

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**POLÍMEROS FLUORADOS ANFIFÍLICOS PARA
APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICOS POR IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

TESE DE DOUTORADO

Paulo Isaias Rossato Muraro

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**POLÍMEROS FLUORADOS ANFIFÍLICOS PARA
APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICOS POR IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Paulo Isaias Rossato Muraro

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Ciências.**

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Giacomelli

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado**

**POLÍMEROS FLUORADOS ANFIFÍLICOS PARA
APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICOS POR IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

elaborada por
Paulo Isaías Rossato Muraro

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Ciências

COMISSÃO EXAMINADORA

Cristiano Giacomelli, Dr. (UFSM)
(Presidente/orientador)

Francisco Paulo dos Santos, Dr. (UFRGS)

Cesar Liberato Petzhold, Dr. (UFRGS)

Marcio Antonio Mazutti, Dr. (UFSM)

Davi Fernando Back, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 17 de dezembro de 2014.

À minha família e a minha esposa Cristiane Ceresa, que sempre me apoiaram profundamente em relação a todos os meus esforços e ao meu empenho profissional e acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e pela família maravilhosa que me concedeu. Sem Sua vontade, eu nada seria.

Aos meus pais, Pedro e Isabel, que superaram muitas barreiras para manter seus filhos estudando. Agradeço muito a vocês pela dedicação, esforço e principalmente pelos bons exemplos. Tenho muito orgulho de ser seu filho, amo vocês.

Aos meus quatro (04) irmãos Tiago, Emanuel, Matias e Monica pela amizade, ajuda e ensinamentos que me proporcionaram. Não poderia ter tido família melhor.

Aos professores Cristiano Giacomelli e Vanessa Schmidt pela acolhida que me concederam quando optei pela troca de linha de pesquisa. Agradeço a vocês pela dedicação de seu tempo e empenho para que esse dia fosse possível. Agradeço por acreditarem que eu seria capaz de alcançar os objetivos traçados e por todos os ensinamentos, sejam eles científicos ou de vida.

Aos meus colegas e amigos do laboratório (LCP) Augusto G. O. de Freitas, Tanize Bortolotto, Suelen G. Trindade, Sara Eliza Fachinetto pelo apoio quando, muitas vezes, eu me desesperava por pensar não ser capaz de realizar uma tarefa qualquer. Pelo incentivo e horas incontáveis de ajuda e discussões sobre o trabalho. Pela amizade, que permitiu superar os momentos difíceis, sejam eles profissionais ou pessoais. Aos novos colegas que chegaram recentemente no grupo de trabalho, Gian, Bruno e Gabrielly, pela ajuda á mim dedicados no final

do meu trabalho. Agradeço também a um ex-colega, :Robson Dazzi, pela ajuda nos primeiros meses de trabalho, sua ajuda e ensinamentos foram imprescindíveis.

Aos colegas e amigos de outros grupos de pesquisa, Giancarlo, Rafael, Guilherme (funai), Felipe (assolan), Aline Locatelli, Fernanda Brock, Cesar Vagner (andarilho), Dieisson, Gustavo, Vanessa, Priscilla, Vinicius Giglio, Mariana, Daiane, Joice e Catilene, pela ajuda e principalmente pela amizade.

Aos amigos e colegas do IFFarroupilha Campus Júlio de Castilhos, principalmente, Franciano Puhales, Luciana Lourega e Cátia Veiverberg e seus pais, pela infinita paciência que tiveram comigo, principalmente no primeiro ano do doutorado e pela dedicação de seu tempo para comigo.

As amigas Maria de Fátima e Rosangela, técnicas em laboratório servidoras da UFSM, pelas horas incontáveis de conversas, pelos litros e litros de um café maravilhoso e principalmente pela ajuda para superar momentos de tristeza e dificuldades com suas experiências e conselhos.

Aos professores Fátima e Herton pela ajuda desde muitos anos, quando estava estudando para a prova de seleção do doutorado, e pela atenção que sempre deram a mim quando fui pedir-lhes ajuda e ensinamentos.

Aos servidores da coordenação da pós-graduação em Química Ademir e Valéria pela compreensão, apoio e incentivo durante os quatro (04) anos de doutorado.

A todos que partilharam comigo esta caminhada direta ou indiretamente porque sem ajuda é muito mais difícil alcançar o objetivo.

Agradeço acima de tudo, a Cristiane Ceresa, que a 14 anos me acompanha, e que se for por minha escolha me acompanhará até o final da minha jornada de vida. Você é a minha maior inspiração e sem você não teria condições de evoluir ao patamar que estou hoje. Amo você.

Educação é aquilo que fica
depois que se esquece tudo o
que se aprendeu na escola”

(Albert Einstein)

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

POLÍMEROS FLUORADOS ANFIFÍLICOS PARA APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICOS POR IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Autor: Paulo Isaias Rossato Muraro

Orientador: Cristiano Giacomelli

Data e Local de Defesa: Santa Maria, 17 de dezembro de 2014.

O objetivo deste trabalho é apresentar estudos cinéticos de (co)polimerizações bem como a síntese e a caracterização de copolímeros anfifílicos contendo um segmento fluorado, os quais foram obtidos através de (co)polimerizações RAFT pelos métodos “*one-pot*” e miniemulsão. Diferentes monômeros foram utilizados para a obtenção de sistemas auto-organizados estáveis, sendo um deles sempre fluorado. Os copolímeros resultantes apresentaram propriedades distintas, principalmente quando se avalia a auto-organização dos mesmos. Por este motivo, diferentes metodologias para auto-organização foram utilizadas, dependendo da rota sintética pela qual os copolímeros foram obtidos. Os sistemas auto-organizados formados pelos copolímeros anfifílicos fluorados foram analisadas por espalhamento de luz dinâmico (DLS) para determinação de tamanho e distribuição das espécies. Os sistemas micelares analisados apresentaram grande potencial para utilização em diagnósticos por imagens sendo possível identificar a presença de flúor no interior das micelas através de análises por RMN ^{19}F . Os tempos de relaxação T1 foram medidos e os valores encontrados foram semelhantes aos reportados na literatura. Para reforçar a afirmação acima, foram realizados ensaios de viabilidade celular que demonstraram a biocompatibilidade dos copolímeros anfifílicos fluorados.

Palavras-chave: RAFT. “*One-pot*”. Miniemulsão. Copolímeros fluorados. Diagnóstico por imagens.

ABSTRACT

Doctoral Dissertation
Graduate Program in Chemistry
Federal University of Santa Maria

THE USE OF FLUORINATED AMPHIPHILIC POLYMERS IN DIAGNOSTIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Author: Paulo Isaias Rossato Muraro

Supervisor: Cristiano Giacomelli

Date and Location: Santa Maria, December 17, 2014.

The goal of this study is to present kinetic studies of (co)polymerization as well as the synthesis and characterization of amphiphilic copolymers with a fluorinated segment. Copolymers were obtained by RAFT (co)polymerizations using one-pot and miniemulsion methods. Different monomers were used to obtain stable self-organized systems, being that one of them was always fluorinated. The resulting copolymers showed different properties, especially when evaluating their self-organization. For this reason, different methodologies for self-organization were used, depending on the synthetic route by which the copolymers were obtained. The self-organization systems formed by the fluorinated amphiphilic copolymers were analyzed by dynamic light scattering (DLS) to determine the size and distribution of the species. The micellar systems analyzed showed great potential for the use in diagnostic imaging, which makes it possible to identify the presence of fluorine in the interior of the micelles through ^{19}F NMR analysis. Relaxation times T1 were measured and values were similar to those reported in the literature. To reinforce the above statement, we performed cell viability assays, which demonstrated the biocompatibility of fluorinated amphiphilic copolymers.

Keywords: RAFT. One-pot, Miniemulsion. Fluorinated copolymers. Diagnostic imaging.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido acrílico
ACP	2,2'-Azobis(cianopropanol)
AFM	<i>Atomic force microscopy</i> - Microscopia de força atômica
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila)
ARGET	<i>Activators regenerated by electron transfer</i> - Transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados
ATRA	<i>Atom transfer radical addition</i> - Adição radicalar por transferência de átomos
ATRP	<i>Atom-Transfer Radical Polymerization</i> - Polimerização radicalar por transferência de átomos
BA	Acrilato de butila
BPO	Peróxido de benzila
CDTPA	Ácido 4-ciano-4-(dodeciltiocarbonotioiltio)pentanóico
CRP	<i>Controlled radical polymerization</i> - Polimerização radicalar controlada
CTA	<i>Chain transfer agent</i> - Agente de transferência de cadeia
DD	Dissolução direta
DI	Dissolução indireta
DLS	<i>Dynamic light scattering</i> - Espalhamento de luz dinâmico
DMAEMA	Metacrilato de N,N-dimetilaminoetila
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dp	<i>Degree Polymerization</i> - Grau de polimerização
Dp(alvo)	Grau de polimerização considerando conversão total dos monômeros
Dp(GPC)	Grau de polimerização obtido após análise de GPC
Dp(grav)	Grau de polimerização obtido através de cálculos gravimétricos
Dp(teo)	Grau de polimerização teórico
DT	<i>Degenerative transfer</i> - Transferência Degenerativa
DTMPA	Ácido 2-(dodeciltiocarbonotioiltio)-2-metil propanóico
DTRP	<i>Degenerative transfer radical polymerization</i> - Polimerização radicalar com transferência degenerativa
EA	Acrilato de etila
EMA	Metacrilato de etila
EtOH	Etanol
FRP	<i>Free radical polymerization</i> - Polimerização radicalar livre
GPC (SEC)	<i>Gel permeation chromatography (Size exclusion chromatography)</i> - Cromatografia de permeação em gel (Cromatografia por exclusão de tamanho)
HD	Hexadecano
I	Iniciador
I.V.	Infravermelho
ICAR	<i>Initiators for continuous activator regeneration</i> - Regeneração contínua do ativador pelo iniciador
IRM	Imagem de ressonância magnética
LCST	Temperatura crítica inferior de solução
M	Monômero
MA	Acrilato de metila
MADIX	<i>Macromolecular design via the interchange of xanthates</i> - Design macromolecular por intertroca de xantatos

MeOH	Metanol
MMA	Metacrilato de metila
M_n	Massa molar média numérica
M_n (alvo)	Massa molar média numérica considerando conversão total dos monômeros
M_n (GPC)	Massa molar média numérica obtida após análise de GPC
M_n (grav)	Massa molar média numérica obtida através de cálculos gravimétricos
M_n (teo)	Massa molar média numérica teórica
MPTPA	Ácido 2-metil-2-(propiltiocarbonotioilto)propanóico
M_w	Massa molar média por peso
M_w/M_n ou D	Dispersidade
NMP	<i>Nitroxide mediated polymerization</i> - Polimerização mediada por nitróxido
NVC	N-Vinilcaprolactama
NVP	N-Vinilpirrolidona
OEGA	Acrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
OEGMA	Metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
OHRP	polimerização radicalar mediada por organoheteroátomo
PAA	Poli(ácido acrílico)
PEO	Poli(óxido de etileno)
POEGA	Polímero formado por acrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
POEGMA	Polímero formado por Metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
PRE	<i>Persistent radical effect</i> - Efeito do radical persistente
PS	Poliestireno
PTFEA	Poli(acrilato de 2,2,2-trifluoretil)
PTFEMA	Poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoretil)
QLS	<i>Quasi-elastic light scattering</i> - Espalhamento de luz quase elástico
RAFT	<i>Reversible addition-fragmentation chain transfer</i> - Transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação
RITP	<i>Reverse Iodine Transfer Polymerization</i> - Polimerização por transferência reversível de iodo
RMN	Ressonância magnética nuclear
S	<i>Styrene</i> - Estireno
SET-LRP	<i>Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization</i> - Polimerização radicalar viva por transferência de um único elétron
SFRP	<i>Stable free radical polymerization</i> - Polimerização com radical livre estável
SLS	Static light scattering - Espalhamento de luz estático
SRMP	<i>Stable radical mediated polymerization</i> - Polimerização mediada por radical estável
tBA	Acrilato de t-butila
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidinil-N-oxi
TFEA	<i>2,2,2-trifluoroethyl acrylate</i> - Acrilato de 2,2,2-trifluoretila
TFEMA	<i>2,2,2-trifluoroethyl methacrylate</i> - Metacrilato de 2,2,2-trifluoretila
THF	Tetrahidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta e Visível
VAc	<i>Vinyl acetate</i> - Acetato de vinila
Vazo [®] 88	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrila)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Objetivo	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTADO DA ARTE	19
2.1	Polimerizações Radicalares	19
2.1.1	Polimerizações radicalares convencionais/livres (FRP)	19
2.1.2	Polimerizações radicalares controladas (living) (CRP)	21
2.1.2.1	Princípios básicos de CRP (LRP)	29
2.1.2.2	Classificação da CRP pela diferença do mecanismo de propagação	30
2.1.2.3	Características das polimerizações controladas/"vivas"	35
2.1.3	Similaridades e diferenças entre FRP e CRP ¹⁴	38
2.2	Polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia <i>via</i> adição-fragmentação (RAFT)	39
2.2.1	Mecanismos da RAFT	41
2.2.2	Mecanismo da polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia <i>via</i> adição-fragmentação	44
2.2.3	Química do agente de transferência de cadeia (CTA)	49
2.2.3.1	Reiniciação – Escolha do R	52
2.2.3.2	Correlação propriedade - estrutura – escolha do grupo Z	55
2.2.4	Polimerizações RAFT em meio homogêneo	58
2.2.4.1	Polimerização em "bulk" e em solução	62
2.2.5	Polimerização RAFT em meio heterogêneo	63
2.2.5.1	Polimerização em miniemulsão	68
2.3	Fluorocompostos em Imagem de Ressonância Magnética (IRM)	75
3	MATERIAIS E MÉTODOS	80
3.1	Reagentes e Solventes	80

