-2-oxazine)s: Synthesis by CROP and RAFT, Thermoresponsiveness and Grafting onto Iron Oxide Nanoparticles. *Macromol Rapid Commun*, **2019**, 40, 1800911.
20. Morgese, G. et al. Chemical Design of Non-Ionic Polymer Brushes as Biointerfaces: Poly(2-oxazine)s Outperform Both Poly(2-oxazoline)s and PEG. *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, 57, 11667–11672.
21. Culbertson, B. M. Cyclic Imino Ethers in Step-Growth Polymerizations. *Progress in Polymer Science*, **2002**, 27, 579–626.
22. Witte, H. & Seeliger, W. Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen. *Justus Liebigs Ann Chem*, **1974**, 996–1009.

23. Saegusa, T., Kobayashi, S. & Nagura, Y. Isomerization Polymerization of 1,3-Oxazine. IV. Kinetic Studies on the Polymerization of 2-Methyl-5,6-dihydro-4H- 1,3-oxazine. *Macromolecules*, **1974**, *7*, 713–716.
24. Zahoranová, A. & Luxenhofer, R. Poly(2-oxazoline)- and Poly(2-oxazine)-Based Self-Assemblies, Polyplexes, and Drug Nanoformulations—An Update. *Adv Healthc Mater*, **2021**, *10*, 2001382.
25. Keßler, L., Mirzaei, Z., Kade, J. C. & Luxenhofer, R. Highly Porous and Drug-Loaded Amorphous Solid Dispersion Microfiber Scaffolds of Indomethacin Prepared by Melt Electrowriting. *ACS Appl Polym Mater*, **2023**, *5*, 913–922.
26. He, X. et al. Tailored Monoacyl Poly(2-oxazoline)- and Poly(2-oxazine)-Lipids as PEG-Lipid Alternatives for Stabilization and Delivery of mRNA-Lipid Nanoparticles. *Biomacromolecules*, **2024**, *25*, 4591–4603.
27. Z. Kroneková, T. Lorson, R. Luxenhofer, J. Kronek, Cytotoxicity of 2-oxazines and poly(2-oxazine)s in mouse fibroblast. **2018**.
28. Bottom, C. B., Hanna, S. S. & Siehr, D. J. Mechanism of the ninhydrin reaction. *Biochem Educ*, **1978**, *6*, 4–5.
29. Warne, N. M. et al. Length-tuneable biocompatible block copolymer nanorods with a poly(2-methyl-2-oxazine)-corona via heat-induced crystallisation-driven self-assembly. *Polym Chem*, **2023**, *14*, 2916–2929.
30. Hoogenboom, R., Paulus, R. M., Fijten, M. W. M. & Schubert, U. S. Concentration effects in the cationic ring-opening polymerization of 2-ethyl-2-oxazoline in N,N-dimethylacetamide. *J Polym Sci, Part A Polym Chem*, **2005**, *43*, 1487–1497.
31. Hoogenboom, R., Fijten, M. W. M., Brändli, C., Schroer, J. & Schubert, U. S. Automated Parallel Temperature Optimization and Determination of Activation Energy for the Living Cationic Polymerization of 2-Ethyl-2-oxazoline. *Macromol Rapid Commun*, **2003**, *24*, 98–103.
32. Hoogenboom, R., Fijten, M. W. M. & Schubert, U. S. Parallel kinetic investigation of 2-oxazoline polymerizations with different initiators as basis for designed copolymer synthesis. *J Polym Sci, Part A Polym Chem*, **2004**, *42*, 1830–1840.
33. Sedlacek, O. & Hoogenboom, R. Drug Delivery Systems Based on Poly(2-Oxazoline)s and Poly(2-Oxazine)s. *Adv Ther (Weinh)*, **2020**, *3*, 1900168.

34. Bloksma, M. M., Schubert, U. S. & Hoogenboom, R. Poly(cyclic imino ether)s Beyond 2-Substituted-2-oxazolines. *Macromol Rapid Commun*, **2011**, 32, 1419–1441.
35. Hoogenboom, R., Fijten, M. W. M., Thijs, H. M. L., van Lankvelt, B. M. & Schubert, U. S. Microwave-assisted synthesis and properties of a series of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s. *Des Monomers Polym*, **2005**, 8, 659–671.
36. Romio, M. et al. Dispersity within Brushes Plays a Major Role in Determining Their Interfacial Properties: The Case of Oligoxazoline-Based Graft Polymers. *J Am Chem Soc*, **2021**, 143, 19067–19077.
37. Kempe, K., Ng, S. L., Gunawan, S. T., Noi, K. F. & Caruso, F. Intracellularly Degradable Hydrogen-Bonded Polymer Capsules. *Adv Funct Mater*, **2014**, 24, 6187–6194.
38. Weber, C., Becer, C. R., Hoogenboom, R. & Schubert, U. S. Lower Critical Solution Temperature Behavior of Comb and Graft Shaped Poly[oligo(2-ethyl-2-oxazoline)methacrylate]s. *Macromolecules*, **2009**, 42, 2965–2971.
39. Gieseler, D. & Jordan, R. Poly(2-oxazoline) molecular brushes by grafting through of poly(2-oxazoline)methacrylates with aqueous ATRP. *Polym Chem*, **2015**, 6, 4678–4689.
40. Weber, C. et al. Aqueous solution behavior of comb-shaped poly(2-ethyl-2-oxazoline). *J Polym Sci, Part A Polym Chem*, **2013**, 51, 139–148.
41. Perrier, S. 50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization - A User Guide. *Macromolecules*, **2017**, 50, 7433–7447.

APPENDICE

In questa sezione verranno riportati in maniera dettagliata dati, risultati, commenti e analisi in merito ad ogni tentativo di sintesi della MeOZI e di polimerizzazione del monomero.

L'obiettivo di questa Appendice è riportare tutto il lavoro che è stato fatto durante il mio progetto di tesi includendo anche tutte le informazioni raccolte che possono dare un supporto con quanto descritto in questo documento.

○ Sintesi della MeOZI

Tabella A1: Riepilogo di tutte le sintesi con le quantità utilizzate.

N° sintesi	n ACN	n 3-ammino-1- propanolo	n Cd(OAc) ₂ ·2 H ₂ O	n th MeOZI	n ex MeOZI	Resa
1	0.612	0.667	0.012	0.612	0.049	8 %
2	0.612	0.667	0.012	0.612	0.031	5 %
3	0.612	0.667	0.012	0.612	0.183	30 %
4	0.612	0.667	0.012	0.612	0.092	15%
5	0.612	0.667	0.012	0.612	0.086	14%
6	0.612	0.667	0.012	0.612	0.098	16%
7	1.225	1.334	0.024	1.225	0.318	26%
8	1.225	1.334	0.024	1.225	0.367	30%
9	1.225	1.334	0.024	1.225	0.343	28%
10	1.225	1.477	0.024	1.225	0.430	35%
11	1.225	1.477	0.024	1.225	0.429	35%
12	1.225	1.477	0.024	1.225	0.368	30%

Dalla Tabella A1 si può osservare come è stato possibile raddoppiare la resa della reazione semplicemente raddoppiando le quantità di reagenti. Inoltre, un incremento di circa il 5% nella resa è stato ottenuto utilizzando 1.2 equivalenti (sintesi 10 e 11) di 3-ammino-1-propanolo rispetto alle sintesi precedenti dove gli equivalenti dell'amminoalcol erano pari a 1.1. Le sintesi 1 e 2 posseggono rese molto basse in quanto durante la distillazione del monomero erano presenti delle

perdite lungo la vetreria di distillazione, le quali sono state risolte nelle purificazioni successive. Si vuole inoltre precisare che durante il progetto è stato tentato un ulteriore approccio di purificazione al fine di evitare di distillare il monomero per tre volte consecutive e quindi cercando di risparmiare tempo ed energia per il processo di purificazione. In linea con uno studio riportato in letteratura⁷ sono stati fatti alcuni tentativi di purificazione solubilizzando il prodotto grezzo in 250 mL di diclorometano (DCM) e procedendo poi con un'estrazione utilizzando 250 mL di una soluzione satura di cloruro di sodio (NaCl), seguita da altri 2 lavaggi della stessa soluzione. La fase organica è stata poi anidrificata con solfato di sodio (Na₂SO₄) e il solvente è stato evaporato tramite l'utilizzo di un evaporatore rotante. La resa finale dopo un paio di tentativi rimaneva comunque molto bassa ($\approx 10\%$), perciò è stato deciso di accantonare questo metodo di purificazione e di continuare ad utilizzare la distillazione.

Gli spettri ¹H NMR del monomero sintetizzato sono stati raccolti alla fine della seconda distillazione e tutti mostravano i picchi caratteristici: in alcuni casi era presente dell'ACN nel prodotto e tale è stato poi rimosso con la distillazione successiva. In ogni caso alla fine della purificazione lo spettro mostrava i picchi caratteristici del monomero riportati nella Figura 12.

La resa finale delle reazioni è sempre stata calcolata al termine della terza e ultima distillazione.

○ CROP della MeOZI iniziata da MeOTf

Tabella A2: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a DP 20.

Initiator	DP ([M]/[I])	[M]	T (°C)	Solvent
<chem>COC(=O)OC(F)(F)F</chem>	20	4 M	120	DMAc

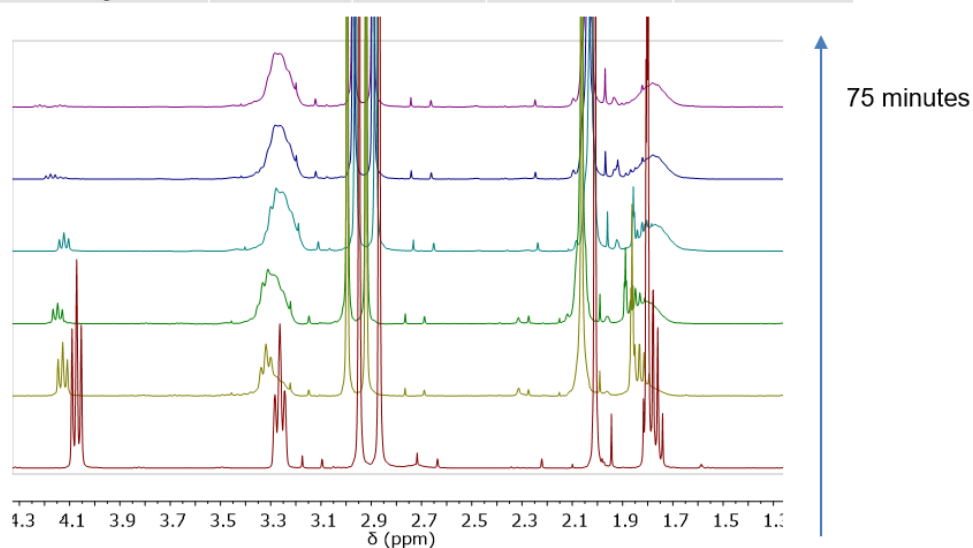


Figura A1: Spettri ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con DP = 20 in DMAc. Dopo 75 minuti di reazione si ha una completa conversione.

