
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO
DIPARTIMENTO DI CHIMICA E BIOLOGIA
“ADOLFO ZAMBELLI”
DOTTORATO DI RICERCA IN CHIMICA

XIV CICLO (Nuova serie)

***BIODEGRADABLE AND FUNCTIONAL
ALIPHATIC CO-POLYESTERS***

Tiziana Fuoco

TUTOR

Prof.^{ssa} Daniela Pappalardo

CO-TUTORS

Prof.^{ssa} Marina Lamberti

Prof.^{ssa} Anna Finne-Wistrand

COORDINATORE

Prof. Gaetano Guerra

ABSTRACT

Nel corso degli ultimi decenni, i poliesteri alifatici hanno trovato rapidamente un crescente interesse. Poliesteri alifatici lineari, quali ad esempio il poli(glicolide) (PGA), il poli(lattide) (PLA), il poli (ϵ -caprolactone) (PCL) e i loro copolimeri hanno trovato una vasta gamma di applicazioni pratiche, dagli imballaggi alle più sofisticate applicazioni in ambito biomedico. Questa classe di materiali è biocompatibile e biodegradabile; i loro prodotti di degradazione sono escreti attraverso il ciclo dell'acido citrico.

La particolarità di questa classe di polimeri risiede nella sua immensa diversità e versatilità sintetica. Essi possono essere preparati mediante una varietà di monomeri attraverso diversi approcci. La polimerizzazione di esteri ciclici e lattoni mediante apertura d'anello (ROP) è la strategia migliore.

Tuttavia, vi è ancora necessità di miglioramenti al fine di ottenere materiali con funzioni avanzate per rispondere alle nuove esigenze di impiego. Un controllo preciso delle proprietà, quali l'idrofilia, la transizione vetrosa, la presenza del gruppo funzionale, è importante per regolare la velocità di biodegradazione, le proprietà termomeccaniche e dipende da una via sintetica controllata.

Questa tesi di dottorato si è concentrata sullo sviluppo di strategie sintetiche per l'ottenimento di poliesteri alifatici dalle differenti microstrutture e recanti gruppi funzionali, sfruttando le competenze nella polimerizzazione di esteri ciclici apertura di anello promossa da complessi di alluminio recanti leganti salicilaldiminato.

Complessi di alluminio recanti leganti salicilaldiminato con un differente ingombro sterico in posizione orto dell'anello fenolato sono stati testati come catalizzatori nelle omopolimerizzazione e co-polimerizzazione di GA, rac-LA e CL. Tali complessi risultano attivi per la produzione di PLGA copolimeri dalla microstruttura variabile. Questo copolimero è uno dei più utilizzati in campo biomedico per la fabbricazione di dispositivi temporanei e per il rilascio di farmaci in ambito biomedico. Il profilo di degradazione del PLGA è fortemente influenzata dalla microstruttura.

La copolimerizzazione di GA e LA sono state eseguite in massa e in soluzione, variando il rapporto dei comonomeri, il rapporto di monomero / catalizzatore nell'alimentazione, la temperatura, i tempi di reazione e il solvente. Cambiando le condizioni di reazione, copolimeri dalla microstruttura *random*, a di-blocco sono stati ottenuti, dimostrando la versatilità di tali sistemi nel modulare la microstruttura dei copolimeri e le relative proprietà termiche.

Lo stesso approccio catalitico è stato esteso anche a copolimerizzazioni del GA con CL e alle terpolimerizzazioni di GA, CL e rac-LA. La formazione di copolimeri *random* è stata favorita dall'ingombro sterico del catalizzatore e dalle transesterificazioni che contribuiscono a randomizzare la struttura. Tutti i terpolimeri ottenuti sono risultati essere *random* e amorfi, l'incorporazione dei monomeri è in questi casi dipendente dall'ingombro del catalizzatore e dalla maggiore capacità di coordinazione al centro metallico dei diversi esteri ciclici.

Mentre le proprietà fisiche possono essere modulate mediante copolimerizzazione, l'introduzione di gruppi funzionali può estendere le possibili applicazioni dei poliesteri alifatici in differenti settori, in particolare in

campo biomedico, dove l'ancoraggio di motivi biologici potrebbe favorire l'adesione e il riconoscimento cellulare.

Data l'ubiquità dei gruppi tiolici nell'ambiente biologico e la versatilità della chimica dei tioli, un monomero tipo lattide, preparato *ad hoc*, recante un gruppo tiolo protetto, il 3-metil-6- (tritylthiomethyl) -1,4-diossano - 2,5-dione, è stato progettato e sintetizzato. Tale molecola è stata successivamente utilizzata come "*building block*" per la preparazione di co-poliesteri alifatici funzionalizzati mediante copolimerizzazione con il LA e il CL, promossa da complessi di alluminio recanti leganti salicilaldiminato. Dopo la polimerizzazione, i gruppi laterali distribuiti lungo le catene sono stati trasformati in gruppi piridil disolfuro. Questo derivato polimerico è stato utilizzato per preparare *scaffold* porosi con il metodo del *salt-leaching* in miscela con un copolimero PCLA.

I gruppi piridil disolfuro, che sono molto reattivi nella reazione di scambio zolfo-zolfo, incorporati negli *scaffold* porosi 3D, sono stati sfruttati per legare la sequenza peptidica, RGDC, recante un'unità di cisteina terminale peptide al fine di dimostrare la potenzialità di tali materiali preparati.

Infine, complessi di alluminio recanti leganti salicilaldiminato sono stati impiegati come catalizzatori nella polimerizzazione per apertura di anello di un macrolattone insaturo, l' ω -6-hexadecenlactone (6HDL). Poliesteri semicristallini e insaturi simili al polietilene sono stati ottenuti con un buon controllo della crescita della catena polimerica.

I doppi legami incorporati lungo le catene polimeriche sono stati sfruttati per effettuare ulteriori modifiche, le quali avvengono senza alcuna variazione nel grado di polimerizzazione, tuttavia, modificando le caratteristiche termiche e strutturali del polimero.

Copolimerizzazione dell'6HDL con il più piccolo CL ha prodotto un vero e proprio copolimero *random* e semicristallino. Il comportamento *pseudo-living* del sistema catalitico e l'assenza di reazioni di transesterificazione ha consentito anche la preparazione di copolimeri a di-blocchi lineari dell'6HDL con il CL e/o rac-LA mediante aggiunta sequenziale dei monomeri. Anche i copolimeri a blocchi sono risultati essere semicristallini.