3.2	Análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	80
3.3	Análises de Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)	80
3.4	Microscopia de Força Atômica (AFM)	81
3.5	Preparo das emulsões	81
3.6	Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)	82
3.7	Métodos de preparação de micelas	84
3.7.1	Método da dissolução direta (DI)	84
3.7.2	Método da dissolução indireta (DD).....	85
3.8	Procedimento Experimental de Síntese	86
3.8.1	Síntese de agentes de transferência de cadeia.....	86
3.8.2	Polímeros quasi-diblocos por reações sequenciais (one-pot/two-step)	87
3.8.3	Síntese de macroiniciadores	89
3.8.4	Polímeros diblocos obtidos através de polimerização em miniemulsão	89
3.8.5	Estudos cinéticos.....	90
3.8.6	Cálculos de conversão	91
3.9	Atividade Biológica	91
3.9.1	Análise da citotoxicidade in vitro frente a células macrofágicas J774A.1	92
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	93
4.1	Estudo cinético de polimerização	93
4.2	Síntese e caracterização de copolímeros anfifílicos	107
4.2.1	Copolímeros anfifílicos obtidos por reações sequencias RAFT "one-pot/two-step"	110
4.2.2	Copolímeros anfifílicos obtidos por reações RAFT em miniemulsão.....	117
4.3	Auto-organização de copolímeros em bloco anfifílicos	130
4.4	Análise das soluções micelares obtidas pela auto-organização dos polímeros sintetizados pelo método RAFT “one-pot”	131
4.5	Análise das soluções micelares obtidas pela auto-organização dos polímeros sintetizados pelo método RAFT em miniemulsão	143

5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	157
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	159

1 INTRODUÇÃO

O conceito de polimerização em cadeia e a estrutura básica de macromoléculas foram propostos por Staudinger em 1920, e a partir daquele momento a ciência e a tecnologia de polímeros teve um imenso desenvolvimento que revolucionou o conceito da palavra e suas aplicações.¹ A polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia *via* adição-fragmentação (RAFT, do inglês *Reversible addition-fragmentation chain transfer*), embora mais recente, é um desses processos que, pela sua versatilidade, pode ser utilizada para preparar novos (co)polímeros com arquiteturas controladas, gerando assim materiais que possibilitam os avanços de diversos setores e indústrias.

A Figura 1 apresenta o aumento do número de publicações envolvendo as técnicas de polimerização radicalar controlada (CRP, do inglês *controlled radical polymerization*) nos últimos anos, o que demonstra um crescimento no interesse por este campo da química (ciência), refletido no crescimento do número de pedidos de patentes envolvendo CRPs.²

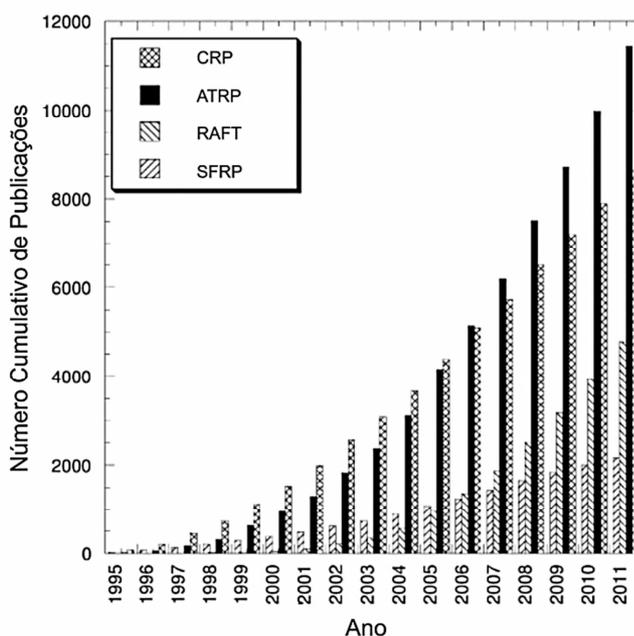


Figura 1 – Resultado da busca no SciFinder de vários sistemas de CRP em 31 de dezembro de 2011. Figura adaptada de Matyjaszewski, K.³

Dentre todas as polimerizações que podem ser realizadas através das CRPs, a RAFT é um processo que permite a obtenção de copolímeros com estruturas definidas e com a funcionalidade desejada sem que um grande aparato e sistemas complexos precisem ser aplicados. Além disso, a polimerização por RAFT pode ser utilizada com facilidade para produzir agentes macro-iniciadores, que serão importantes na obtenção dos copolímeros anfifílicos.

Estudos identificaram um grande potencial de micelas formadas pela auto-organização de copolímeros em bloco com segmentos fluorados para aplicação em ressonância magnética nuclear (RMN) e imagem de ressonância magnética nuclear (IRMN) de ^{19}F .^{4,5} Tais macromoléculas são formadas por dois ou mais segmentos de composição distinta, cuja incompatibilidade induz processos de microsseparação de fases, com formação de estruturas automontadas com dimensões nanométricas. Esta separação é descrita pelos parâmetros de interação de Flory-Huggins (χ). Por conseguinte, em meio aquoso estes coloides de associação são constituídos por um núcleo hidrofóbico fluorado e uma coroa hidrofílica. A micelização de copolímeros em bloco pode ainda resultar em morfologias mais complexas, como por exemplo, cilindros, bastões, vesículas, esferas ocas e túbulos ramificados.⁶ A forma e o tamanho destas estruturas podem ser controlados com base na metodologia empregada na preparação (solvente, temperatura, e concentração), ou nas características dos copolímeros.^{6,7}

As técnicas de obtenção de imagens por ressonância magnética nuclear (IRMN) de sinais de ^1H constituem uma ferramenta poderosa em várias áreas biomédicas, pois permitem diagnósticos minimamente invasivos e não destrutivos. O principal desafio na utilização prática da IRMN é, entretanto, a distinção inequívoca entre núcleos de ^1H de tecidos vivos adjacentes com tempos de relaxação semelhantes. Portanto, agentes de contraste paramagnéticos que empregam espécies Gd(III) para acelerar o processo de relaxação de hidrogênio têm sido investigados a fim de revelar detalhes estruturais fisiológicos e patológicos.^{8,9} Recentemente uma classe de agentes de contraste baseados em sinais de RMN de ^{19}F tem sido (vem sendo) amplamente desenvolvida, a qual explora vantajosamente o fato de o corpo humano praticamente não apresentar sinais de ^{19}F endógenos, o que implica em um sinal de fundo desprezível e limites de detecção da ordem de nanogramas.⁸ Além disso, os deslocamentos químicos dos núcleos de ^{19}F apresentam alta sensibilidade em relação ao microambiente e vizinhanças em que

os mesmos se encontram, alta razão giromagnética, excelente biocompatibilidade e alta abundância natural.¹⁰

Em decorrência de tais propriedades físico-químicas do ^{19}F e dos avanços recentes na instrumentação das técnicas de ressonância magnética nuclear com ênfase clínica, bem como na síntese de compostos fluorados e na compreensão de mecanismos e processos biológicos, diversas aplicações da IRMN de ^{19}F vêm sendo demonstradas, tais como: identificação de doenças vasculares, estudos de oxigenação do cérebro e de tumores, monitoramento em tempo real da liberação de fármacos, marcação e monitoramento de células tronco, entre outros.⁸⁻¹¹

1.1 Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver novos processos tecnológicos baseados na técnica de polimerização por RAFT e RAFT em miniemulsão para a obtenção de copolímeros em bloco contendo átomos de flúor e aplicar tais macromoléculas para a produção de sistemas micelares para utilização como agentes de contraste para IRMN de ^{19}F .

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- I. Investigar a cinética da (co)polimerização e dimensões moleculares do bloco hidrofílico e do bloco hidrofóbico fluorado;
- II. Sintetizar, purificar e caracterizar os copolímeros em bloco fluorados através de métodos clássicos na química de polímeros;
- III. Obter miniemulsões estáveis contendo os reagentes para RAFT (fase orgânica, fase aquosa, surfactantes não-iônicos, monômero, iniciador, CTA), e determinar a estabilidade das mesmas;
- IV. Preparar estruturas auto-organizadas com núcleo fluorado e coroa biocompatível a partir de amostras de copolímeros em bloco variando-se o método de preparação e a composição dos polímeros;

V. Investigar a aplicação dos nano-objetos em RMN e IRM de ^{19}F realizando experimentos de RMN de ^{19}F visando à avaliação dos parâmetros de relaxação T1 e T2 do ^{19}F , a largura a meia altura do sinal principal, e o efeito das características macromoleculares sobre tais indicadores.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTADO DA ARTE

Na seção será realizada uma revisão bibliográfica sobre os principais tópicos deste trabalho, tais como reações de polimerização controlada, síntese e estudos de polímeros e copolímeros obtidos através da polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia *via* adição-fragmentação (RAFT), auto-organização de polímeros e copolímeros em solventes seletivos, aplicação de nano-objetos em imagens de ressonância magnética nuclear de ^{19}F (IRMN ^{19}F) dos copolímeros e das micelas por eles formados.

2.1 Polimerizações Radicalares

2.1.1 Polimerizações radicalares convencionais/livres (FRP)

Na polimerização radicalar convencional/livre, (FRP, do inglês *free radical polymerization*), a formação de cadeia polimérica é iniciada por radicais – formados a partir de um iniciador – e, posteriormente, o monômero (M) se adiciona a mesma. A propagação envolve a adição sequencial de unidades monoméricas ao radical P_n^\bullet formado, e, frequentemente, a terminação ocorre quando os radicais em propagação reagem entre si ou por desproporcionamento gerando espécies inativas.¹² Um mecanismo simplificado é ilustrado na Figura 2.

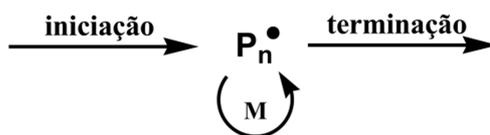


Figura 2 – Representação simples de uma reação de polimerização radicalar convencional. Figura adaptada de Moad, G.¹²

A concentração das espécies propagantes, no estado estacionário, é de cerca de 10^{-7} M, e as cadeias crescem durante 5-10 segundos antes de sofrerem terminação. As massas molares das cadeias formadas no estágio inicial das polymerizações são altas e serão menores para as cadeias que iniciarem posteriormente, porque ocorre uma diminuição na concentração dos monômeros. Isto faz com que a dispersidade (M_w/M_n) seja, normalmente, maior do que 1,5, como mostrado na Figura 3.^{12,13}

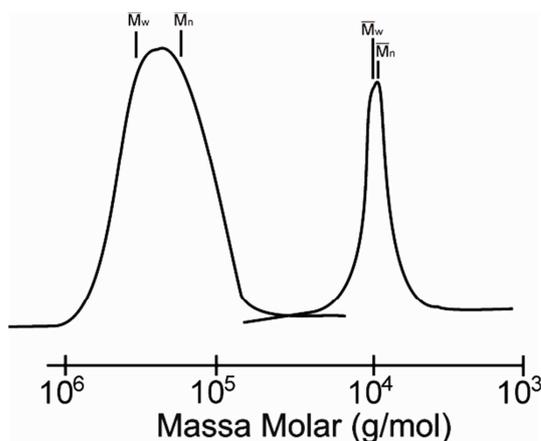


Figura 3 – Distribuição característica da massa molar para uma polimerização convencional (esquerda) e polimerização radicalar controlada "viva" (direita). Os dados de análise de GPC mostrados são de uma polimerização de poliestireno preparado por polimerização térmica a 110 °C por 16 h ($M_n = 324000$, $M_w/M_n = 1,74$, conversão 72 %) e uma polimerização similar na presença de cumil-ditiobenzoato (0,0029 M) ($M_n = 14400$, $M_w/M_n = 1,04$, conversão 55 %). Figura adaptada de Moad, G.¹²

A polimerização radicalar convencional possui muitas vantagens sobre outros processos de polimerização, pois não requer processos com condições extremas (ausência de traços de umidade, monômeros rigorosamente puros, atmosfera absolutamente inerte). Além disso, pode ser usada para (co)polimerizações de uma vasta gama de monômeros vinílicos com diferentes funcionalidades.¹⁴ As FRPs podem ser realizadas sem solvente ("bulk"), em solução, e também em meios dispersos (suspensão, emulsão, miniemulsão, microemulsão e emulsão inversa).¹⁵

Entretanto, a maior limitação da FRP é a falta de controle sobre alguns dos elementos essenciais dos processos que permitem a obtenção de polímeros bem definidos, com controle do peso molecular, dispersidade, composição, arquitetura

das cadeias e funcionalidade de sítios específicos.¹⁶ Existem algumas alternativas para retardar a polimerização, as quais contemplam o aprisionamento reversível dos radicais em propagação. Porém, muitos destes sistemas ou alternativas são acompanhadas por reações secundárias que quebram a cadeia de forma irreversível.¹⁷

Ocorreram tentativas para controlar a velocidade total de polimerização radical através de retardação/inibição¹⁸ e os pesos moleculares com transferência/telomerização, mas a polimerização radical livre, essencialmente, não pode controlar o peso molecular e a dispersidade, assim como não pode produzir polímeros e/ou copolímeros em bloco com arquiteturas controladas devido ao tempo de vida muito curto das cadeias em crescimento ($\approx 1\text{s}$).¹⁵

Mesmo assim, a importância industrial de FRP é evidente pelo fato de ser responsável pela produção de aproximadamente 50% de todos os polímeros comerciais, como polietileno de baixa densidade, poli(cloreto de vinila), poliestireno e seus copolímeros (como acrilonitrila, butadieno, etc), poliacrilatos, poliacrilamidas, poli (acetato de vinila), álcool polivinílico e polímeros fluorados que compreendem os mais importantes destes materiais.¹⁵

Isto poderia levar a uma conclusão errônea de que as polimerizações radiculares nunca poderiam ser controladas, como observado em outros sistemas, devido ao lento início e a inevitável terminação. Felizmente, o conceito de troca entre espécies ativas e dormentes (espécies momentaneamente inativas) forneceu uma excepcional ferramenta para converter sistemas radiculares mal definidos em polimerizações controladas/vivas.¹⁷

2.1.2 Polimerizações radiculares controladas (living) (CRP)

Os termos "polimerização viva" ou "polímeros vivos" foram introduzidos por Szwarc em 1956, embora, antes de sua obra clássica, Ziegler e Flory também descreveram conceitos similares.¹ A descoberta da polimerização aniônica "viva", na qual processos de terminação são teoricamente inexistentes e na prática extremamente reduzidos, teve um grande efeito na ciência de polímeros pois tornou possível o desenvolvimento da química e da física destes compostos, o que deu

início a síntese de estruturas bem definidas, com arquiteturas moleculares precisamente projetadas e morfologias nano-estruturadas.^{3,15,19-22} Algumas dessas propriedades são apresentadas na Figura 4.