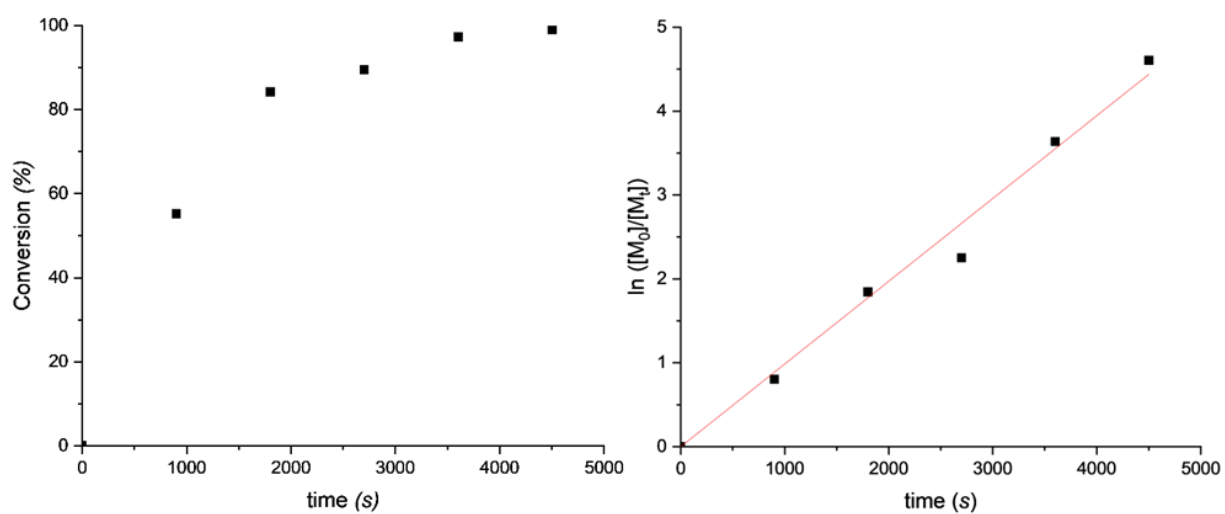


Figura A2: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln([M_0]/[M])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con DP = 20 in DMAc.

Tabella A3: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a

DP = 20 in DMAc.

DP 20	t (s)	Conversion	Th M _n (Da)	M _n (Da)	M _w (Da)	Đ	M _n / Th M _n
	900	55%	1100	2500	2700	1.08	2.27
	1800	84%	1680	3300	3700	1.12	1.96
	2700	90%	1800	3400	3800	1.12	1.89
	3600	97%	1940	3500	4000	1.14	1.84
	4500	99%	2000	3600	4000	1.11	1.80

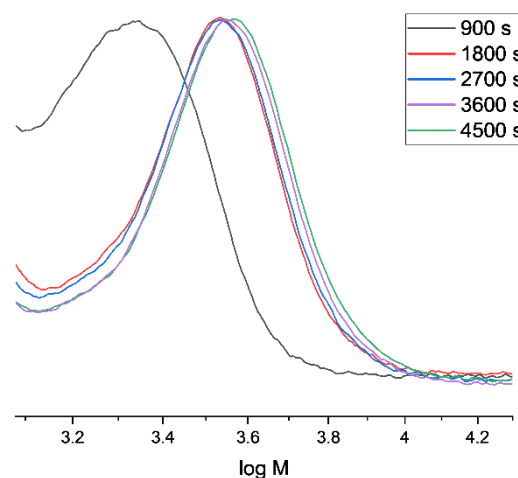


Figura A3: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a DP = 20 in DMAc.

Tabella A4: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a DP 30 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	[M]	T (°C)	Solvent
<chem>COC(=O)S(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>	30	4 M	120	DMAc

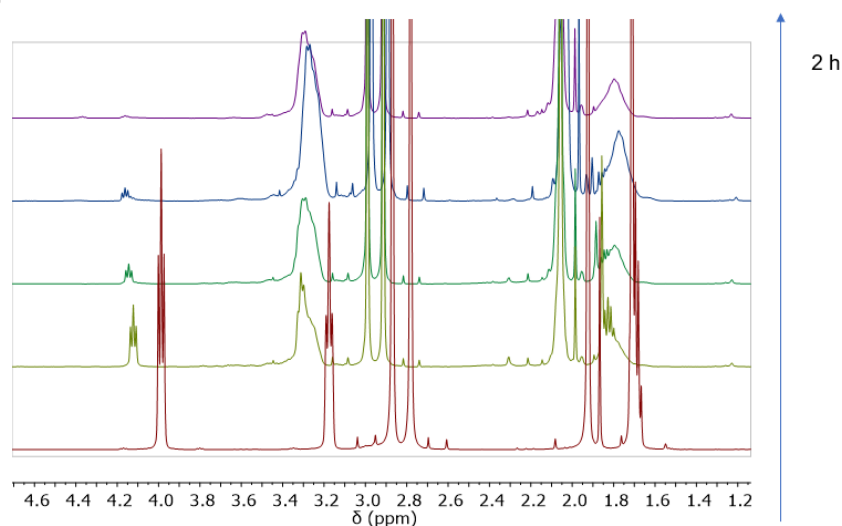


Figura A4: Spettri ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con DP = 30 in DMAc. Dopo 2 ore di reazione si ha una completa conversione.

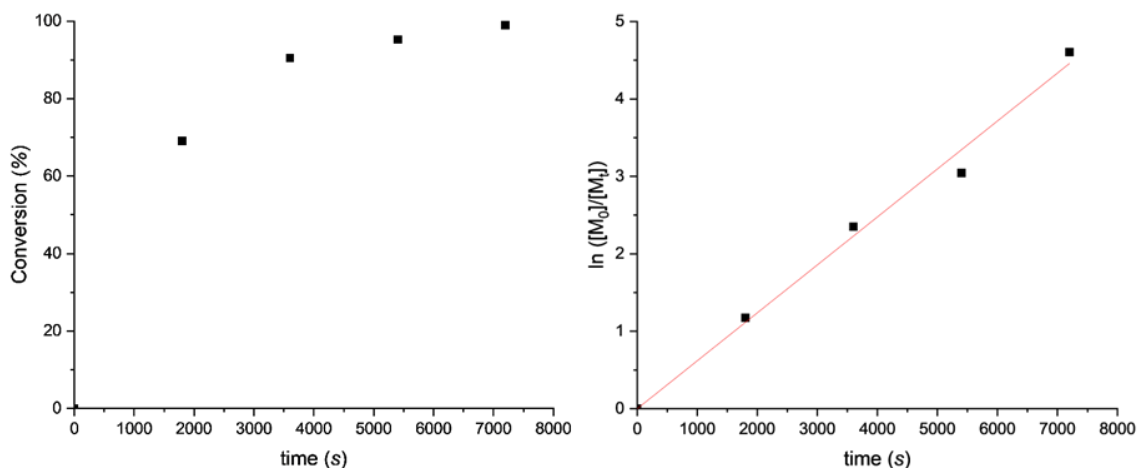


Figura A5: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_1])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con $DP = 30$ in DMAc.

Tabella A5: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 30$ in DMAc.

DP 30	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / \text{Th } M_n$
	1800	69%	2070	3100	3400	1.10	1.49
3600	90%	2700	3700	4300	1.16	1.37	
5400	95%	2850	3900	4600	1.18	1.38	
7200	99%	2970	4000	4700	1.18	1.35	

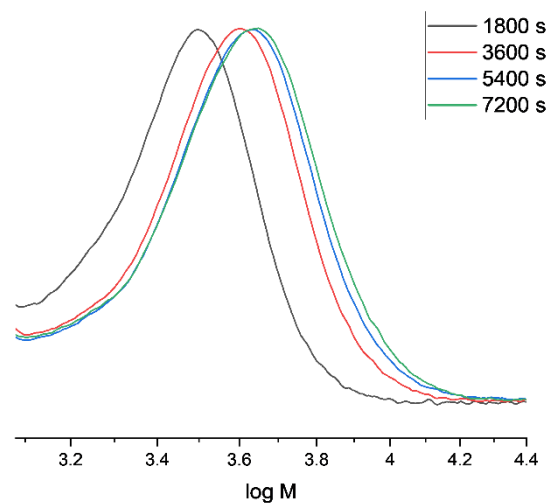


Figura A6: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 30$ in DMAc.

Tabella A6: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a DP 50 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	[M]	T (°C)	Solvent
$\text{H}_3\text{CO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CF}_3$	50	4 M	120	DMAc

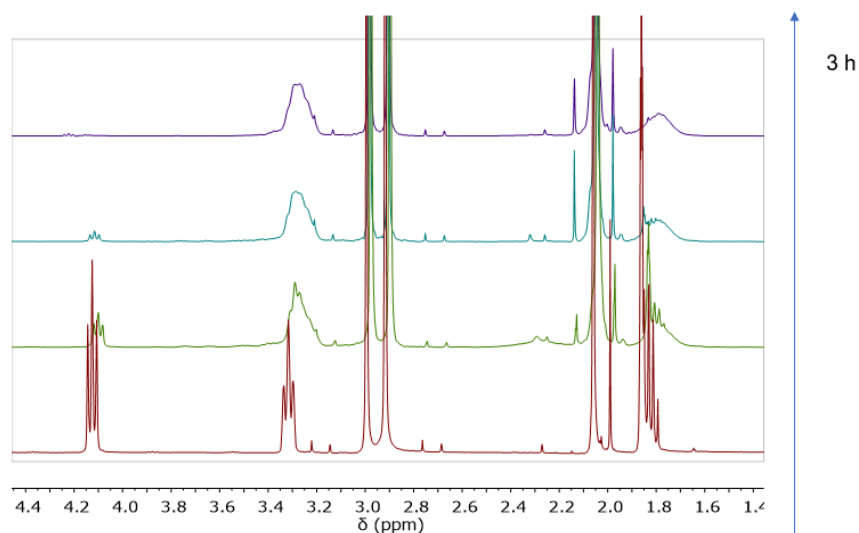


Figura A7: Spettri ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con DP = 50 in DMAc. Dopo 3 ore di reazione si ha una completa conversione.