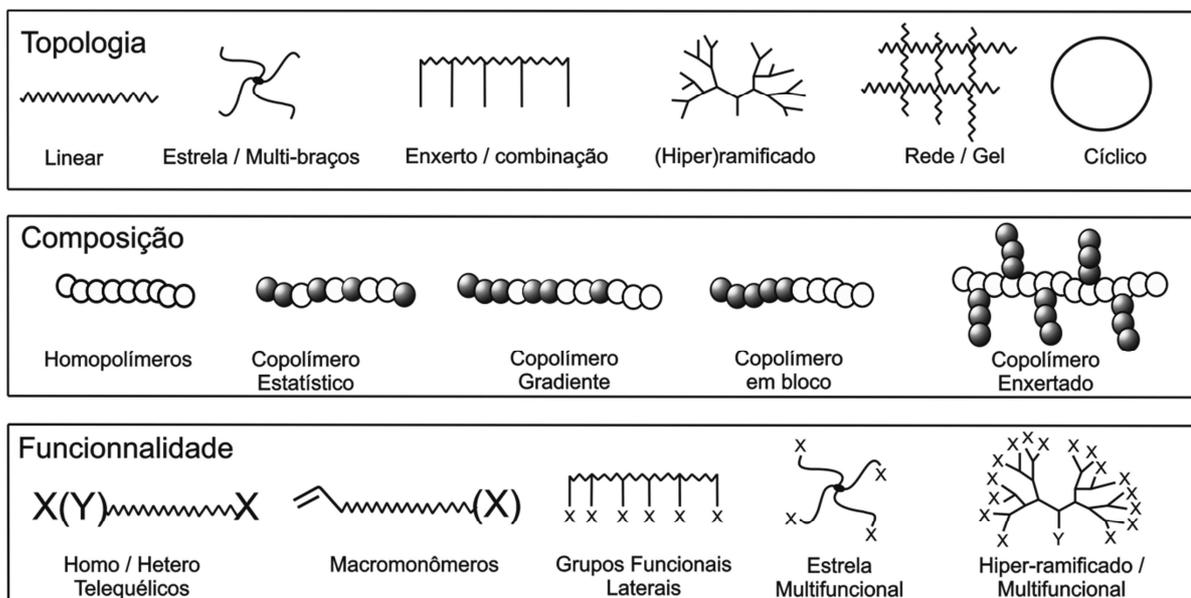


Figura 4 – Exemplos de macromoléculas com arquiteturas complexas e controladas obtidas por CRP. Figura adaptada de Braunecker, W.A.¹⁵

Mesmo assim, quase 30 anos após Szwarc ter publicado o seu trabalho, a polimerização "viva" de monômeros vinílicos estava restrita a sistemas de polimerização aniônica¹ e a evolução da CRP se deve a uma integração da química desenvolvida ao longo dos últimos 60 anos nas áreas de química orgânica, de polimerização radicalar convencional e polimerização iônica "viva", como mostrado na Figura 5.¹⁶

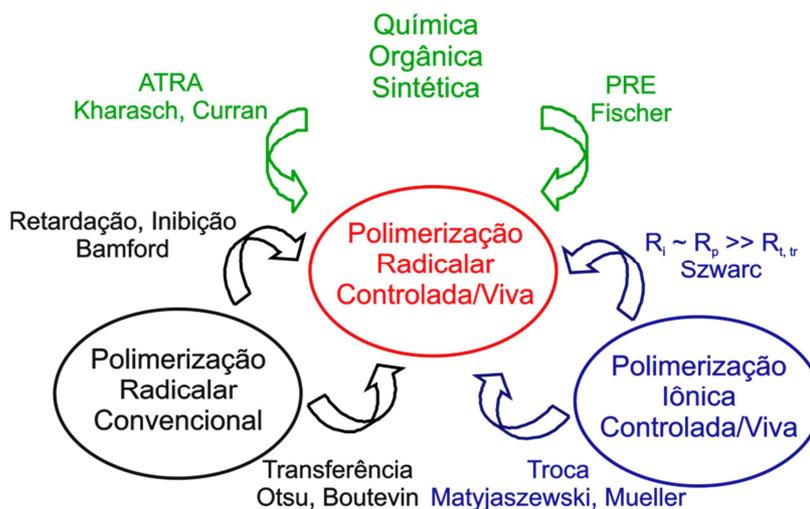


Figura 5 – O desenvolvimento da CRP pela integração de vários campos da química. Figura adaptada de Matyjaszewski, K.¹⁶

A polimerização aniônica "viva" de monômeros não polares foi a primeira técnica usada para sintetizar macromoléculas com topologias controladas, peso molecular predeterminado e preparação de novos copolímeros em bloco com eficiência muito alta. Estes sistemas estavam baseados inteiramente nas espécies iônicas. O primeiro sistema em que ambas as espécies, ativa (em propagação) e dormente (momentaneamente inativa), foram espectroscopicamente observadas e a cinética e a termodinâmica das reações de troca determinadas foram as polimerizações catiônicas de abertura de anel do tetrahydrofurano.¹⁷

O conceito de equilíbrio entre as espécies ativas e dormentes que surgiu a partir deste trabalho foi, posteriormente, utilizado com sucesso em polimerização carbocatiônica,¹⁷ embora inicialmente mecanismos pseudocatiônicos,²³ espécies de propagação invisíveis, que não possuem bandas de absorção na região do UV-visível (320-450 nm),²⁴ e ligações covalentes estendidas foram relatados.¹⁷ Quase simultaneamente, a polimerização de transferência de grupo (GTP, do inglês *Group transfer polymerization*)²⁵ e outros métodos baseados na troca entre cadeias ativas e dormentes foram usados em polimerização aniônica.¹⁷

Ao mesmo tempo, muitos desses novos sistemas possuíam menos controle do que a polimerização aniônica "viva" e as reações de terminação da cadeia continuavam ocorrendo. A análise destes dados serviu para classificar tais sistemas e forneceram dados cinéticos sobre os coeficientes de transferência e terminação

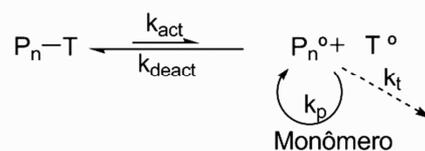
das cadeias durante a polimerização. Embora fosse possível preparar polímeros bem definidos, com $M_n = 10.000$ g/mol, para muitos destes sistemas era impossível obter-se polímeros com $M_n = 100.000$ g/mol.²⁶ A diminuição dos valores de dispersidade em alguns sistemas, em oposição ao esperado, devido a reações de terminação de cadeia, é atribuída a troca lenta entre espécies com reatividades diferentes.¹⁷ O tratamento cinético destes sistemas foi importante para o desenvolvimento dos sistemas de polimerização radicalar "controlada/viva".²⁷

Isso possibilitou o desenvolvimento de diferentes polimerizações "vivas", como por exemplo, a polimerização com radical livre estável (SFRP, do inglês *stable free radical polymerization*), mais comumente chamada de polimerização mediada por nitróxido (NMP, do inglês *nitroxide mediated polymerization*),²⁸ que foi o ponto de partida das polimerizações radicalares controladas "modernas", e que se tornou um dos mais explorados campos da ciência e engenharia macromolecular.²⁹ Ao longo dos anos surgiram novos processos, entre eles, citados em ordem cronológica, estão a polimerização radicalar mediada por organocobalto (OCRP, do inglês *organocobalt-mediated radical polymerization*),³⁰ a polimerização radicalar por transferência de átomos (ATRP, do inglês *atom-transfer radical polymerization*),³¹ a polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia *via* adição-fragmentação (RAFT)³²/design macromolecular por intertroca de xantatos (MADIX, do inglês *macromolecular design via the interchange of xanthates*, que é uma nomenclatura alternativa à RAFT para um caso específico utilizando xantatos como agentes de transferência de cadeia),^{32,33} a polimerização radicalar mediada por organoheteroátomo (OHRP, do inglês *organoheteroatom-mediated radical polymerization*) e a polimerização por transferência reversível de iodo (RITP, do inglês *reversible iodine transfer polymerization*).^{34,35} Um mecanismo básico para distinguir as diferentes técnicas de CRP é apresentado na Figura 6.

Desativação Reversível por acoplamento

NMP, OCRP

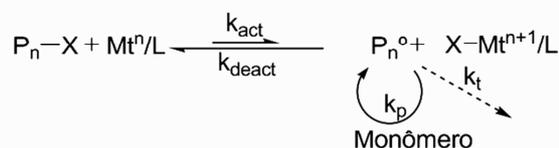
T = nitróxidos, complexos de cobalto

**Desativação Reversível por Transferência de Átomo**

ATRP

Mt = Cu, Ru, Ni, Fe, Mo...

L = Aminas, Fosfinas

**Desativação Reversível por Transferência Degenerativa**

RAFT/MADIX, (R)ITO, OHRP

- Adição-Fragmentação (S(C=S)Z)

- Transferência de Átomo ou grupo (I, Te, Sb, Bi)

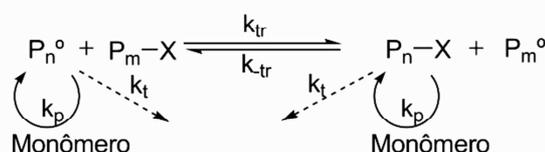
X = I, TeR, SbR₂, BiR₂, S(C=S)Z

Figura 6 – Descrição básica dos mecanismos de CRP. Figura adaptada de Destarac, M.²⁹

k_{act} - constante de ativação,
 k_{deact} - constante de desativação,
 k_p - constante de propagação,
 k_{tr} - constante de transferência.

k_t - constante de terminação.
 P_n^{\bullet} - espécie ativa,
M - monômero,

Embora a polimerização radical seja conhecida há muito tempo, sempre foi difícil de controlar devido às reações de terminação inevitáveis entre radicais crescentes. Tem-se a possibilidade de controlar as velocidades, ou massas molares, ou grupos terminais, mas não os três parâmetros simultaneamente. Por exemplo, vários retardantes ou inibidores foram utilizados para moderar as taxas de polimerização, sendo que alguns deles, tais como os nitróxidos e haletos de cobre (I), são agora utilizados como componentes de sistemas de CRP.³⁶ Os pesos moleculares foram controlados por agentes de transferência, e alguns deles agora são usados em sistemas de CRP. Funcionalidades terminais foram controladas usando os iniciadores funcionais, ou agentes de transferência de cadeia funcionalizados, levando a polímeros com funções terminais específicas.³⁷

Apesar disso, a eficiência da iniciação foi sempre muito baixa, e a polimerização radicalar tem estado sempre muito longe de ser um sistema "vivo"

verdadeiro. Por isso, era impossível preparar polímeros com baixa dispersidade, obter polímeros com aumento linear de peso molecular em função da conversão, e converter quantitativamente os iniciadores para cadeias em crescimento.¹⁷

Borsig foi o precursor da polimerização radicalar controlada. Ele utilizou os derivados de tetra-ariletano lineares e cíclicos para iniciar a polimerização de metacrilato de metila (MMA) e estireno (S), e observou um aumento constante de pesos moleculares com a conversão, e também a primeira formação de copolímeros em bloco. Porém, a eficiência de iniciação era baixa, a dispersidade relativamente alta (se medida), e o peso molecular não evoluía linearmente com a conversão. Este desvio das características da polimerização "viva" era uma contínua, mas lenta, iniciação pelos radicais orgânicos volumosos. Outros estudos foram realizados nesta área, como por exemplo, a fotopolimerização de MMA na presença de ácido fosfórico, realizado por Kabanov.¹⁷

Mikulasova,³⁸ obteve polímeros, embora com altos pesos moleculares, realizando polimerização em emulsão, um sistema chamado "living-like". Estes estudos foram realizados primeiramente por Bianchi, que empregou o conceito de irradiação intermitente e compartimentalização para reduzir as taxas de terminação.¹⁷ Estes conceitos de reações heterogêneas foram ampliados para sistemas modernos de CRP em miniemulsão.³⁹

Nesta mesma época, ainda nos anos 1970, Lee e Minoura⁴⁰ utilizaram acetado de cromo (II) para a polimerização de MMA iniciado por BPO (peróxido de benzila) e o resultado foi o aumento do peso molecular com a conversão. Isto foi atribuído à propagação através dos radicais coordenados ao cromo, visto que estes não poderiam terminar as cadeias crescentes. A formação de espécies organometálicas reversíveis foi utilizada também por Wayland na CRP de monômeros acrilatos.³⁰