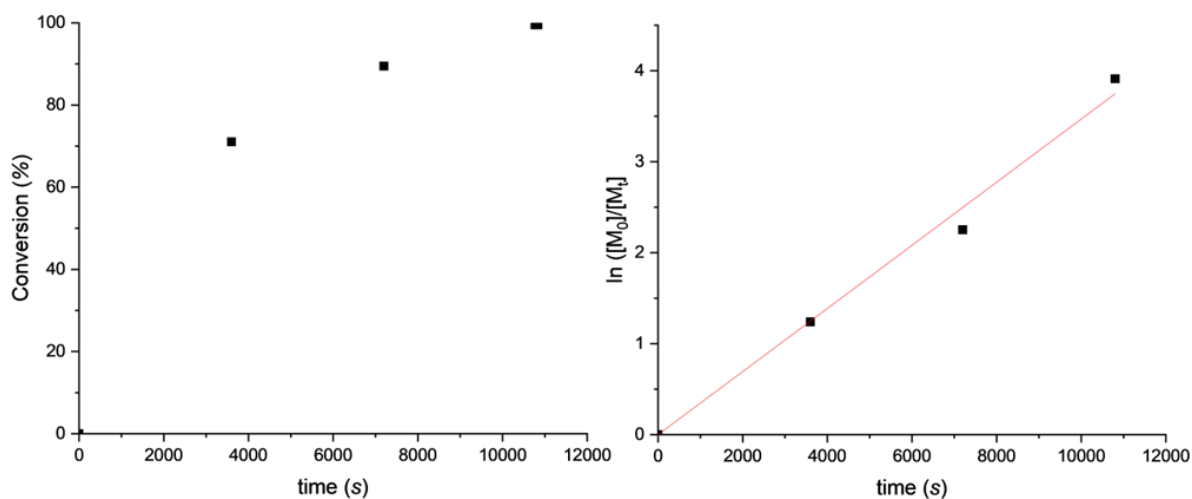


Figura A8: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M]_0/[M]_t)$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con DP = 50 in DMAc.

Tabella A7: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a

DP = 50 in DMAc.

	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\bar{D}	$\frac{M_n}{Th M_n}$
DP 50	3600	71 %	3550	4000	4700	1.17	1.12
	7200	89%	4450	4700	5900	1.25	1.10
	10800	99%	5000	5100	6300	1.24	1.02

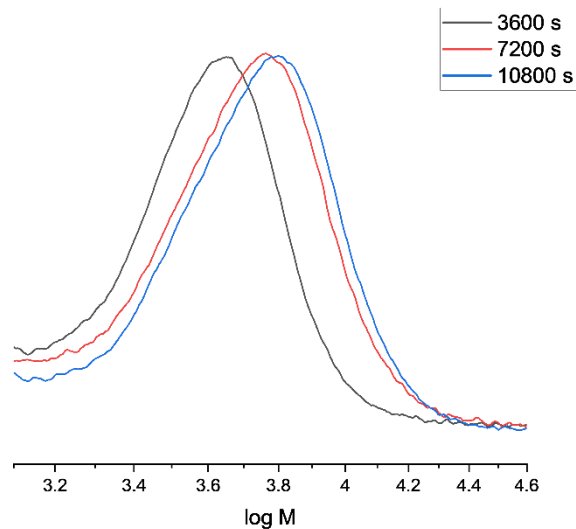


Figura A9: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a DP = 50 in DMAc.

Tabella A8: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a DP 50 a 100 °C.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
<chem>COC(=O)OC(F)(F)F</chem>	50	100	4	DMAc

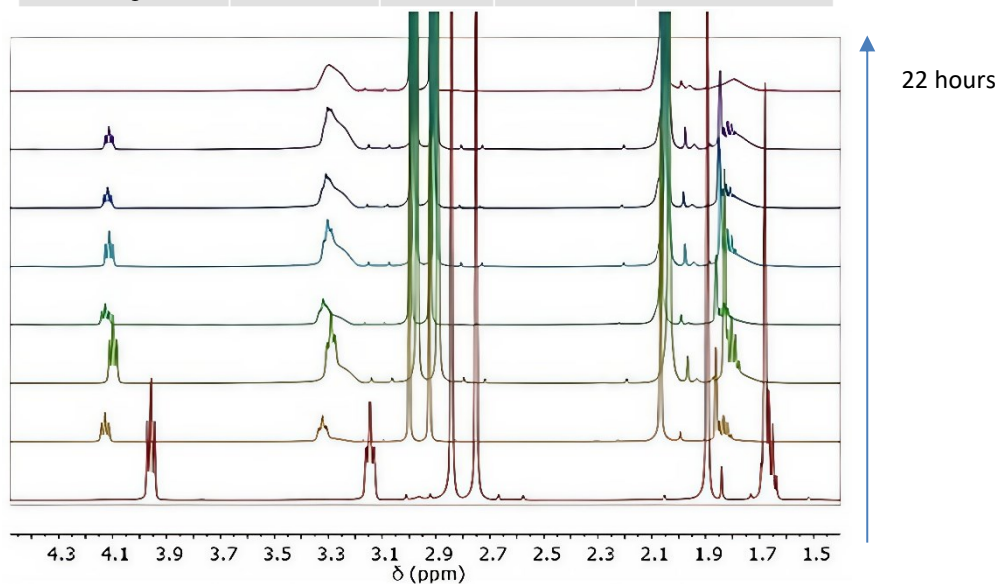


Figura A10: Spettri 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con DP = 50 a 100 °C in DMAc. Dopo 22 ore di reazione si ha una completa conversione.

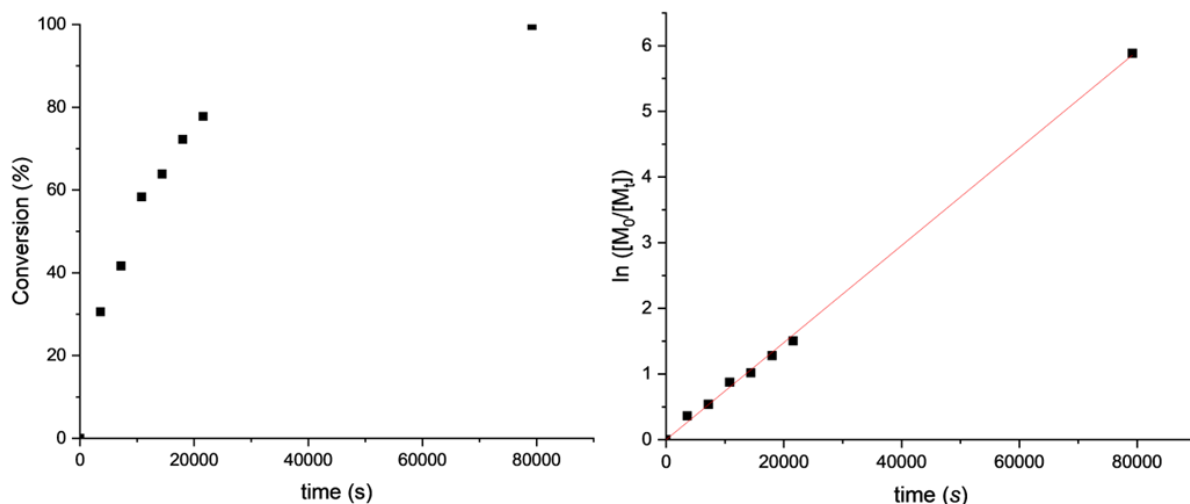


Figura A11: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con $DP = 50$ e $T = 100$ °C.

Tabella A9: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 50$ e $T = 100$ °C in DMAc.

DP 50 100 °C	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / \text{Th } M_n$
	3600	31%	1530	2500	2700	1.08	1.63
	7200	42%	2100	2900	3200	1.10	1.38
	10800	58%	2900	3300	3800	1.15	1.13
	14400	64%	3200	3600	4100	1.14	1.12
	18000	72%	3600	3700	4300	1.16	1.02
	21600	78%	3900	3900	4600	1.18	1
	79200	99%	5000	4700	6100	1.29	0.94

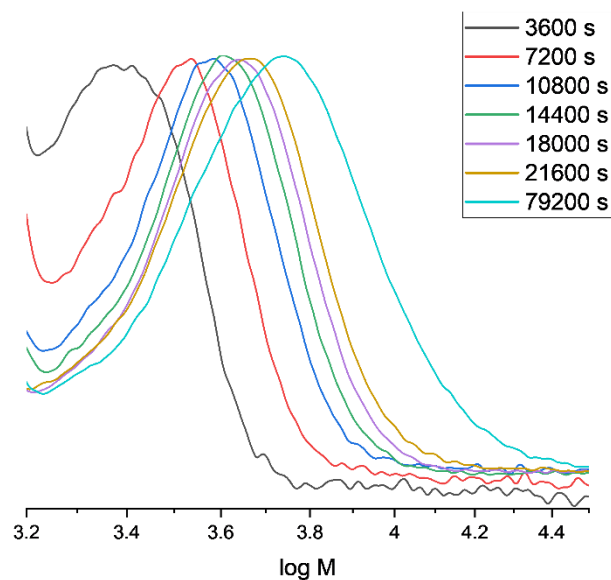


Figura A12: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 50$ e $T = 100$ °C in DMAc.

Tabella A10: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a DP 50 a 110 °C in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
<chem>COC(=O)OC(F)(F)F</chem>	50	110	4	DMAc

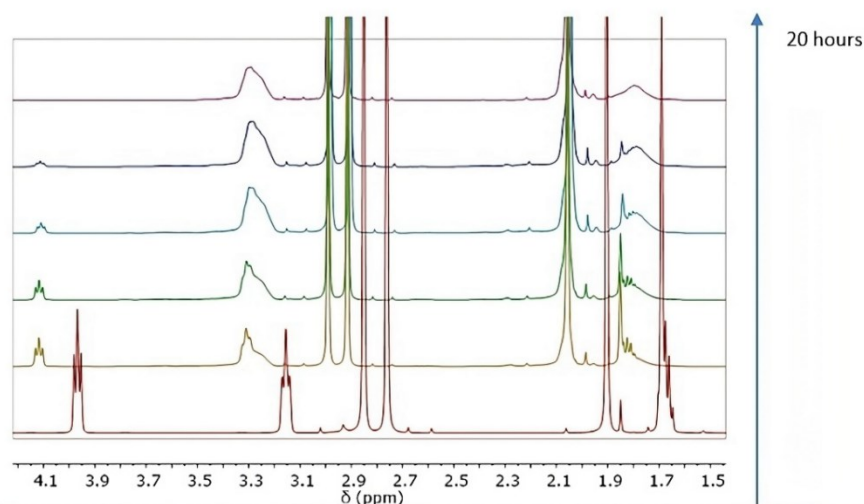


Figura A13: Spettri ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con DP = 50 a 110 °C in DMAc. Dopo 20 ore di reazione si ha una completa conversione.

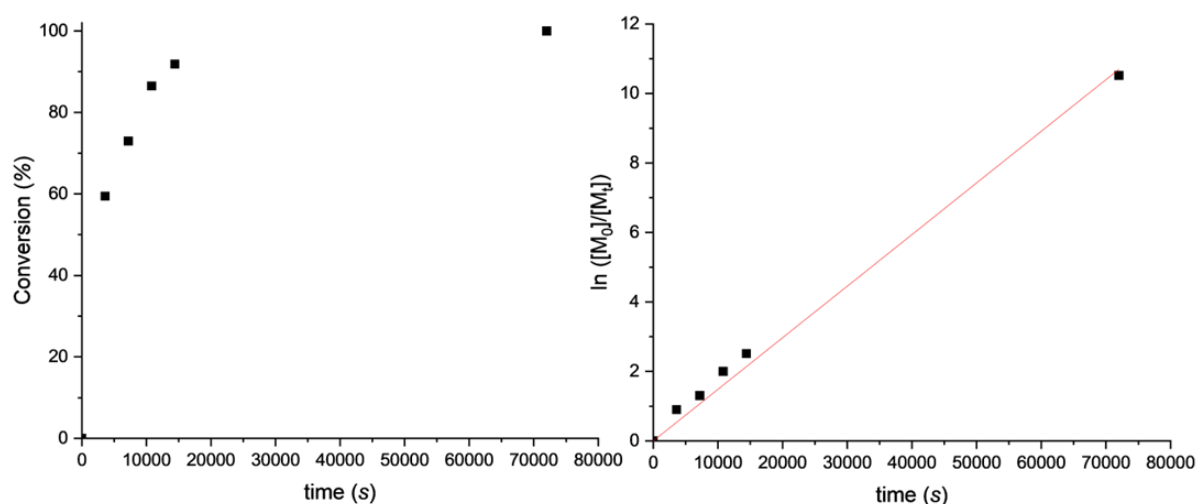


Figura A14: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con DP = 50 e T= 110 °C in DMAc.

Tabella A11: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a

$DP = 50$ e $T = 110$ °C in DMac.

DP 50 110 °C	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\bar{D}	$M_n / Th M_n$
	3600	59%	3000	3200	3500	1.09	1.07
	7200	73%	3600	4000	4500	1.12	1.11
	10800	86%	4300	4200	5200	1.24	0.97
	14400	92%	4600	4300	5300	1.23	0.93
	72000	99%	5000	5300	6900	1.30	1.06

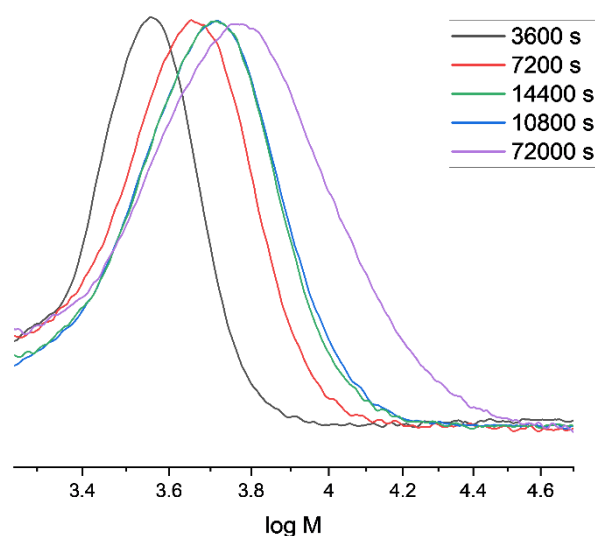


Figura A15: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 50$, $T = 110$ °C in DMac.

Tabella A12: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a

$DP 50$ e $[M] = 3M$.

Initiator	DP ([M]/[I])	[M]	T (°C)	Solvent
<chem>COC(=O)S(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>	50	3 M	120	DMac

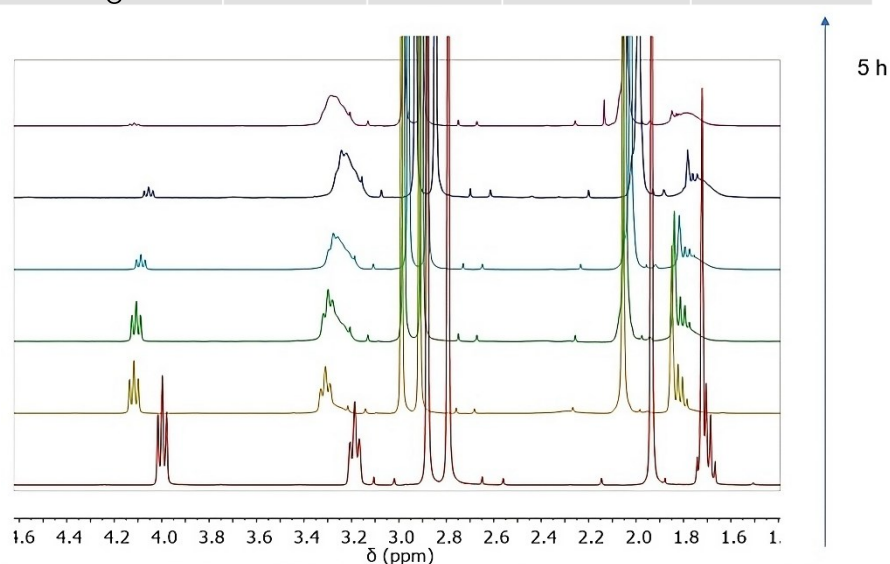


Figura A16: Spettri 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con $DP = 50$ a $[M] = 3M$ in DMac. Dopo 5 ore di reazione si ha una completa conversione.

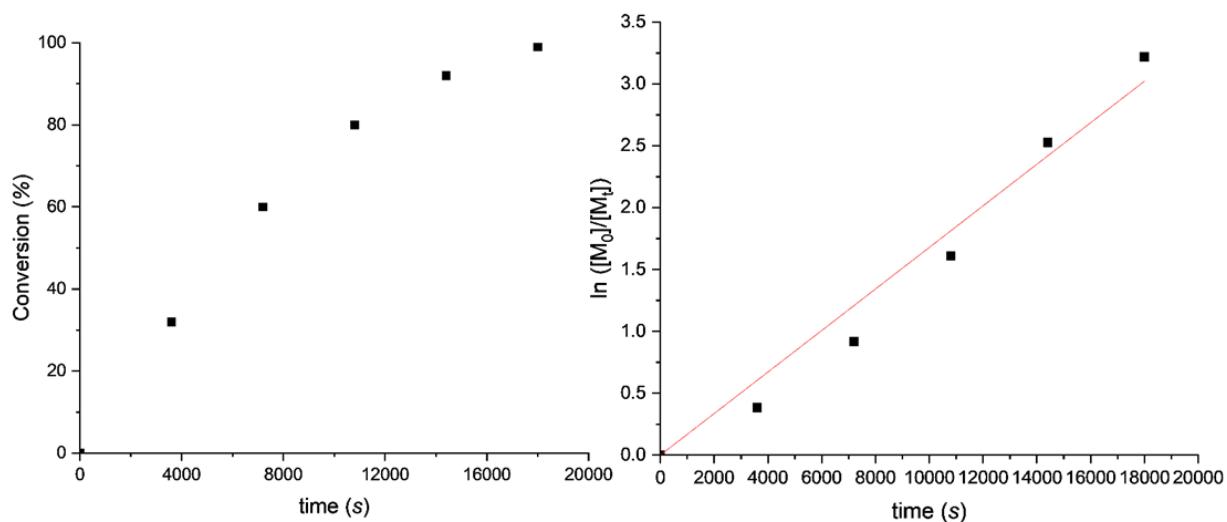


Figura A17: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con $DP = 50$ e $[M] = 3M$ in DMAc.

Tabella A13: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 50$ e $[M] = 3M$ in DMAc.

DP 50 3 M	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / \text{Th } M_n$
	3600	32%	1600	1700	2200	1.29	1.06
7200	60%	3000	3800	4400	1.15	1.26	
10800	80%	4000	4700	5400	1.15	1.17	
14400	92%	4600	4900	5900	1.20	1.06	
72000	99%	5000	5100	6300	1.23	1.02	

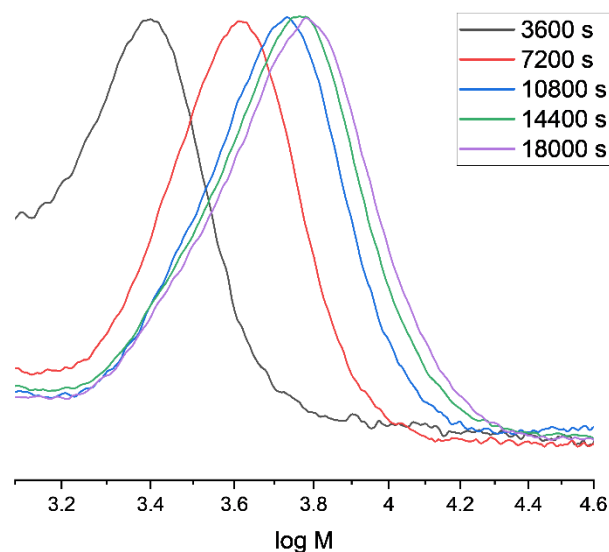


Figura A18: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 50$ e $[M] = 3M$ in DMAc.