O primeiro modelo para descrever a polimerização radicalar de MMA na presença de fenilazotrifetilmetano e ditiocarbamato de benzila foi proposto por Otsu. Como em sistemas anteriores, a eficiência da iniciação foi baixa, a dispersidade foi alta e o peso molecular não evoluiu de forma linear com a conversão. O modelo proposto foi semelhante às CRPs modernas, pois ocorre formação de radicais a partir de espécies dormentes e também a propagação de radicais livres estando os ditiocarbamatos iniciando, transferindo e terminando as cadeias do polímero.¹⁷ Esse modelo não levou em conta terminação radical, porque o conceito de efeito radical

persistente, que será descrito a seguir, ainda não tinha sido desenvolvido. Estes sistemas, em comparação com CRPs atualmente utilizadas, têm vários inconvenientes:

◇ Os contra radicais $\bullet\text{S}-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_2$ não eram verdadeiramente radicais persistentes e foram lentamente iniciando novas cadeias. Otsu reconheceu que o próprio ditiuram (classe de dissulfetos orgânicos) foi usado como iniciador. A mesma situação ocorre com radicais tritila, que podem iniciar lentamente a polimerização de MMA.¹⁷

◇ Ditiocarbamatos benzílicos foram utilizados muitas vezes como iniciadores para as polimerizações de MMA, porém, derivados benzílicos são iniciadores ineficientes para polimerizações de MMA.¹⁷

◇ A transferência degradativa ocorreu em alguns sistemas,⁴¹ e a transferência degenerativa era lenta, como ficou comprovado, mais tarde, pelo método RAFT.⁴²

◇ A ativação necessitava de irradiação pela luz ultravioleta (UV), pois a ativação térmica era relativamente ineficiente.¹⁷

◇ A decomposição dos radicais ditiocarbamatos levava a irreversíveis e indesejadas reações de terminação.⁴³

Para aumentar o tempo de vida das cadeias propagantes e tornar as polimerizações radiculares realmente controladas/vivas é necessário estabelecer um equilíbrio dinâmico entre a baixa concentração das cadeias propagantes ativas e uma predominante quantidade de cadeias dormentes, que são incapazes de propagar ou terminar. A baixa concentração de cadeias propagantes ativas é necessária para evitar a terminação radical-radical que levaria ao término prematuro das polimerizações, característica de uma polimerização radicalar convencional.⁴⁴

Este equilíbrio pode ser alcançado de duas formas.⁴⁵ Uma abordagem emprega a desativação reversível da propagação de radicais para formar espécies dormentes que podem ser reativadas de forma intermitente, quer na presença de um catalisador, tal como na polimerização radical por transferência de átomo, ATRP,³ quer espontaneamente, como na polimerização mediada por radical estável, SRMP (com radicais aminoxil ou espécies organometálicas).⁴⁶ A cinética da SRMP e ATRP obedecem, geralmente, um efeito denominado de radical persistente (PRE, do inglês *Persistent radical effect*).⁴⁴

A segunda abordagem emprega transferência degenerativa entre radicais de propagação e espécies dormentes. Exemplos típicos de polimerização radicalar com transferência degenerativa, DTRP (do inglês *degenerative-transfer radical polymerization*), incluem polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia *via* adição-fragmentação (RAFT) ou polimerização radicalar com transferência iodo (RITP).⁴⁷ Geralmente, para DTRP, uma fonte externa de radicais é necessária, mas espécies dormentes podem também ser ativadas por catalisador, sem geração de novas cadeias.⁴⁸ A cinética da RAFT é semelhante àquela das FRP convencionais (por exemplo, quando o M_w alvo, na CRP, é relativamente baixo), mas podem, por vezes, depender da natureza dos radicais e iniciadores/agentes de transferência e podem ser acompanhados por retardação.³

Estes avanços sobre vários sistemas de CRP permitem a síntese de novos (co)polímeros bem definidos e com topologias precisamente controladas incluindo, por exemplo, blocos,⁴⁹ copolímeros estrelas,⁵⁰ polímeros funcionais com sítios específicos⁵¹ e copolímeros enxertados com controle da densidade e distribuição do enxerto,⁵⁰ que são sintetizados não somente com alta quimio-, régio- e estereoseletividade, mas também com controle supramolecular que levam a uma auto-organização em novas morfologias nano-estruturadas.⁴⁹ Além disso, materiais inorgânicos e produtos naturais podem ser combinados com polímeros sintéticos para formar nanocompostos, compostos híbridos e biocompostos.⁵²⁻⁵⁵ Também, processos têm sido desenvolvidos em meio aquoso homogêneo⁵⁶ e bifásico,^{1,57-59} e pela polimerização direta de ácidos, bases e monômeros iônicos, para obter homopolímeros⁶⁰ e copolímeros em bloco.^{61,62}

Igualmente, na área industrial/comercial, o grande número de patentes requeridas envolvendo os (co)polímeros obtidos pelos métodos de CRP revelam a grande importância e abrangência desta classe de reações de polimerização. Entre estes produtos encontram-se os emulsificantes macromoleculares, dispersantes, elastômeros termoplásticos, modificadores de superfície, biomateriais, encapsulantes de ingredientes ativos, cosméticos, detergentes, adesivos, selantes, tintas, eletrônicos, entre outros.²⁹

Isto se deve ao fato de que a CRP tem capacidade de se adaptar a diferentes sistemas de polimerização e pela tolerância aos grupos funcionais presentes em alguns monômeros,¹⁶ tornando a CRP uma ferramenta moderna na obtenção de novos materiais, que se difere de outros processos de polimerização, como por

exemplo, as polimerizações iônicas, pelo fato de poder ser realizada em água,¹ líquidos iônicos⁶³ e CO₂ supercrítico.⁶⁴ Já a organização e fixação das morfologias resultantes dependem das condições de processamento, tensões mecânicas, história térmica do solvente utilizado e das condições de sua remoção. O controle destes parâmetros melhora o controle morfológico e permite a formação de estruturas regulares em larga escala.⁴⁹

2.1.2.1 Princípios básicos de CRP (LRP)

São três os princípios básicos da CRP:

1. A iniciação deve ser concluída em conversões baixas dos monômeros. Ou seja, todas as cadeias devem começar a crescer nos primeiros instantes da reação.
2. Um M_w relativamente baixo (grau de polimerização, $D_p < 1000$) deve ser desejado para evitar os efeitos de transferência para solvente ou monômero. Para isto é necessária uma elevada concentração das cadeias em crescimento, a qual é determinada pela concentração do iniciador (cerca de 10^{-2} M nas reações sem solvente).
3. A concentração de radicais de propagação deveria ser suficientemente baixa ($[P^0] < 10^{-7}$ M) para permitir o crescimento e para atingir um alto M_w , antes da possível terminação.

A grande diferença entre a concentração de cadeias em crescimento e os radicais de propagação (10^{-2} M \gg 10^{-7} M), pode ser possível pelas reações de troca intermitente entre a elevada concentração de cadeias no estado dormente e quantidades mínimas (< ppm) dos radicais de propagação livres. Estas reações de troca são a essência de todos os sistemas LRP e podem ocorrer de quatro (04) maneiras diferentes, descritas a seguir. Outra característica das LRP presentes nas NMP e ATRP é o PRE.¹⁷

O PRE é um fenômeno que se observa em alguns sistemas radicalares, e leva à formação de um produto altamente favorecido em relação a outros devido a uma das espécies radicalares ser particularmente estável. Esta, por sua vez, existe em concentrações cada vez maiores à medida que a reação avança, enquanto o

outro radical é transitório, e reage rapidamente consigo mesmo, em processo de terminação ou com o radical persistente para formar o produto desejado.⁴⁴

À medida que o tempo passa, uma maior concentração do radical persistente está presente e acopla reversivelmente consigo mesmo, o que significa que qualquer um dos radicais transientes ainda presentes tendem a acoplar com o radical persistente e não com outro radical transiente, mesmo este sendo menos estável, devido a uma maior disponibilidade do primeiro. Isto leva a uma maior proporção de acoplamento cruzado do que o auto-acoplamento dos radicais livres.⁴⁴

2.1.2.2 Classificação da CRP pela diferença do mecanismo de propagação

É possível classificar os sistemas CRP em várias categorias, dependendo da natureza dos processos químicos associados à troca entre cadeias ativas/dormentes, e da estrutura das espécies dormentes. A troca entre os radicais crescentes e as espécies dormentes é talvez a característica mais importante de todos os sistemas CRP e uma classificação baseada no mecanismo pode ser a mais apropriada, pois permite correlação adequada das taxas de polimerização, dos pesos moleculares e das dispersidades dos polímeros obtidos com a concentração dos reagentes envolvidos. A seguir, Figura 7, serão apresentados os mecanismos e uma breve descrição dos mesmos.

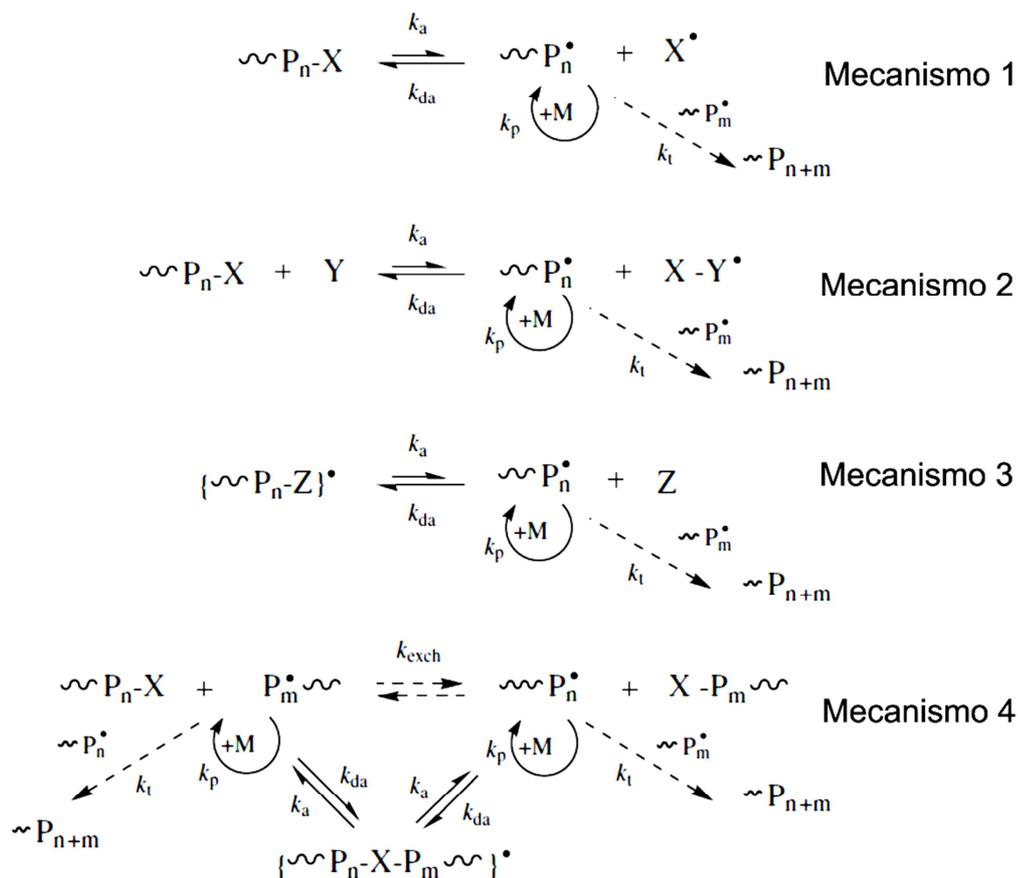


Figura 7 – Mecanismos para classificação das CRPs. Figura adaptada de Matyjaszewski, K.¹⁷

k_a é a constante de ativação,
 k_{da} é a constante de desativação,
 k_p é a constante de propagação,

P_n^\bullet é a espécie ativa,
 M é o monômero,
 k_t é a constante de terminação.