Tabella A14: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTf a DP 50 e

$[M] = 5M$ in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	[M]	T (°C)	Solvent
<chem>COC(=O)OC(F)(F)F</chem>	50	5 M	120	DMAc

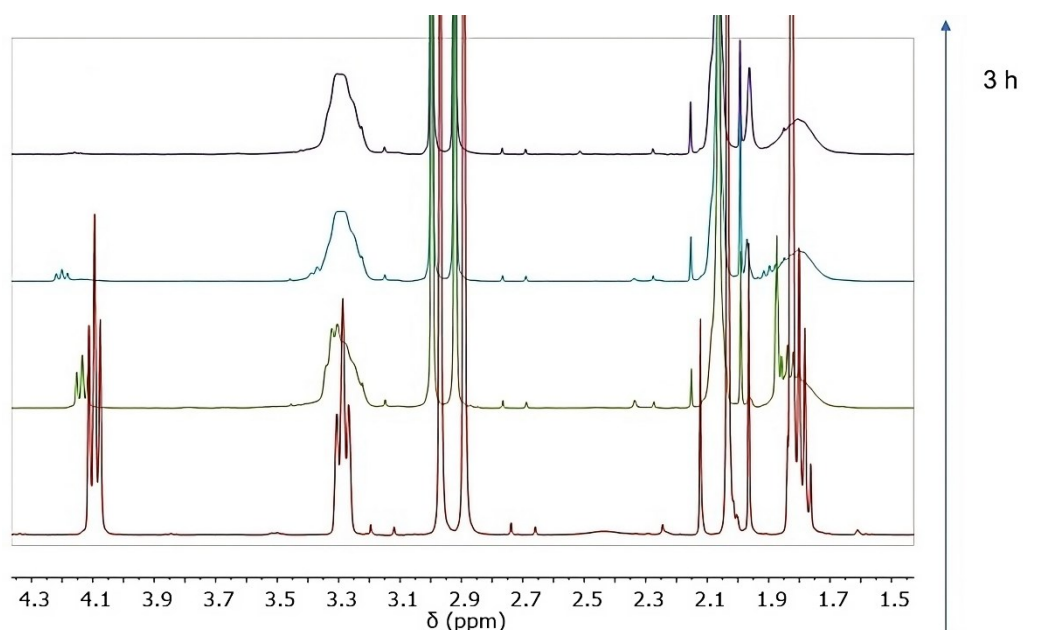


Figura A19: Spettri 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf con DP = 50 a $[M] = 5M$ in DMAc. Dopo 3 ore di reazione si ha una completa conversione.

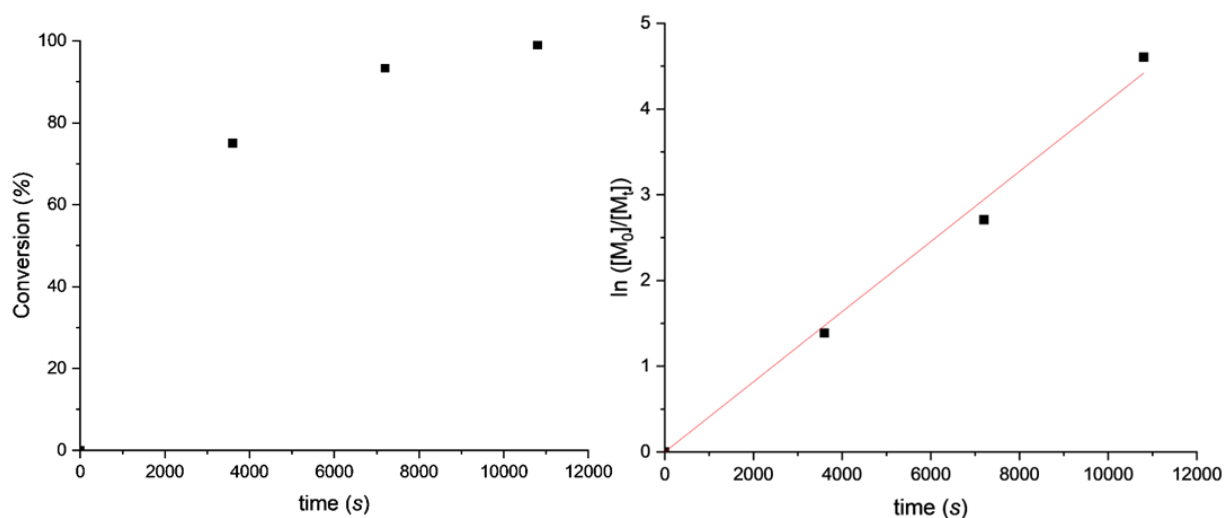


Figura A20: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln([M_0]/[M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTf con DP = 50 e $[M] = 5M$ in DMAc.

Tabella A15: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a

$DP = 50$ e $[M] = 5M$ in DMAc.

DP 50 5 M	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n /$ Th M_n
	3600	75%	3750	4100	5000	1.21	1.09
7200	93%	4650	4900	6200	1.26	1.05	
10800	98%	4900	5100	6600	1.29	1.04	

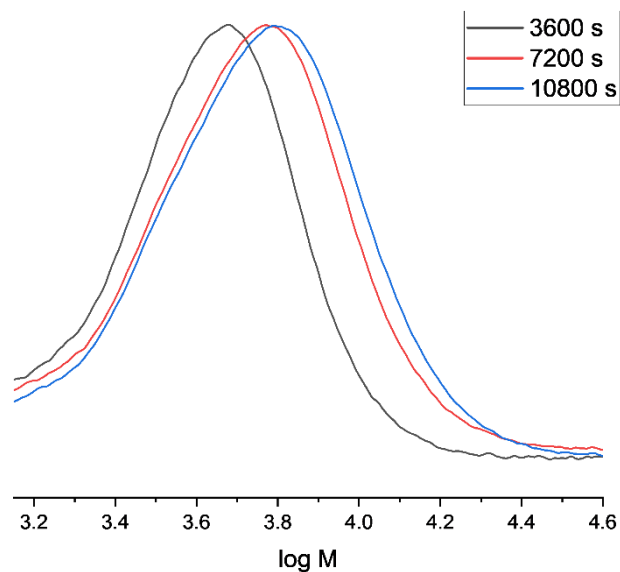
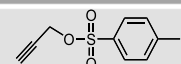


Figura A21: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTf a $DP = 50$ e $[M] = 5M$ in DMAc.

○ CROP della MeOZI iniziata da PropOTs

Tabella A16: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con PropOTs a $DP = 20$ in DMAc.

Initiator	DP ($[M]/[I]$)	T (°C)	[M]	Solvent
	20	120	4	DMAc

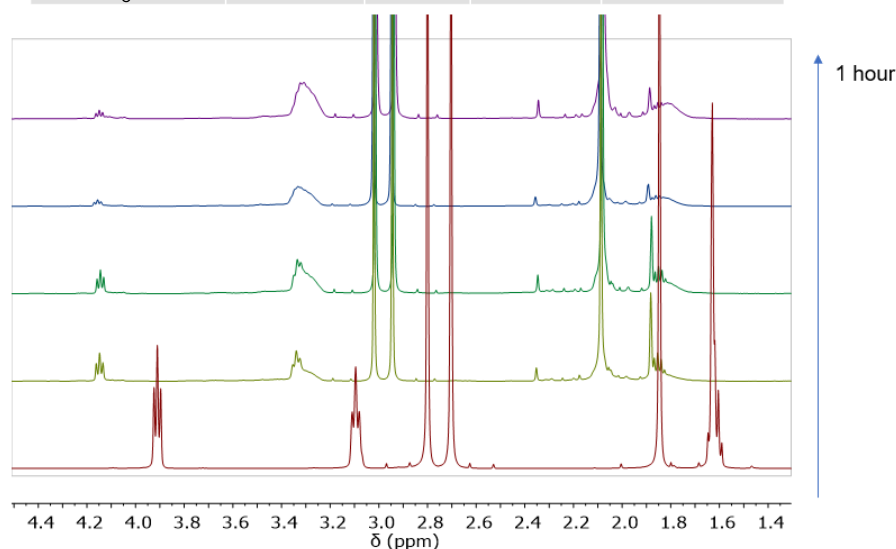


Figura A22: Spettri 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs con $DP = 20$ in DMAc. Dopo 1 ora di reazione si ha il 90% di conversione.

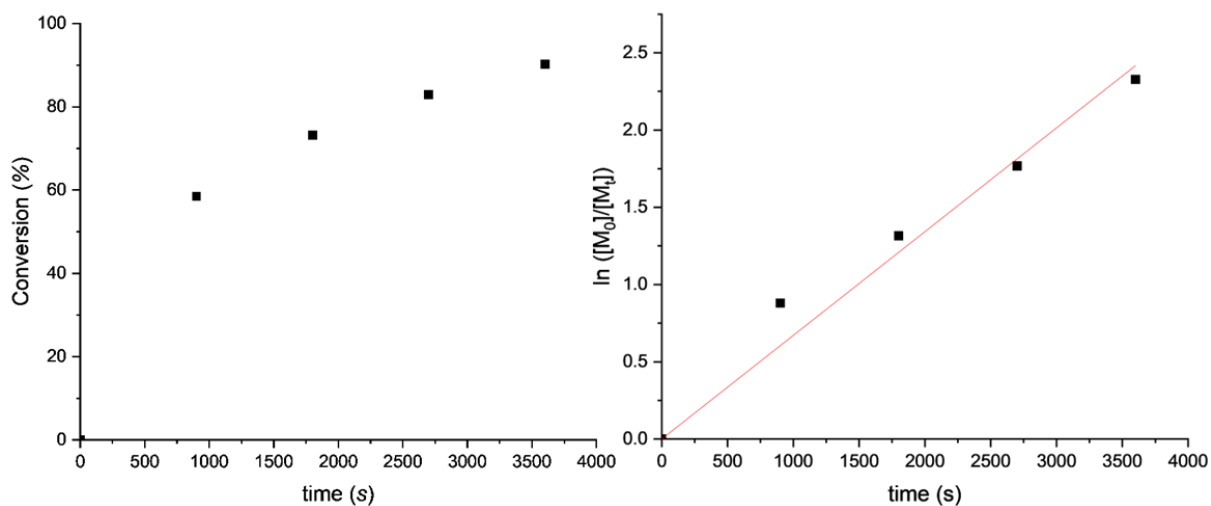


Figura A23: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da PropOTs con DP = 20 in DMAc.

Tabella A17: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs a DP = 20 in DMAc.