Mecanismo 1 (NMP): é melhor exemplificado pela polimerização mediada por nitróxido na presença de TEMPO,⁶⁵ nitróxidos acíclicos volumosos,⁶⁶ radicais triazolinila,⁶⁷ radicais organoboronoxila,⁶⁸ ligações fotolábeis C—S⁶⁹ e espécies organometálicas.³⁰

A era moderna da CRP foi iniciada por Georges⁶⁵ com a polimerização SFRP, mais conhecida por NMP, de estireno na presença de peróxido de benzoíla mediada por TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-N-oxi). No entanto, as NMPs somente ocorriam em altas temperaturas, devido à necessidade da clivagem da ligação do carbono terminal no TEMPO. Além disso, os tempos muito longos de reação e a limitação dos monômeros a serem utilizados (estireno e acrilatos) dificultavam a utilização deste promissor, barato e comercialmente disponível radical estável.²⁹

Houve várias tentativas para expandir a faixa de monômeros usando nitróxidos diferente do TEMPO, entre os quais a utilização de alcoxiâminas puras,⁷⁰ utilização de TEMPO com anéis de 5 membros,⁷¹ nitronil nitróxidos e derivados fosfonatos de TEMPO.¹⁷ Mas resultados significativos somente foram atingidos quando nitróxidos com um átomo de H no C α foram utilizados.⁶⁶

No intuito de reduzir as temperaturas de reação sem diminuir a eficiência e a velocidade da polimerização, técnicas utilizando outros radicais estáveis foram desenvolvidas,²⁹ incluindo radicais triazolínil,⁶⁷ boratos,⁶⁸ derivados de trítill e benzidril¹ e espécies organometálicas como as porfirinas de Cu (II),³⁰ que embora bem sucedidos para muitos monômeros, não são tão universais quanto os nitróxidos.¹⁷

Trabalhos de compilação de diferentes estratégias para polimerização NMP *in situ* a partir de nitronas, compostos nitrosos e misturas NO/NO₂ foram publicados.⁷² Outro grande progresso foi a descoberta e desenvolvimento de nitróxidos α -híbrido e alcoxiâminas relacionadas.⁶⁶ Estes nitróxidos alcançam velocidades de polimerização muito mais rápidas do que as NMPs baseadas em TEMPO, mantendo um bom controle das características macromoleculares dos polímeros obtidos, pois apresentam um bom equilíbrio entre impedimento estérico e estabilidade e possuem temperatura de clivagem de aproximadamente 75 °C o que os torna viáveis dentro de uma perspectiva industrial.²⁹

Mecanismo 2 (ATRP): a partir de sua descoberta em 1995, a ATRP foi rapidamente desenvolvida como uma ferramenta fantástica para construção de arquiteturas complexas de polímeros com alto grau de precisão. A ATRP é um processo baseado na clivagem reversível catalisada da ligação covalente nas espécies dormentes por meio de um processo redox. Uma vez que a etapa chave no controle da polimerização é a transferência de átomo (ou grupo) entre as cadeias em crescimento e o catalisador, este processo foi denominado de polimerização radical de transferência de átomo (ATRP).^{31,73,74}

Muitos complexos inorgânicos de Ru,^{75,76} Cu,^{77,78} Fe,^{79,80} Ni^{81,82} e outros metais de transição^{83,84} podem ser utilizados como catalisadores para a polimerização por ATRP de vários monômeros, entre eles, estireno, (meta)acrilatos, acrilonitrilas, (meta)acrilamidas, ácidos metacrílicos e alguns monômeros solúveis em meio aquoso, como 4-vinilpiridina⁸⁵⁻⁸⁷ e metacrilato de sódio.⁸⁸ A ATRP pode ser

realizada em solvente orgânico, em bulk, em sistemas aquosos heterogêneos¹ e em mistura de solventes.⁸⁹ Porém, na maioria dos casos a polimerização não é possível em água devido a reações secundárias.⁹⁰

A principal limitação da ATRP era o emprego de quantidades relativamente altas de complexos de metais de transição que tinham que ser removidas do polímero final.⁹¹ Os complexos modificam drasticamente as propriedades dos polímeros, conferindo, por exemplo, cor intensa e toxicidade. Na busca pela diminuição da quantidade de catalisadores utilizados na obtenção de polímeros por ATRP, Matyjaszewski e Jakubowski⁹² relataram uma variação da ATRP chamada ARGET (transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados), na qual o catalisador é continuamente regenerado pelo agente redutor não tóxico, como ácido ascórbico. Na mesma linha, eles relataram outra variação chamada ICAR (regeneração contínua do ativador pelo iniciador), na qual os iniciadores radicalares são usados com a mesma finalidade. Ambas as variações reduzem a concentração de catalisador de cobre necessária para quantidades entre 10-50 ppm.

Outros trabalhos que possibilitaram a redução de catalisador empregado foram o desenvolvimento do catalisador CuBr/N,N,N',N'-tetraquis(2-piridilmetil)-etilenediamina, que controla a ATRP em concentrações muito baixas, entre 6-8 ppm em relação ao polímero,⁹³ e o trabalho desenvolvido por Percec e colaboradores⁹⁴ que tem convertido ATRP em um processo mais interessante do ponto de vista industrial. Eles desenvolveram um sistema chamado SET-LRP (polimerização radicalar viva por transferência de um único elétron), onde o cobre elementar Cu⁽⁰⁾ ativa a polimerização e é convertido a Cu^(I) que é intermediário no processo.

Mecanismo 3: ainda não é tão bem sucedido quanto os sistemas nos casos 1 e 2. Este processo envolve a formação de um radical persistente (RP, do inglês *persistent radical*) reversível através da reação dos radicais crescentes com uma espécie contendo um número par de elétrons. Aqui, o papel de um radical reversível armadilha pode ser desempenhado por fosfitos, alguns alcenos reativos, mas não polarizáveis, tais como tetratiofulvalenos ou estibeno, e também compostos de metal com um número par de elétrons.⁹⁵ Parece que alguns sistemas de transferência de cadeia por fragmentação-adição reversível (RAFT) podem também se comportar de modo semelhante, especialmente quando uma forte diminuição da velocidade de polimerização é observada.¹⁷

Mecanismo 4 (RAFT): baseia-se em um processo de troca entre os radicais crescentes, presente em concentrações muito baixas, e espécies dormentes, presentes em concentrações muito mais altas (de três ou quatro ordens de magnitude). Este processo de transferência degenerativa pode empregar iodetos de alquila,⁹⁶ ésteres metacrilato insaturados,⁹⁷ xantatos,⁹⁸ e ditioésteres.³² Os últimos três processos ocorrem através da adição-fragmentação com redundantes ou degenerativos “loops” que força os radicais na direção desejada.

As taxas (velocidades) de polimerização nos casos 1-3, Tabela 1, dependem da constante de velocidade de propagação de radicais livres, k_p , da constante de equilíbrio, $K_{eq} = k_a/k_{da}$; sobre a concentração de iniciador $[I]_0$, e inversamente da concentração dos radicais armadilha ($[X^\bullet]$, $[XY^\bullet]$ ou $[Z]$). No caso 2, a velocidade aumenta com a concentração do ativador, $[Y]$. Para transferência degenerativa, a lei de velocidade deve ser semelhante à utilizada para o processo radical convencional, mas algum retardamento pode também ser observado.

Tabela 1 – Leis das cinéticas e dependência do grau de polimerização e da dispersidade em conversões por CRP. Tabela adaptada de Matyjaszewski, K.¹⁷

N	Exemplo	Lei da Velocidade	Dp _n	Dispersidade (M_w/M_n)
1	NMP/TEMPO	$R_p = k_p K_{eq} [I]_0 / [X^\bullet]$	$Dp_n = \Delta[M] / [I]_0$	$M_w/M_n = 1 + (2/p-1)(k_p [I]_0) / k_{da} [X^\bullet]$
2	ATRP	$R_p = k_p K_{eq} [I]_0 [Y] / [XY^\bullet]$	$Dp_n = \Delta[M] / [I]_0$	$M_w/M_n = 1 + (2/p-1)(k_p [I]_0) / k_{da} [XY^\bullet]$
3	?	$R_p = k_p K_{eq} [I]_0 / [Z]$	$Dp_n = \Delta[M] / [I]_0$	$M_w/M_n = 1 + (2/p-1)(k_p [I]_0) / k_{da} [Z]$
4	DT ^a /RAFT	$R_p = k_p f k_d (k_t)^{-1/2} ([I]_0)^{1/2}$	$Dp_n = \Delta[M] / ([TA]_0 + \Delta [I])$	$M_w/M_n = 1 + (2/p-1)(k_p / k_{troca})$

^a Transferência degenerativa

O grau de polimerização (Dp, do inglês *degree polymerization*) aumenta linearmente com a conversão e depende inversamente da concentração do iniciador, prevendo uma iniciação rápida. O Dp pode ser maior do que o previsto se os radicais primários terminarem prematuramente, antes da adição ao monômero, resultando em menor eficiência do iniciador. Na transferência degenerativa, o número de cadeias é a soma do agente de transferência utilizado e do iniciador consumido.¹⁷

A dispersidade, M_w/M_n (D), decresce com a conversão e o tamanho das cadeias, significando que depende inversamente da concentração do iniciador. A

dispersidade depende também da razão das taxas de propagação e desativação. No entanto, no caso de 4, a troca (desativação) continua através da reação com o agente de transferência, o que também define o comprimento da cadeia. Portanto, neste sistema único a dispersidade não deve depender do comprimento da cadeia, desde que, a proporção de iniciador adicionado seja pequena em comparação com a do agente de transferência.²⁷

Se as constantes de equilíbrio são muito baixas e/ou as concentrações dos reagentes são suficientemente baixas, então, a velocidade global pode ser definida pela velocidade do processo térmico e resultar em aparentes ordens de reação zero, em relação aos reagentes envolvidos. Além disso, quando o radical persistente é formado espontaneamente, os desvios em relação às reações de primeira ordem com respeito ao iniciador, ao monômero e ao catalisador, podem ser observadas.¹⁷

2.1.2.3 Características das polimerizações controladas/"vivas"

Idealmente, sistemas de polimerização controlada levam a polímeros com grau de polimerização predeterminados pela razão da concentração do monômero consumido em relação ao iniciador introduzido ($Dp_n = \Delta[M]/[I]_0$), com dispersidade obedecendo a distribuição de Poisson ($Dp_w/Dp_n \approx 1 + 1/Dp_n$) e com completa funcionalização terminal. Experimentalmente, o melhor caminho para avaliar cada sistema é acompanhar a cinética de polimerização e a evolução da massa molar, da dispersidade e do grau de funcionalização dos grupos terminais em função da conversão. As Figura 8 e Figura 9 mostram o comportamento típico e o desvio em relação aos sistemas controlados.

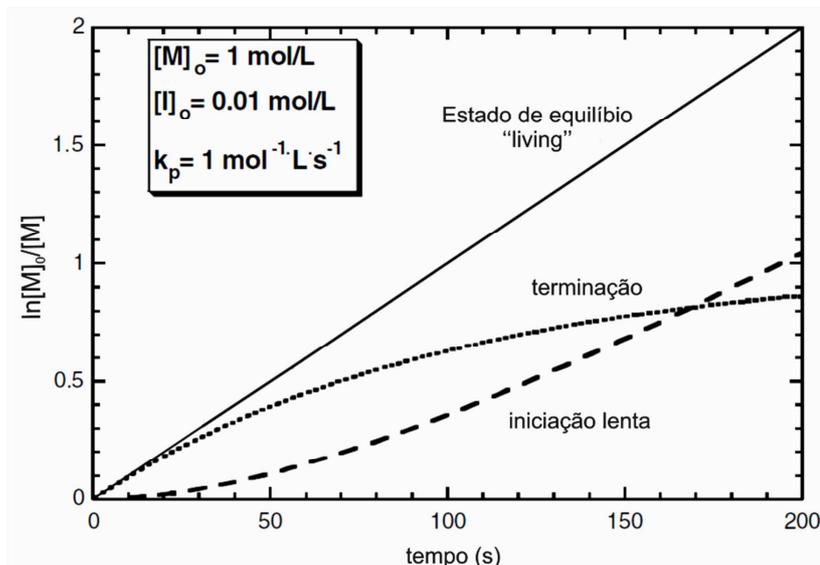


Figura 8 – Efeito da lenta iniciação e da terminação unimolecular na cinética de polimerização para taxas de iniciação e terminação 100 vezes mais lentas que a taxa de propagação. Figura adaptada de Matyjaszewski, K.¹⁷

Os sistemas de CRP bem controlados deveriam apresentar gráficos de cinética lineares em coordenadas semilogarítmicas ($\ln[M]_0/[M]$) x tempo, Figura 8, se a reação for de primeira ordem em relação à concentração do monômero. A evolução linear de M_w com a conversão também deve ser observada. Se o M_w for mais baixo do que o previsto pela razão $\Delta[M]_0/[I]$, Figura 9, trata-se de uma demonstração da ocorrência de transferência (para monômero ou solvente, por exemplo), enquanto que se M_w for maior do que o previsto pela razão $\Delta[M]/[I]_0$ pode indicar que ocorreu iniciação ineficiente ou acoplamento das cadeias. Já a dispersidade (M_w/M_n) deve diminuir com a conversão para sistemas com iniciação e troca lenta, porém, as funcionalidades terminais não são afetadas pela troca ou pela iniciação lenta. Contudo, a dispersidade aumenta com a conversão e as funcionalidades terminais são reduzidas quando a contribuição das reações de quebra de cadeia torna-se significativas.

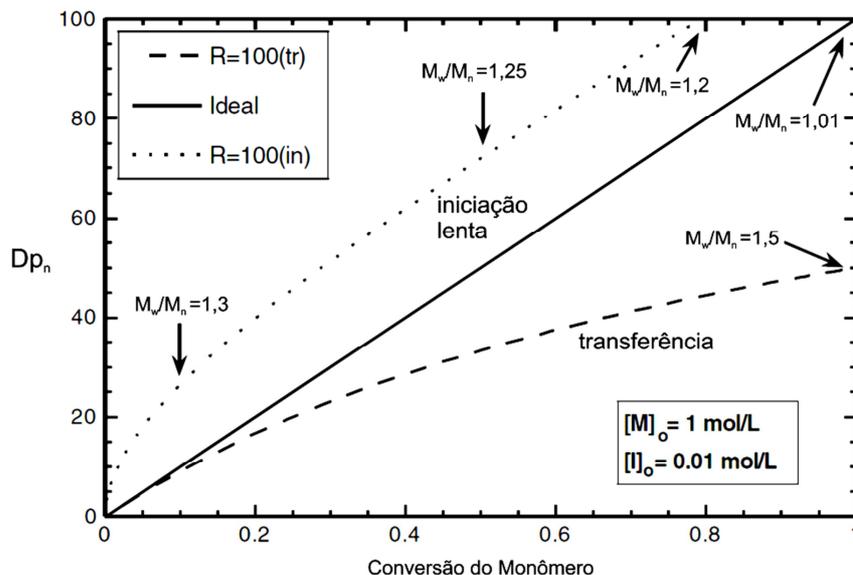


Figura 9 – Efeito da lenta iniciação e da terminação unimolecular na cinética (taxas de iniciação e terminação 100 vezes mais lentas que a taxa de propagação). Figura adaptada de Matyjaszewski, K.¹⁷

A polimerização radicalar controlada ou viva deve ser realizada com uma concentração muito baixa de radicais crescentes para reduzir as reações de terminação, mas também com uma concentração suficientemente alta de cadeias crescentes para reduzir as reações de transferência. Estes problemas foram inicialmente enfrentados em vários outros sistemas de polimerização como os catiônicos, aniônicos ou polimerizações de abertura de anel. O controle foi significativamente melhorado quando a troca entre as espécies ativas e vários tipos de espécies inativas (dormentes) foi introduzida, como por exemplo, os agentes de transferência de cadeia (CTA, do inglês *chain transfer agent*) utilizado nas polimerizações RAFT.¹⁷

Muitos dos sistemas de iniciação empregados foram bicomponentes e espécies ativas geradas somente após a mistura. A velocidade de iniciação foi rápida e comparável a da propagação. Este tipo de abordagem tem sido usado em polimerizações catiônicas de abertura de anel,⁹⁹ polimerização de metacrilatos por transferência de grupos (aniônico),²⁵ polimerização carbocatiônica de isobuteno, estireno¹⁷ e éteres vinílicos¹⁰⁰ e polimerização aniônica de estireno.¹⁰¹

Três enfoques têm sido usados para controlar os sistemas radicalares:

1. As espécies covalentes foram reversivelmente ionizadas espontaneamente ou na presença de um catalisador.
2. Espécies iônicas foram reversivelmente capturadas pela espécie neutra para formar um produto iônico não reativo.
3. Centros iônicos ativos participam em um processo de transferência degenerativa para trocar com a espécie dormente em um processo bimolecular reversível.