	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / \text{Th } M_n$
DP 20	900	58%	1160	2200	2400	1.10	1.89
	1800	73%	1460	2500	2800	1.12	1.71
	2700	82%	1640	2800	3200	1.14	1.70
	3600	90%	1800	2900	3400	1.17	1.61

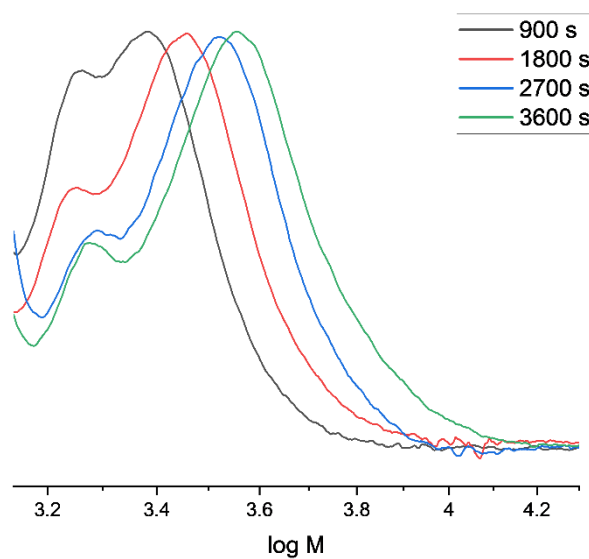
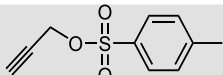


Figura A24: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs a DP = 20 in DMAc.

Tabella A18: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con PropOTs a DP 30 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
	30	120	4	DMAc

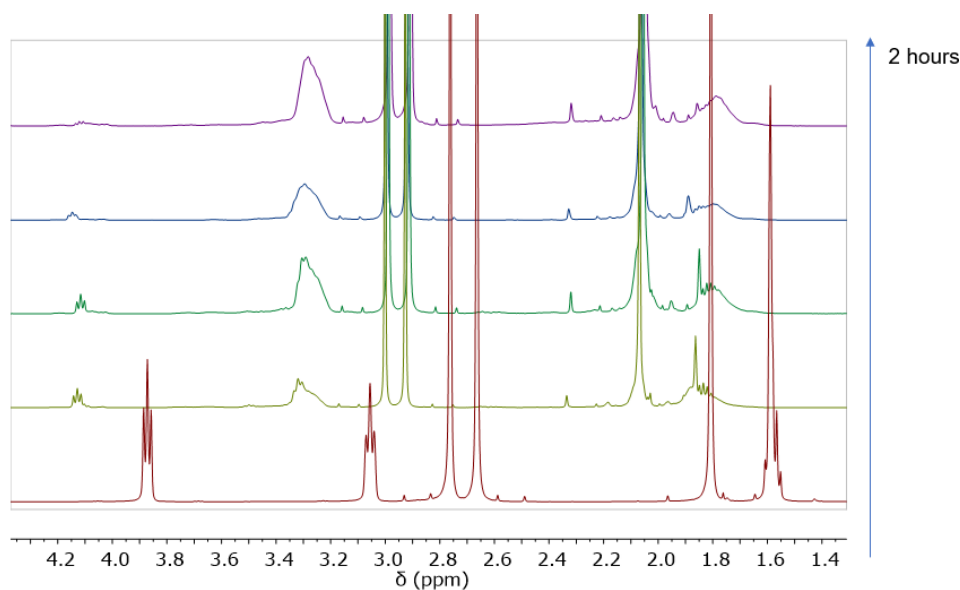


Figura A25: Spettri ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs con DP = 30 in DMAc. Dopo 2 ore di reazioni si ha il 94% di conversione.

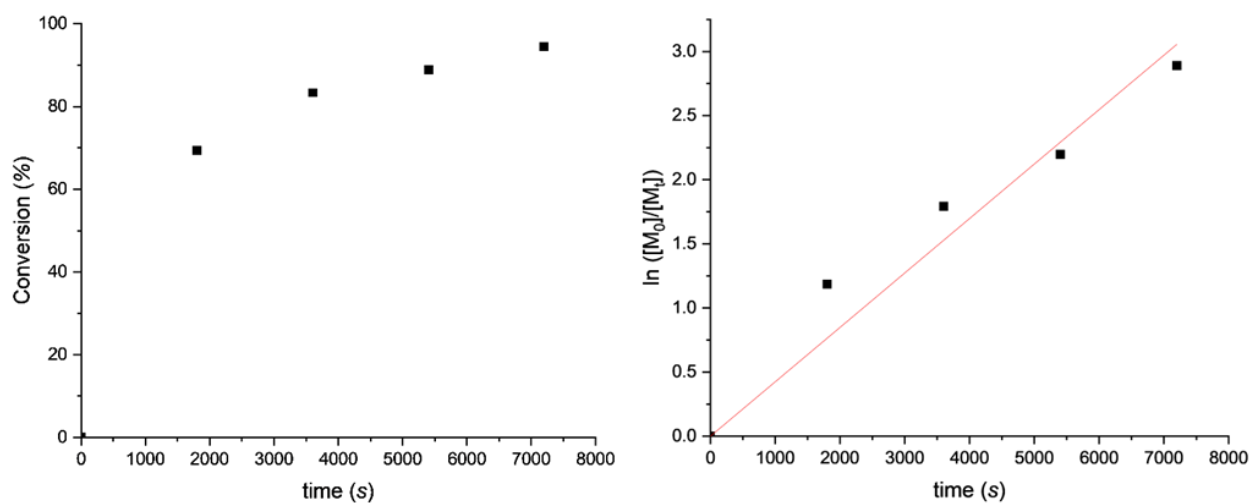


Figura A26: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0]/[M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da PropOTs con DP = 30 in DMAc.

Tabella A19: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs a DP = 30 in DMAc.

	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / \text{Th } M_n$
DP 30	1800	69%	2070	2500	2800	1.12	1.21
	3600	83%	2490	3100	3800	1.22	1.24
	5400	89%	2670	3300	4100	1.24	1.24
	7200	94%	2820	3500	4500	1.28	1.24

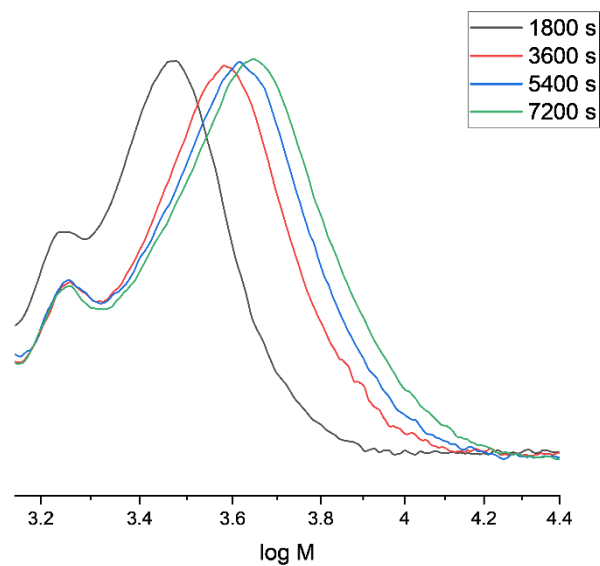
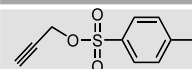


Figura A27: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs a DP = 30 in DMAc.

Tabella A20: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con PropOTs a DP 50 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
	50	120	4	DMAc

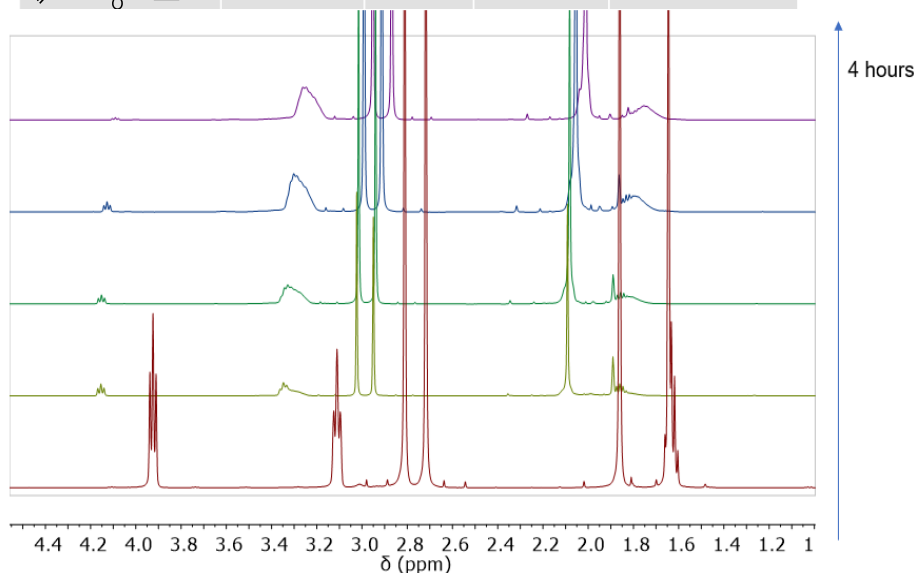


Figura A28: Spettri ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs con DP = 50 in DMAc. Dopo 4 ore di reazioni si ha il 97% di conversione.

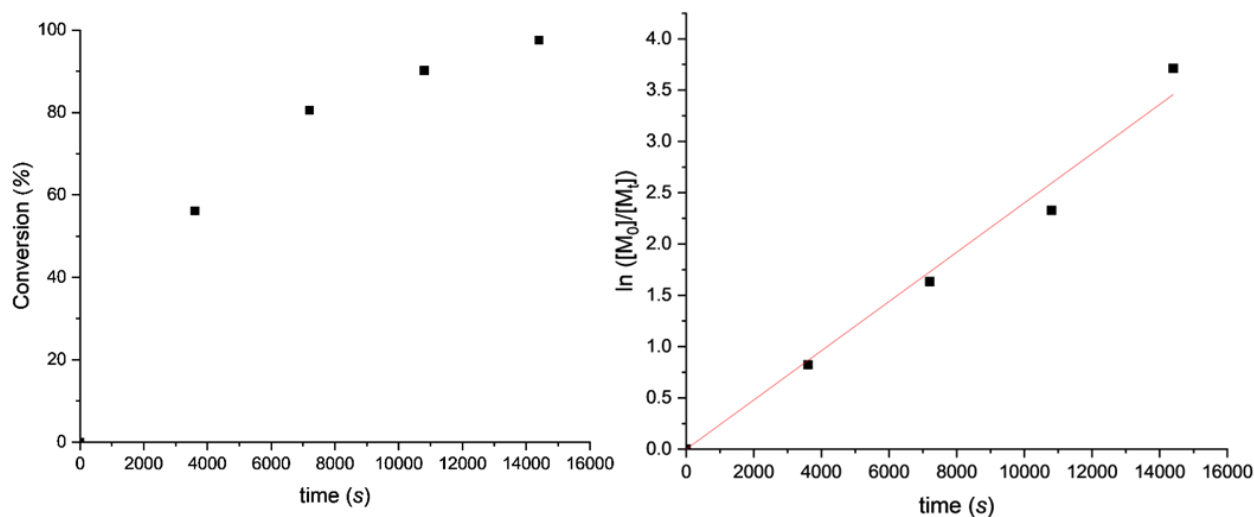


Figura A29: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da PropOTs con $DP = 50$ in DMAc.