O primeiro inclui a NMP, ATRP,³¹ e iniferters fotoláteis.⁶⁹ O segundo enfoque é menos comum e pode incluir algumas espécies organometálicas como Cr^(II) ou derivados de Al, bem como alcenos não polimerizáveis, como estilbenos ou tetratrafalvalenas.³⁰ O último enfoque pode ser melhor exemplificado pela transferência degenerativa com iodetos de alquila, ou diferentes químicas de adição-fragmentação, via RAFT ou por macromônômeros metacrilatos.^{17,32,96,97}

Estes sistemas podem levar a polímeros bem definidos usando radicais livres intermediários e podem reduzir a proporção de cadeias irreversivelmente terminadas para valores inferiores a 5% e assegurar uma iniciação quantitativa. A troca entre as espécies ativas e dormentes, na CRP, permite baixo, mas simultâneo, crescimento das cadeias mantendo a concentração do radical baixa o suficiente para minimizar a terminação. Esta troca também possibilita a iniciação quantitativa necessária para construir polímeros com arquiteturas e funcionalidades especiais, atualmente possíveis em polimerizações controladas.¹⁷

2.1.3 Similaridades e diferenças entre FRP e CRP¹⁵

CRP e FRP acontecem através do mesmo mecanismo radicalar, exibem semelhante quimio-, regio- e estereo-seletividade, e podem polimerizar monômeros semelhantes. No entanto, existem várias diferenças importantes entre CRP e FRP que estão resumidas abaixo:

1. O tempo de vida das cadeias em crescimento passa de ~1 s em FRP para mais de 1 h na CRP através da participação de espécies dormentes e intermitente ativação reversível.

2. A Iniciação é lenta e o iniciador dos radicais livres muitas vezes não é consumido no final de uma FRP convencional. Na maioria dos sistemas de CRP, a iniciação é muito rápida e o crescimento quase instantâneo de todas as cadeias pode ser alcançado, o que, em última análise, permite controle sobre arquitetura das cadeias.

3. Quase todas as cadeias são mortas em FRP, enquanto que em CRP a proporção de cadeias mortas é geralmente <10% (geralmente não detectadas por técnicas de cromatografia de permeação em gel convencionais).

4. Na CRP, as polimerizações muitas vezes são mais lentas do que em FRP. No entanto, as taxas (velocidades) podem ser comparáveis em certos casos (por exemplo, quando o Mw alvo, na CRP, é relativamente baixo).

5. A concentração do radical no equilíbrio é estabelecida, em FRP, com taxas semelhantes a iniciação e terminação, enquanto que em sistemas com base em CRP a concentração radicalar estável é alcançada através do equilíbrio das taxas de ativação e desativação.

6. Em FRP, a terminação ocorre geralmente entre cadeias longas e constantemente gera novas cadeias. Em sistemas CRP baseado na PRE (efeito do radical persistente), todas as cadeias são curtas nas fases iniciais da reação e tornam-se progressivamente mais longas, assim, a taxa de terminação diminui significativamente com o tempo. Em processos com DT (transferência degenerativa), novas cadeias estão constantemente sendo geradas por uma pequena quantidade de iniciador convencional, e portanto, a terminação é mais provável ao longo da reação.

2.2 Polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia *via* adição-fragmentação (RAFT)

Os processos de fragmentação-adição radicalares são explorados na química orgânica sintética desde os anos 1970.¹⁰² No entanto, a técnica era irreversível, de modo que os reagentes de transferência não podiam ser utilizados para controlar a polimerização por radicais. Os primeiros relatos do uso de agentes de transferência de fragmentação-adição em polimerizações surgiram no final dos anos 1980¹⁰³⁻¹⁰⁵ e

polimerizações deste tipo ou, que demonstravam características da polimerização RAFT, foram relatadas em 1995.¹⁰⁶

A polimerização RAFT que foi desenvolvida no *Common-Wealth Scientific and Industrial Research Organization* (CSIRO) em Melbourne, Austrália, em 1998,³² tem continuamente aumentado a sua popularidade¹⁰⁷ devido ao fato de ser um dos métodos mais versáteis de polimerização radicalar controlada, porque é tolerante a uma grande variedade de monômeros funcionalizados ou não e pode ser realizada em diferentes solventes e temperaturas.¹⁰⁸

Na mesma época, na França, um grupo de pesquisa patenteou um processo denominado *design macromolecular por intertroca de xantatos (MADIX)*, que utiliza xantatos como agentes de controle, mas ocorre com um mecanismo idêntico ao processo RAFT e, fundamentalmente diferente, conceitualmente, das técnicas de polimerizações como NMP e ATRP, pois a RAFT/MADIX utiliza um processo de transferência de cadeia degenerativo e não depende do efeito do radical persistente (PRE) para ocorrer.¹⁰⁷ O mecanismo através do qual a polimerização RAFT ocorre será mostrado, separadamente, em uma seção subsequente.

As polimerizações RAFT, idealmente, nos fornecem os pesos moleculares que são predeterminados pela concentração dos reagentes e pela conversão¹³ Utilizando-se a polimerização RAFT pode-se realizar, com sucesso, polimerizações em meio homogêneo¹⁰⁹ e heterogêneo (emulsão, miniemulsão, suspensão) e obter polímeros e/ou copolímeros, com alto grau de pureza, altas conversões e baixa dispersidade.^{110,111} O mais importante é que os polímeros obtidos por RAFT podem ser reativados para a extensão da cadeia polimérica ou serem usados como precursores para produzir blocos, estrelas, estruturas hiper-ramificadas e arquiteturas mais complexas^{13,112} alcançando taxas de polimerizações suficientemente boas para tornar a RAFT atraente do ponto de vista comercial.¹¹⁰ Na Figura 1 já foi apresentado o aumento no número de trabalhos utilizando a polimerização RAFT como base para a obtenção de novos polímeros, que podem ter diferentes estruturas e constituições, sendo algumas destas apresentadas na Figura 10.¹¹³

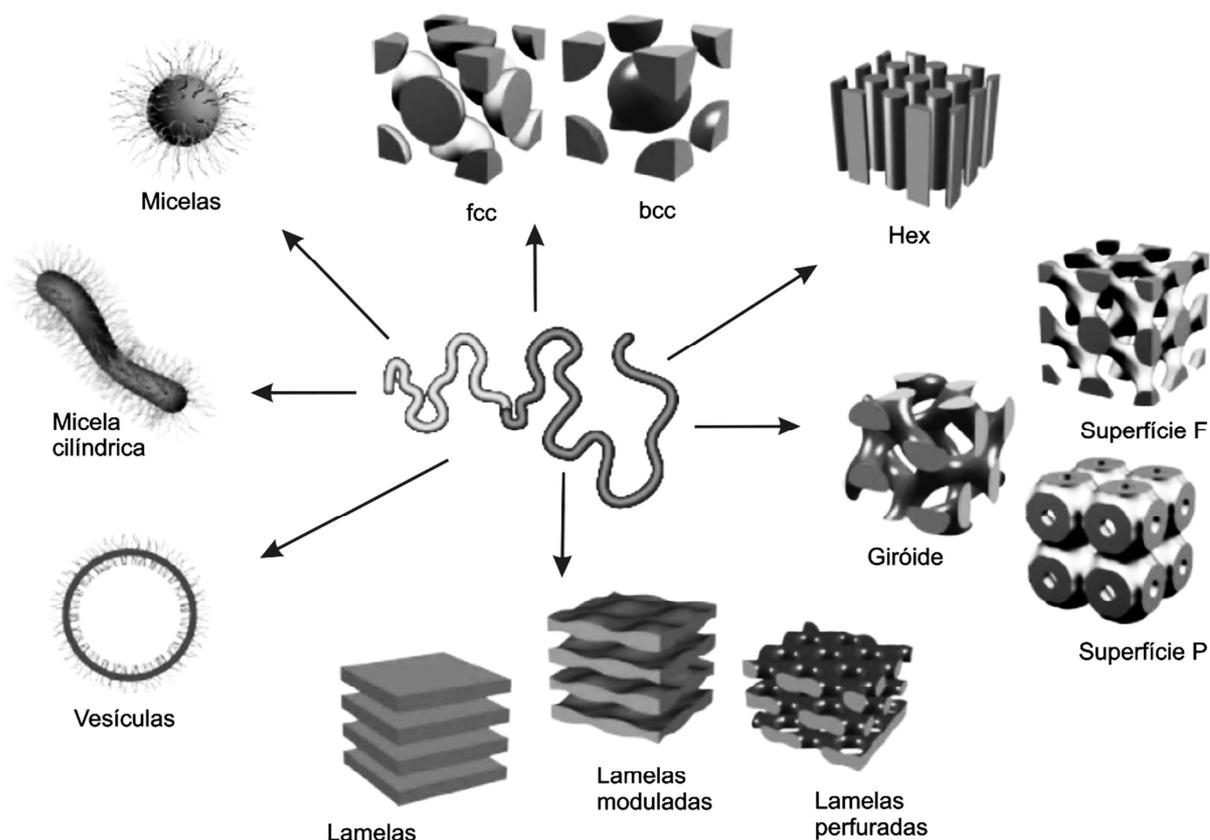


Figura 10 – Representação esquemática das estruturas auto-organizadas mais comuns em solução (à esquerda) e em fase "bulk" (à direita). Esquema anteriormente proposto por Förster¹¹⁴ e Anderson.¹¹⁵

2.2.1 Mecanismos da RAFT

Ao propor o mecanismo RAFT vários esquemas alternativos em que o composto de estrutura genérica (1) pode fornecer características "living" foram considerados. Estes mecanismos incluem: adição-fragmentação reversível, Figura 11, transferência reversível de cadeia por substituição homolítica, Figura 12, o acoplamento reversível, Figura 13, e o mecanismo de polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação (RAFT), Figura 14.¹¹⁶

Existem alguns precedentes históricos para o processo de adição fragmentação reversível, Figura 11, em que certos etilenos 1,1-disubstituídos, que são lentos para propagar, podem atuar como agentes de desativação.¹¹⁷ Nestes casos, o substituinte **Z** e **A-R** ativam a dupla ligação para a adição radicalar e

forneem estabilidade para o radical aduto (**2**) e **R** é um grupo de saída homolítico ruim. A cinética de polimerização na presença de reagentes que fornecem desativação pelo mecanismo de adição fragmentação reversível deveria ser similar às polimerizações mediadas por nitróxidos (NMP) e outros processos que fornecem desativação por acoplamento reversível. Para obter características vivas por este mecanismo é necessário que a espécie dormente seja mantida em altas concentrações. Recentemente, tem sido sugerido que o controle exercido por certas tiocetonas (**X=S**; **Z**, **A-R**=alquil ou aril) sobre polimerizações radiculares podem acontecer através de um mecanismo deste tipo.¹¹⁸⁻¹²⁰

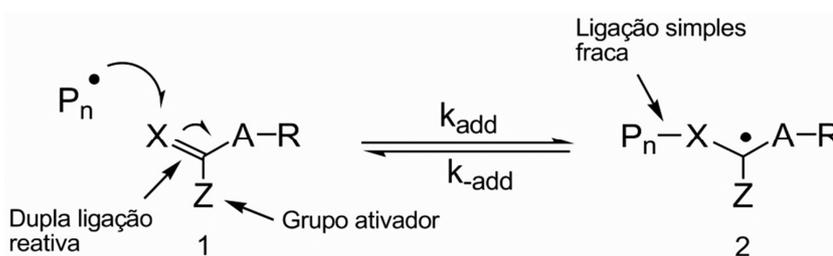


Figura 11 – Mecanismo de adição fragmentação reversível. Figura adaptada de Moad.¹¹⁶

A Figura 12 mostra um processo que envolve a transferência reversível de cadeia por substituição homolítica. Uma característica que é visível no produto deste processo em relação aos outros é que o R e o P_n^\bullet são sempre ligados ao A e nunca ao X. Entretanto, como A e X são normalmente idênticos, isto não é facilmente determinado, mas pode ser detectado pela marcação isotópica ou outra marcação de A e/ou X. Polimerizações por transferência de iodo^{96,121} e polimerizações controladas mediadas por organoselenetos, teluretos, e estibenos¹²² podem ocorrer por substituição homolítica reversível. Transferências de cadeias de disulfetos podem ocorrer por este mecanismo. Foi também proposto que este processo pode estar envolvido no controle da polimerização via NMP.¹²³

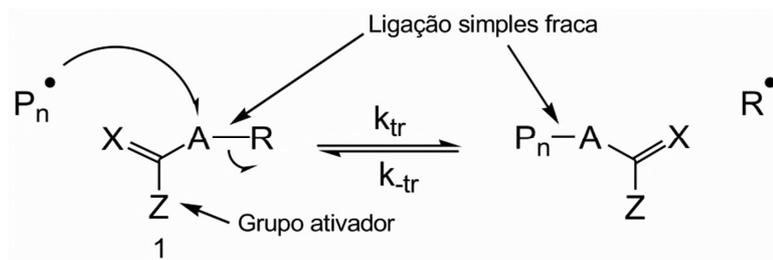


Figura 12 – Mecanismo de substituição homolítica reversível. Figura adaptada de Moad.¹¹⁶

Na Figura 13 está representado o mecanismo de dissociação-acoplamento reversível, que é considerado o principal mecanismo envolvido no controle da polimerização por ditiocarbamatos e xantatos foto-iniciadores. A maioria das espécies consideradas agentes RAFT são termicamente estáveis, nas temperaturas que são normalmente utilizadas nos processos de polimerização RAFT ($T < 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) e assim, estes mecanismos podem ser desconsiderados. Embora existam trabalhos relatando que ditiobenzoatos terciários^{123,124} e 1 *H*-pirolo-1-carboditioato cianoisopropil,¹⁰⁵ sofrem dissociação lenta a temperaturas mais baixas o processo continua sendo, na melhor das hipóteses, um caminho de menor importância nas polimerizações RAFT.