Tabella A21: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs a $DP = 50$ in DMAc.

DP 50	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / Th M_n$
	3600	56%	2800	3400	4100	1.20	1.21
7200	80%	4000	4000	5300	1.32	1.00	
10800	90%	4500	4200	5800	1.38	0.93	
14400	97%	4850	4400	6400	1.44	0.90	

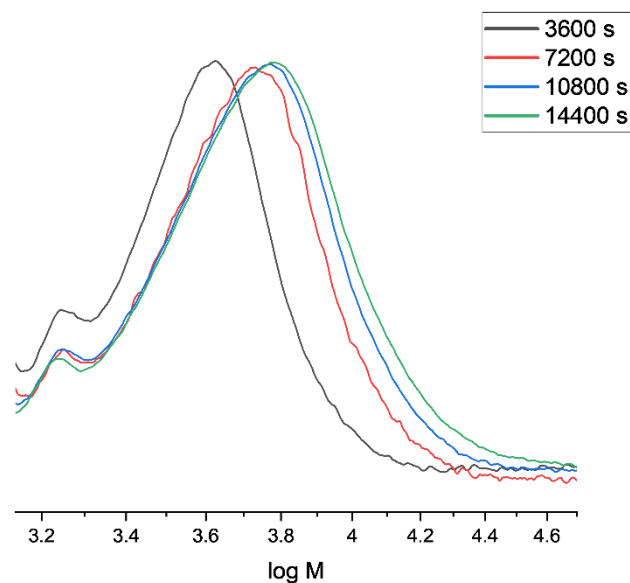
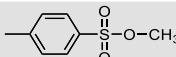


Figura A30: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con PropOTs a $DP = 50$ in DMAc.

○ **CROP della MeOZI iniziata da MeOTs**

Tabella A22: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTs a DP 20 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
	20	120	4	DMAc

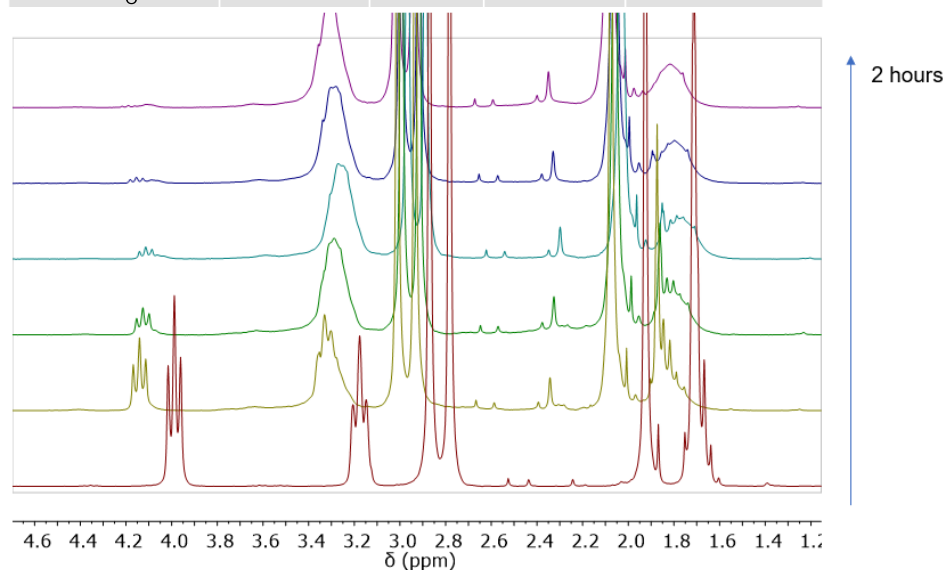


Figura A31: Spettri ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs con DP = 20 in DMAc. Dopo 2 ore di reazione si ha completa conversione.

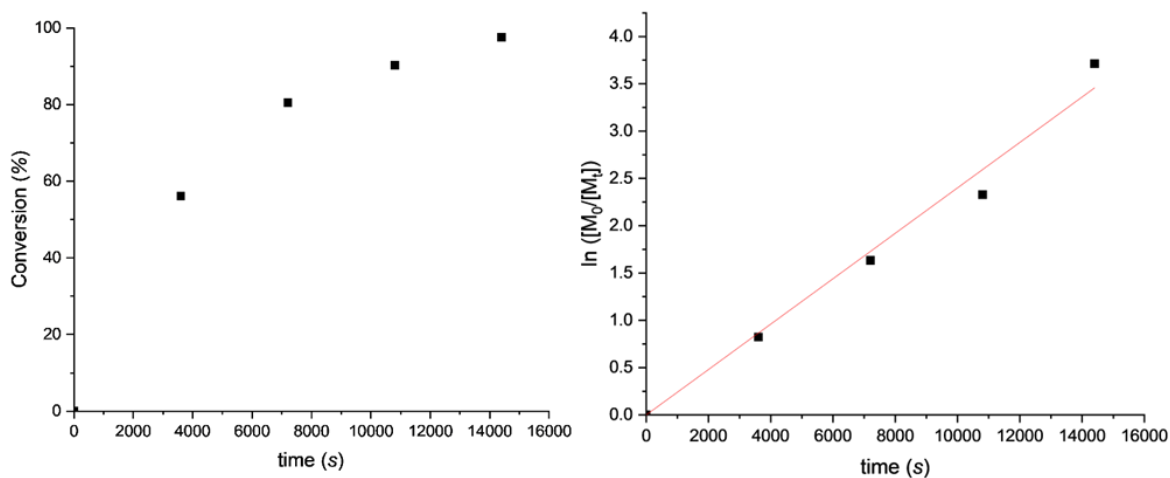


Figura A32: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0] / [M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTs con DP = 20 in DMAc.

Tabella A23: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs a DP = 20 in DMAc.

DP 20	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\bar{D}	$M_n /$ Th M_n
	1200	59%	1180	2300	2500	1.09	1.94
	2400	82%	1640	2700	3000	1.11	1.64
	3600	92%	1840	2800	3200	1.14	1.52
	4800	97%	1940	2800	3200	1.14	1.44
	6000	99%	2000	2800	3300	1.18	1.40

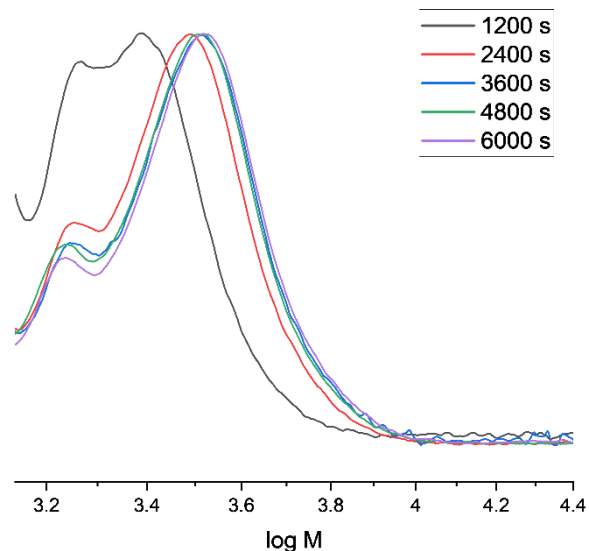
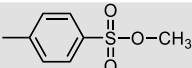


Figura A33: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs a DP = 20 in DMAc.

Tabella A24: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTs a DP 30 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
	30	120	4	DMAc

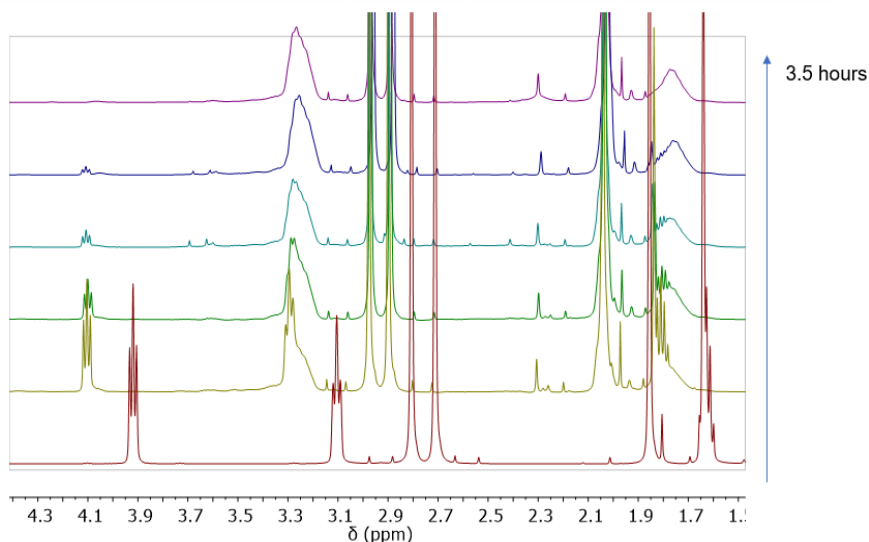


Figura A34: Spettri ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs con DP = 30 in DMAc. Dopo 3.5 ore di reazione si ha completa conversione.