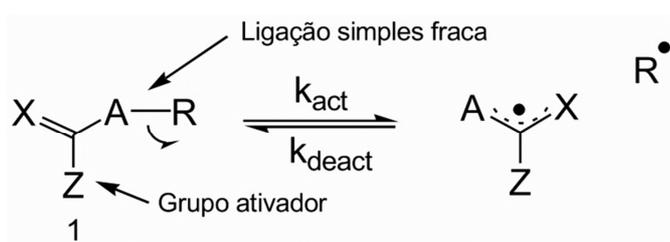


Figura 13 – Mecanismo de dissociação-acoplamento reversível. Figura adaptada de Moad.¹¹⁶

Ao mesmo tempo em que não se deve concluir que os processos descritos nas Figura 11 – Figura 13 não funcionam, uma grande variedade de evidências experimentais e teóricas afirmam que a transferência reversível de cadeia via adição

fragmentação é dominante no controle do mecanismo no processo de polimerização RAFT.¹¹⁶

2.2.2 Mecanismo da polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação

A característica chave do mecanismo da polimerização RAFT é uma sequência de equilíbrios de adição-fragmentação, como mostrado na Figura 14.¹²⁵ A polimerização inicia-se quando os radicais são gerados pela decomposição de um iniciador de radical livre do tipo peróxido^{126,127} ou azo.^{128,129} As espécies de radicais iniciadores (**I**[•]) reagem com o monômero (**M**) e, no que tem sido denominado de pré-equilíbrio – transferência reversível de cadeia; propagação – os radicais de propagação (**P**[•]_n), nas extremidades das cadeias, rapidamente atacam as ligações reativas do CTA (**3**) para formar um intermediário radicalar de carbono centralizado (**4**).

Esta espécie (**4**) pode sofrer uma fragmentação (cisão-β) que pode produzir os reagentes anteriores (**P**[•]_n e **3**), ou libertar o grupo (**R**[•]) como um fragmento radicalar e deixar a cadeia polimérica terminada pelo ditioéster (**5**). O radical (**R**[•]) liberado é livre para iniciar novas cadeias atacando monômeros e gerando um novo radical de propagação (**P**[•]_m) – esta etapa é chamada de reinicialização – ou pode atacar novamente as cadeias terminadas pelo ditioéster. Esta espécie (**5**) não deixa de ser um macro agente de transferência de cadeia (macro-CTA) e compreendem as espécies dormentes em uma reação RAFT. É importante lembrar que a forma geral e a função do aduto ditioéster dormente é a mesma que a do CTA original (**3**).

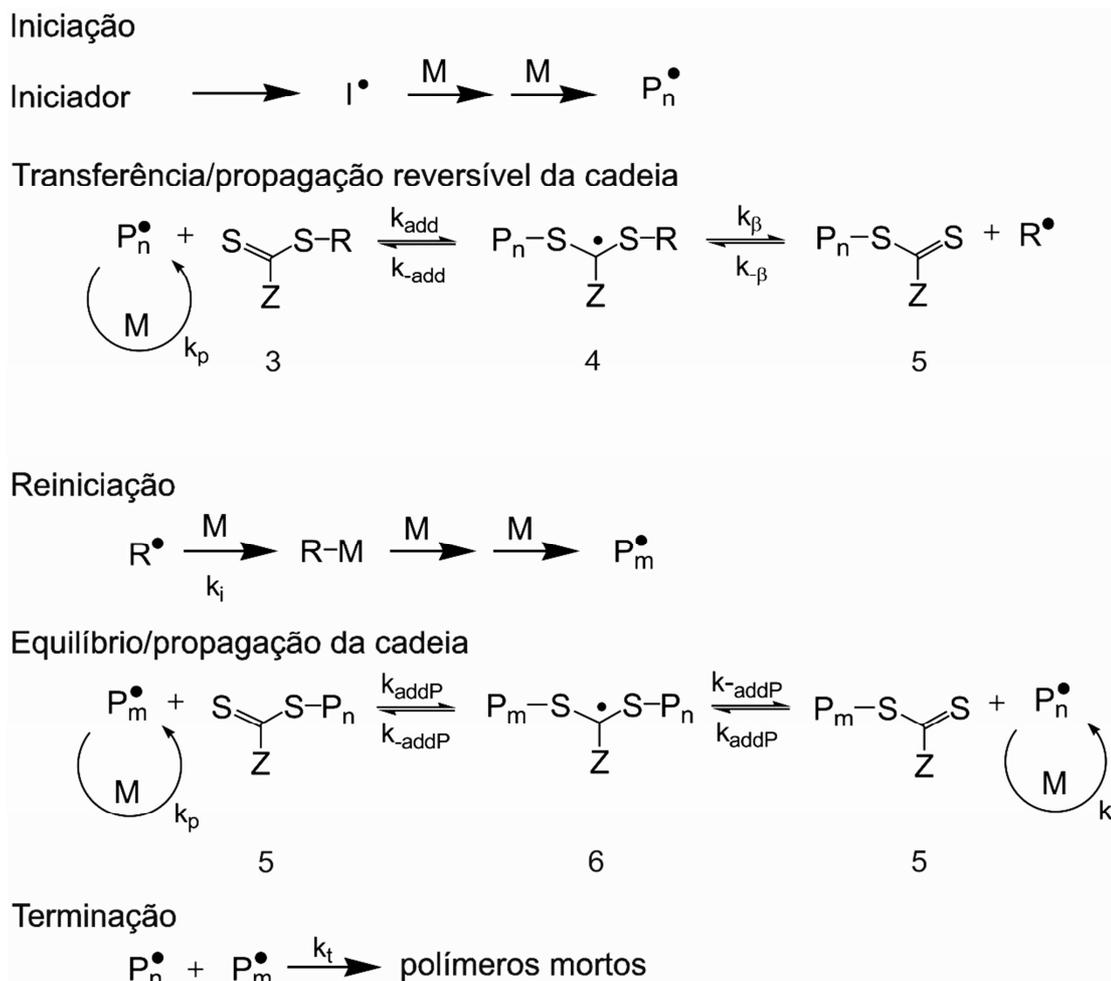


Figura 14 – Mecanismo da polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação (RAFT). Figura adaptada de Moad, G.¹²⁵

M é o monômero,

P_n^\bullet e P_m^\bullet são as espécies ativas, radicais de propagação,

$k_{\text{-add}}$ é a constante de fragmentação em direção aos reagentes,

R^\bullet é o radical formado pelo grupo R,

k_{β} é a constante de fragmentação (cisão β),

k_{addP} é a constante de adição,

k_t é a constante de terminação.

I^\bullet é o radical iniciador

k_p é a constante de propagação,

k_{add} é a constante de adição,

k_i é a constante de reiniciação,

k_{β} é a constante de adição

$k_{\text{-addP}}$ é a constante de fragmentação,

O pré-equilíbrio continua até que todo o iniciador seja consumido e todos os grupos **R** são liberados como radicais (R^\bullet) para iniciar mais cadeias. Neste ponto, o que é considerado o equilíbrio principal começa e é regido pelo mesmo mecanismo de ataque radicalar, do radical de propagação (P_m^\bullet), sobre a ligação C=S do macro-CTA (**5**) seguido de fragmentação (cisão- β) do radical intermediário resultante (**6**). No entanto, na fase de equilíbrio principal este processo ocorre somente entre as

radicais de propagação (P^{\bullet}_n e/ou P^{\bullet}_m) e o macro-CTA (5) resultando em uma rápida troca dos ditioéster terminais. O rápido equilíbrio entre os radicais de propagação ativos (P^{\bullet}_n e P^{\bullet}_m) e os compostos ditioéster poliméricos dormentes (3) possibilita igual probabilidade de crescimento para todas as cadeias, permitindo a obtenção de polímeros com baixa dispersidade e minimiza as reações de terminação o que torna possível a observação de características "living" nestas reações de polimerização. Quando a polimerização está completa (ou parada), a maioria das cadeias retém o grupo terminal ditioéster e podem ser isolados como materiais estáveis ou podem ser reiniciadas para formar moléculas mais complexas.^{118,127,132}

A polimerização RAFT está entre os principais processos de CRP pelo fato de poder ser aplicada a uma grande variedade de monômeros, e também porque suas reações de troca são muito rápidas, resultando em sistemas bem controlados.¹⁵ A cinética do processo RAFT difere da observada em NMP e ATRP, que ocorrem pelo mecanismo do radical persistente (PRE). A Polimerização RAFT envolve os passos elementares de uma polimerização radicalar convencional, como iniciação, propagação e terminação.^{12,130}

A iniciação pode ser definida como a série de reações que se inicia com a geração do radical primário e termina com a adição do monômero na dupla ligação carbono-carbono, para formar o radical iniciador, que posteriormente, com a adição de mais monômeros se torna o radical propagante.¹²⁷ A escolha do iniciador é um fator importante na obtenção de controle sobre a polimerização RAFT e a escolha depende do seu tempo de meia-vida na temperatura escolhida para a reação e da sua capacidade de iniciação relativa ao monômero empregado. Quanto maior o tempo de meia-vida do iniciador na temperatura desejada, maior é o tempo de duração da formação de radicais e, assim, a polimerização RAFT é mantida ativa por mais tempo. Porém, concentração do agente RAFT deve ser elevada, em relação ao iniciador utilizado, de modo a manter uma baixa concentração de radicais presentes no meio reacional.¹³¹

Classicamente, a iniciação foi considerada apenas como o primeiro passo nas reações em cadeia que constituem as polimerizações radicalares. Este ponto de vista prevaleceu até o início da década de 1970 e ainda pode ser encontrada em alguns textos atuais. Nos últimos anos a compreensão das complexidades do processo de iniciação e sua influência na estrutura e nas propriedades de polímeros passaram a serem estudadas. Essa mudança de pensamento em relação a esta

etapa da polimerização só foi possível devida ao desenvolvimento de técnicas pelas quais detalhes da iniciação e outras fases da polimerização podem ser estudadas em profundidade juntamente com a constatação de que as reações são controladas cinética e não termodinamicamente.¹²⁷

O processo de iniciação simples descrito em muitos textos padrão é a exceção e não a regra, pois a partir do momento em que o iniciador se torna uma espécie ativa muitos caminhos reativos são possíveis. O radical iniciador pode se adicionar ao monômero ou diretamente ao CTA.¹³² Embora os mecanismos de iniciação sejam diferentes, devido a concentração do CTA ser sempre muito maior do que a concentração do iniciador e a conversão dos iniciadores em radicais iniciadores produzidos por termólise ou fotólise não serem 100%, as cadeias de polímeros formados são consideradas idênticas, para fins de estudos de massa molar, dispersidade de características físico-químicas. A conversão de radicais iniciadores em radicais de propagação é depende de muitos fatores e, normalmente, não é quantitativa. Os radicais primários podem sofrer rearranjo ou fragmentação para produzir novas espécies (radicais secundários) ou podem reagir com o solvente ou outras impurezas, como por exemplo, oxigênio.¹²⁷

A etapa de propagação da polimerização radicalar compreende a sequência de adições radiculares à dupla ligação carbono-carbono.¹³³ Uma vez que um iniciador da polimerização reage com o monômero ativando-o, moléculas do mesmo são adicionadas uma a uma no final da cadeia ativa, na etapa propagação, e o sítio reativo é regenerado depois de cada adição do monômero.¹³¹ Um radical de propagação deve apresentar um elevado grau de especificidade nas suas reações com sistemas insaturados, proporcionando o mínimo de reações secundárias, que provocam a interrupção do crescimento das cadeias poliméricas, para que se obtenha polímeros com elevado peso molecular.¹³³

Na etapa de terminação ocorre a erradicação de sítios ativos, gerando macromoléculas "terminadas" ou inertes, interrompendo o crescimento das cadeias.^{131,134} A terminação pode ocorrer por três processos distintos:

1. A auto-reação entre radicais de propagação: por combinação (acoplamento entre dois centros ativos) e/ou desproporcionamento (transferência nuclear entre cadeias ativa), Figura 15.^{131,134}