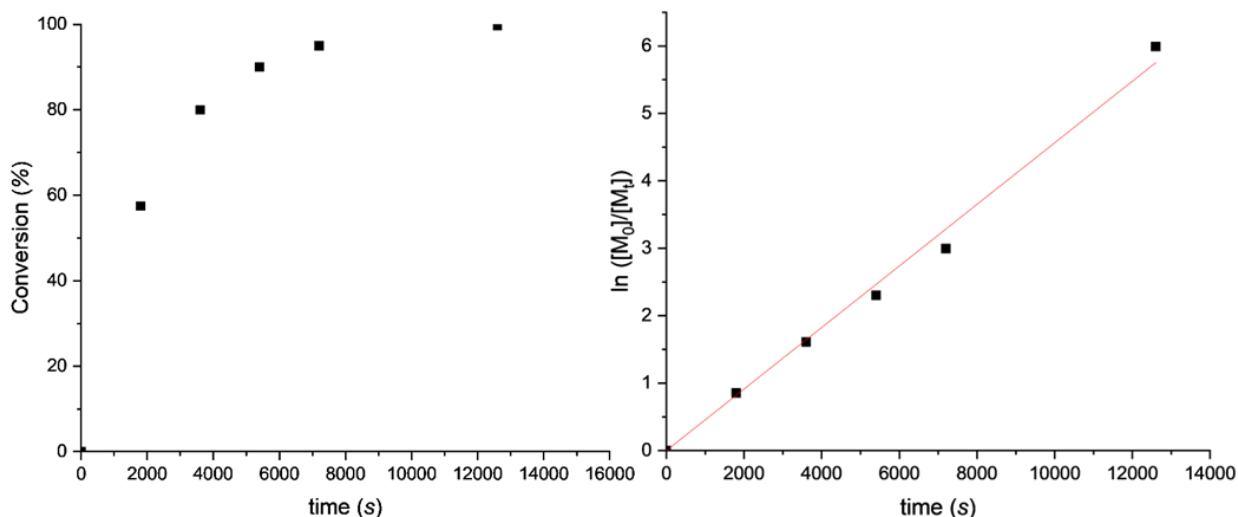


Figura A35: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln ([M_0]/[M_t])$ vs tempo (a destra) della cROP della MeOZI iniziata da MeOTs con $DP = 30$ in DMAc.

Tabella A25: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la cROP della MeOZI iniziata con MeOTs a $DP = 30$ in DMAc.

DP	t (s)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\mathcal{D}	$M_n / Th M_n$
	1800	58%	1740	2500	2900	1.16	1.43
	3600	80%	2400	3200	3800	1.19	1.33
	5400	90%	2700	3400	4100	1.20	1.26
	7200	95%	2850	3500	4300	1.23	1.22
	12600	99%	3000	3600	4600	1.28	1.20

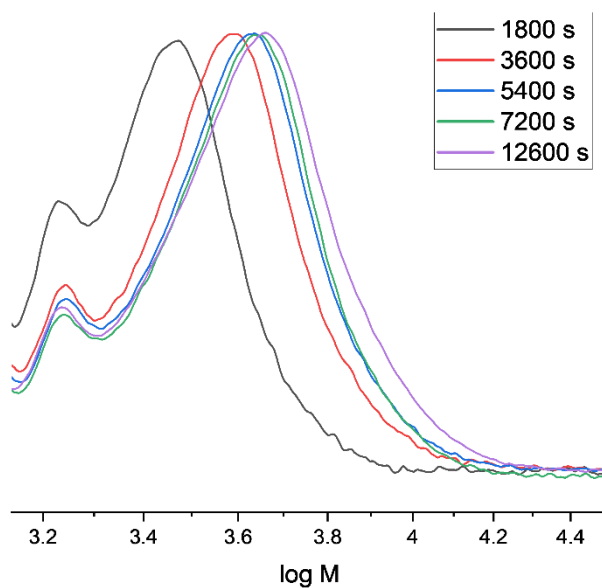
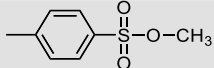


Figura A36: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la cROP della MeOZI iniziata con MeOTs a $DP = 30$ in DMAc.

Tabella A26: Condizioni utilizzate per la CROP della MeOZI con MeOTs a DP 50 in DMAc.

Initiator	DP ([M]/[I])	T (°C)	[M]	Solvent
	50	120	4	DMAc

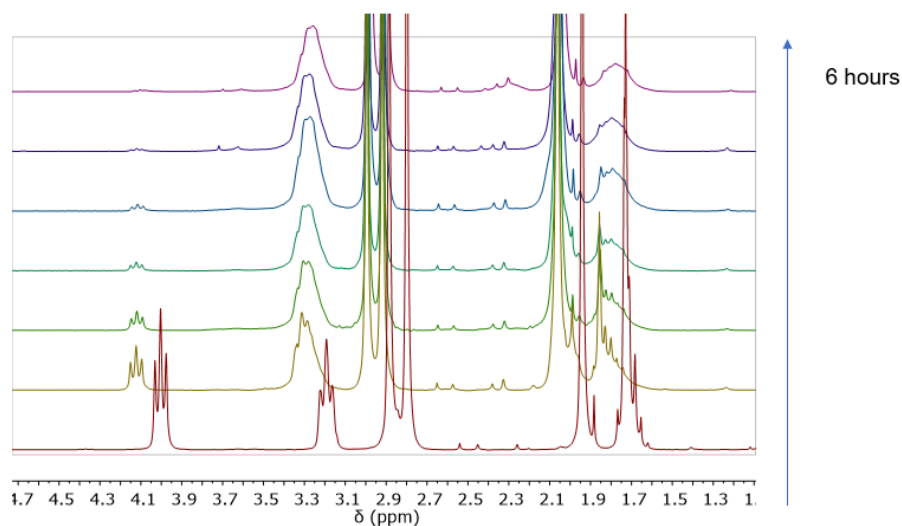


Figura A37: Spettri ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs con DP = 50 in DMAc. Dopo 6 ore di reazione si ha completa conversione.

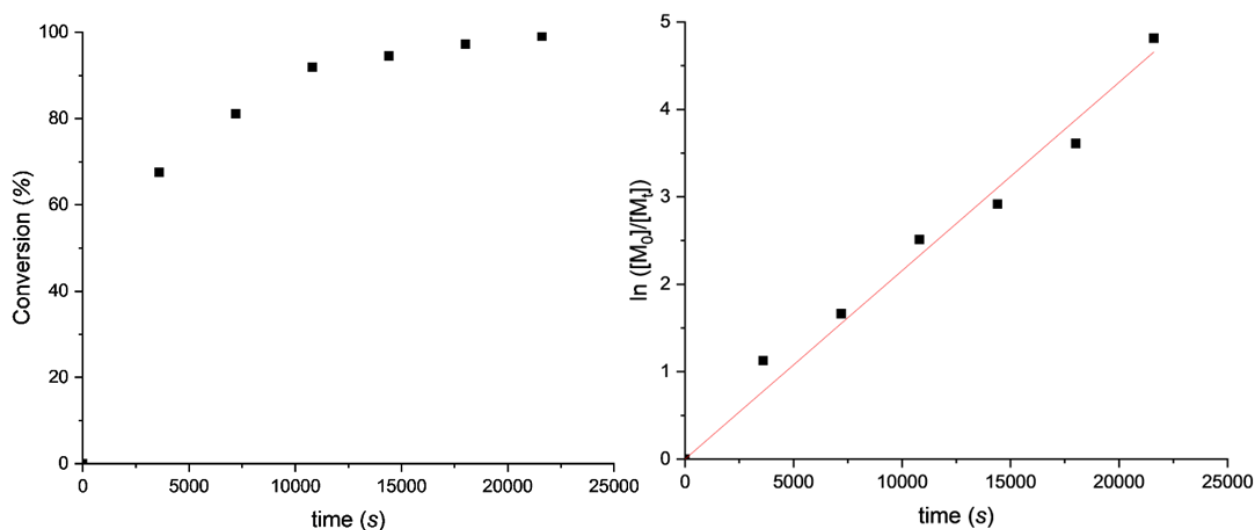


Figura A38: Grafici Conversione vs tempo (a sinistra) e $\ln([M_0]/[M_t])$ vs tempo (a destra) della CROP della MeOZI iniziata da MeOTs con DP = 50 in DMAc.

Tabella A27: Monitoraggio dei pesi molecolari dei campioni raccolti durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs a DP = 50 in DMAc.

DP 50	t (h)	Conversion	Th M_n (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	\bar{D}	$\frac{M_n}{Th M_n}$
	3600	68%	3400	3300	4100	1.24	0.97
	7200	81%	4050	3800	5000	1.31	0.95
	10800	92%	4600	4000	5500	1.37	0.87
	14400	95%	4750	4100	5900	1.43	0.86
	18000	97%	4850	4200	6000	1.43	0.86
	21600	99%	5000	4200	6300	1.50	0.84

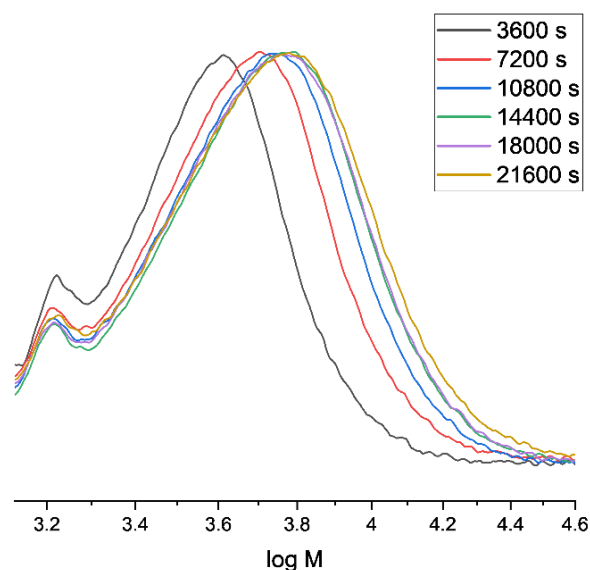


Figura A39: Tracce GPC dei campioni di polimeri prelevati durante la CROP della MeOZI iniziata con MeOTs a DP = 50 in DMAc.

Procedura sperimentale per la polimerizzazione RAFT di OMeOZIMA

- inibitore rimosso tramite dialisi in acqua (MWCO 500 Da);
- azobisisobutirronitrile (AIBN) utilizzato come fonte di radicali, utilizzato dopo ricristallizzazione in esano;
- acido 4-ciano-4-(fenilcarbonotioiltilio)pentanoico usato come CTA.

Tabella A28: Condizioni utilizzate nei tentativi di polimerizzare via RAFT OMeOZIMA.

reagente	OMeOZIMA	CTA	AIBN
concentrazione	0.21 M	$\frac{[M]}{[CTA]} = 50$	$\frac{[CTA]}{[I]} = 20$

Il solvente utilizzato è stato la dimetilformammide (DMF) e il volume finale della reazione era pari a 2 mL. La reazione è stata condotta ad una temperatura di 70°C e sono stati eseguiti diversi prelievi per monitorare la reazione utilizzando i picchi del metacrilato. Dopo oltre 24 ore di reazione non c'era segno di conversione e perciò si può concludere che non è stato possibile polimerizzare il macromonomero.