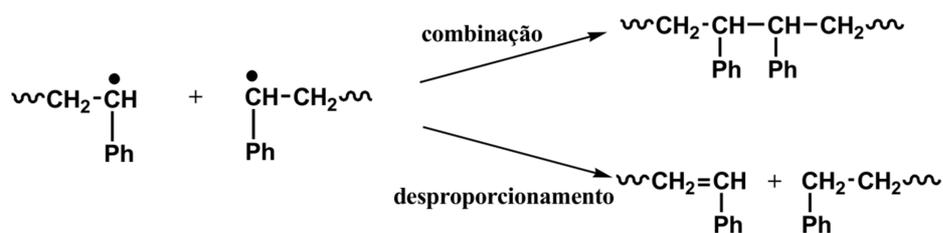


Figura 15 – Processo de terminação pela auto-reação entre radicais de propagação. Figura adaptada de Moad, G.¹³⁴

2. Terminação com radical primário: a reação de um radical de propagação com um iniciador-derivado ou um radical derivado de um agente de transferência, Figura 16.¹³⁴

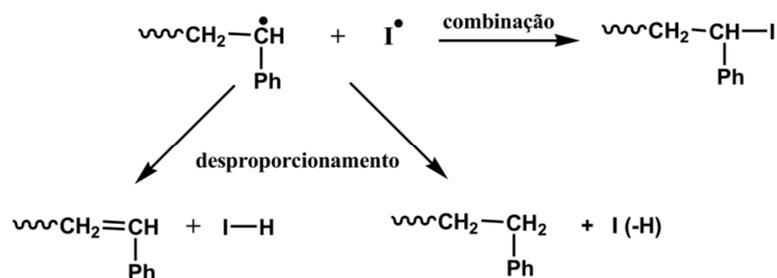


Figura 16 – Processo de terminação de uma polimerização radicalar através da reação entre um radical de propagação e um radical primário. Figura adaptada de Moad, G.¹³⁴

3. Inibição: a reação de um radical de propagação com outras espécies para dar uma cadeia polimérica "morta". Exemplos de inibidores são os radicais estáveis como nitróxidos e oxigênio e espécies não radicalares que reagem para formar radicais estáveis como fenóis, quinonas e nitrocompostos, Figura 17.¹³⁴

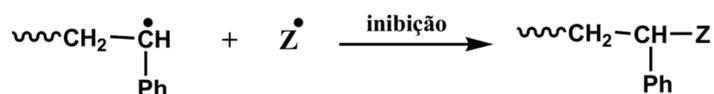


Figura 17 – Processo de terminação por inibição. Figura adaptada de Moad, G.¹³⁴

2.2.3 Química do agente de transferência de cadeia (CTA)

A chave para o sucesso da RAFT é a escolha correta do agente RAFT. Muitas dificuldades encontradas em polimerizações RAFT como retardação e controle pior do que o esperado podem ser atribuídas a uma escolha inapropriada do agente RAFT e/ou das condições de reação para o monômero a ser utilizado,¹¹⁰ pois a efetividade do agente RAFT depende do monômero sendo polimerizado e é determinada pelas propriedades do grupo de saída radicalar (**R**) e do grupo (**Z**), Figura 18, que podem ser escolhidos para ativar ou desativar a dupla ligação tiocarbonil do agente RAFT (**3**) e modificam a estabilidade do radical intermediário (**4**) e (**6**).¹²⁵

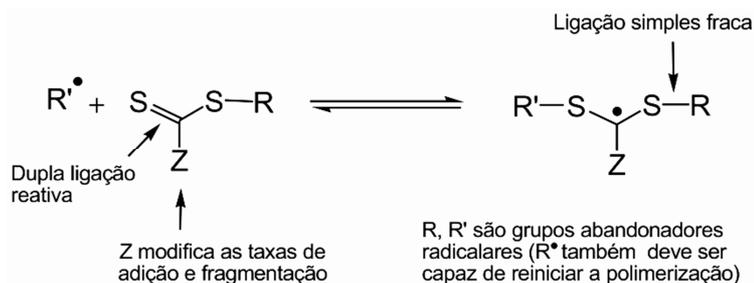


Figura 18 – Características estruturais do agente RAFT tiocarbonil e do intermediário formado na adição radicalar. Figura adaptada de Moad, G.¹²⁵

Os agentes RAFT ou CTAs são espécies tiocarbonil que pertencem a uma das seguintes famílias gerais de compostos: ditioéster (**A**),^{128,135} xantatos (**B**),¹³⁶ ditiocarbamatos (**C**)^{42,136,137} e tritiocarbonatos (**D**),^{138,139} Figura 19, embora mais algumas espécies tiocarbonil como fosforil ditioésteres,^{140,141} ditiocarbazatos,¹⁴² e o agente F-RAFT (Grupo Z = F)¹⁴³ também tem sido utilizados em polimerizações RAFT.¹⁴⁴

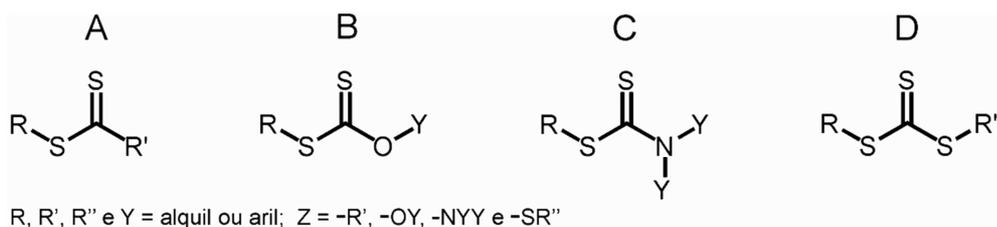


Figura 19 – Estruturas gerais dos agentes RAFT tiocarbonilítio mais comuns. Figura adaptada de Lowe, A. B.¹⁴⁴

Os agentes RAFT mais reativos incluem os ditioésteres (**A**) e tritiocarbonatos (**D**) os quais tem carbono ou enxofre adjacente ao grupo tiocarbonil e, como regra geral, são os mais suscetíveis à adição radicalar (tem a constante de transferência mais alta), especialmente no caso onde Z = fenil. Por outro lado, espécies radicalares adicionam-se com menos rapidez na ligação C=S de xantatos (**B**) e ditiocarbamatos (**C**). Na verdade, ditiocarbamatos nos quais Y é uma espécie alquila simples, como grupos etil, não atuam de forma eficaz como agentes RAFT para monômeros "comuns" como estireno, met(acrilatos) e met(acrilamidas) embora eles atuem para substratos monoméricos não conjugados como acetato de vinila. Uma das razões para sua baixa eficiência como agente RAFT é que existe contribuição da estrutura canônica zwitteriônica (**E** e **F**), Figura 20, para o híbrido de ressonância, devido a presença de par(es) de elétrons livres adjacentes ao grupo tiocarbonil. Essa forma de contribuição canônica reduz o caráter de dupla ligação da espécie C=S, estabilizando o radical de propagação (**4**) tornando assim, a dupla ligação, menos suscetível à adição radicalar.^{13,145,146} Isto também é verdadeiro para os xantatos (**G** e **H**), Figura 20.¹³⁸

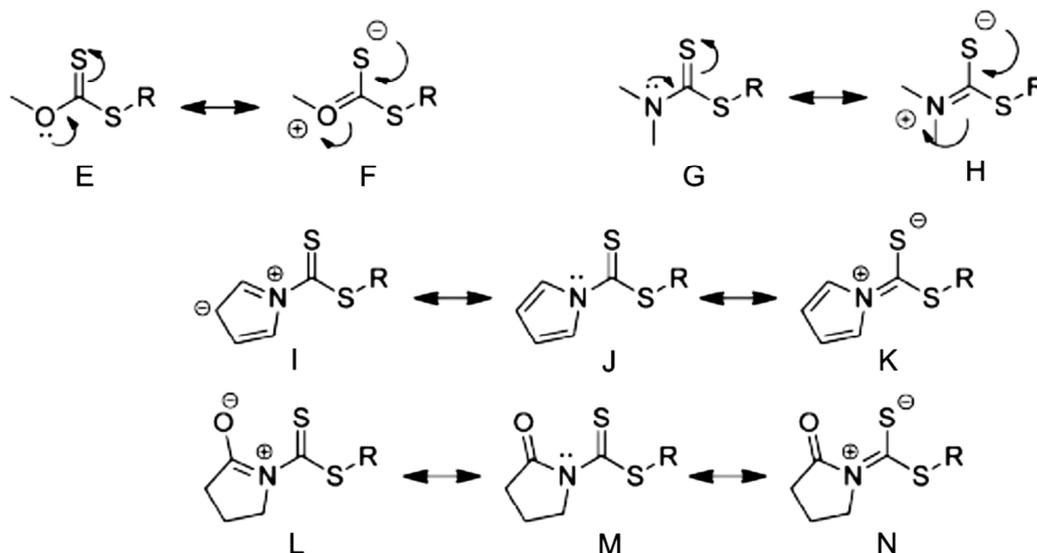


Figura 20 – Formas canônicas zwitteriônicas de xantatos e carbamatos. Figura adaptada de Keddie, D. J.¹⁴⁷

Uma maneira de modificar esta característica e torná-los agentes RAFT efetivos para um maior número de classes de monômeros é escolher substituintes, do **N** e/ou do **O**, que facilitem a deslocalização do(s) par(es) de elétrons livres. Ditiocarbamatos, onde o par de elétrons livre do nitrogênio não está disponível porque ele é parte de um sistema de anéis aromáticos (tal como no pirrol em **J**) ou onde uma carbonila (tal como em **M**) é α ao par de elétrons livres do nitrogênio, possuem reatividade similar aos ditioésteres e tritiocarbonatos.^{42,148} Isto também se aplica aos xantatos.^{144,146,147}

Para uma eficiente polimerização RAFT é necessário que:^{125,147}

- ◇ O agente RAFT inicial (**3**) e o agente RAFT polimérico (**5**) tenham a ligação dupla C=S reativa (alto K_{add}).
- ◇ Os radicais intermediários (**4**) e (**6**) deveriam fragmentar rapidamente (alto K_{β} , ligação S-R fraca no intermediário) e não produzir reações secundárias.
- ◇ O intermediário (**4**) deveria particionar em favor dos produtos ($K_{\beta} \geq K_{add}$).
- ◇ O radical expulso (**R**) precisa reiniciar eficientemente a polimerização ($K_i > K_p$).

Até o momento, um grande número de agentes RAFT abrangendo todas as principais famílias de tiocarboníltio tem sido relatados.^{32,42,143,149,150} As características

estruturais desses agentes RAFT são dadas pelos grupos **Z** e **R**. O grupo **Z** controla a reatividade "in bulk" dos agentes RAFT e tem duas funções fundamentais. Ele determina a reatividade geral da ligação C=S para as adições radiculares e é o principal fator de influência que afeta o tempo de vida do radical intermediário resultante da adição de uma espécie radicalar na ligação C=S.¹⁴⁴

O grupo **R**, por sua vez, permite que se ajuste a reatividade global e, portanto, habilita essas espécies para mediar efetivamente a polimerização de forma controlada. Como com o grupo **Z**, há dois papéis para o grupo **R**. Primeiro, ele deve ser um bom grupo de saída (grupo abandonador) na forma de radical livre, e segundo, o radical que é gerado na dissociação homolítica deve ser capaz de iniciar a polimerização (no caso de pequenas moléculas como agentes RAFT) ou simplesmente se adicionar aos monômeros (propagar) no caso de agentes macro-RAFT (macro-CTA).¹⁴⁴ Isto será apresentado de maneira mais específica na subseção seguinte.

2.2.3.1 Reiniciação – Escolha do R

O grupo **R** de um agente RAFT deveria ser escolhido de forma que o **R[•]** seja um bom grupo de saída homolítico, em relação ao radical de propagação **P_n[•]**, derivado do monômero que está sendo polimerizado, para que o controle da polimerização se torne possível. Assim, o intermediário **5** formado pela adição do radical de propagação **P_n[•]** ao **4**, fragmenta e particiona rapidamente em favor de **6** e **R[•]**. O radical (**R[•]**) expelido deve ser capaz de reiniciar eficientemente a polimerização. Caso contrário, é possível que ocorra retardação.¹⁵¹ Descobertas experimentais de que o coeficiente de transferência (K_t) e o valor do coeficiente de partição (ϕ) aumentam na série primário < secundário < terciário e com a introdução de substituintes que sejam capazes de deslocalizar o centro do radical são consistente com este ponto de vista.^{144,147}

Para o caso de acrilatos, tem sido proposto que um grupo **R** adequado é um análogo monomérico do radical de propagação. Assim, a polimerização de MA (**O**) é eficientemente controlada pelo agente RAFT com **R** = 1-(metoxicarbonil) etil (**O'**) (por exemplo, 1-(metoxicarbonil) etil fenilditioacetato), Figura 21.¹¹⁶ A sugestão de que o

grupo **R** pode ser escolhido por ser um unímero do radical de propagação infelizmente não é geral, pois K_{β} e K_{add} podem estar sujeitos aos efeitos da penúltima unidade, principalmente quando **R** for terciário. Isto é particularmente verdadeiro para o caso de um radical de propagação terciário. Agentes RAFT com **R** = 2-etoxicarbonil-2-propil (**Q'**) (por exemplo, 2-(etoxicarbonil)pro-2-il ditiobenzoato),¹¹⁶ os quais podem ser considerados como modelos monoméricos para cadeias de metacrilato, fornecem pobre controle sobre a polimerização de MMA (**Q**) e outros metacrilatos porque **R** é um grupo de saída homolítico ruim em relação ao radical de propagação PMMA, Figura 21.^{97,152} Por razões similares, agentes RAFT com **R** = *t*-butil (**T'**) são ruins em relação aos agentes RAFT com **R** = *t*-octil (**T**), Figura 21.¹⁵² Estas diferenças na atividade de agentes RAFT são atribuídas a fatores estéricos.^{116,147}

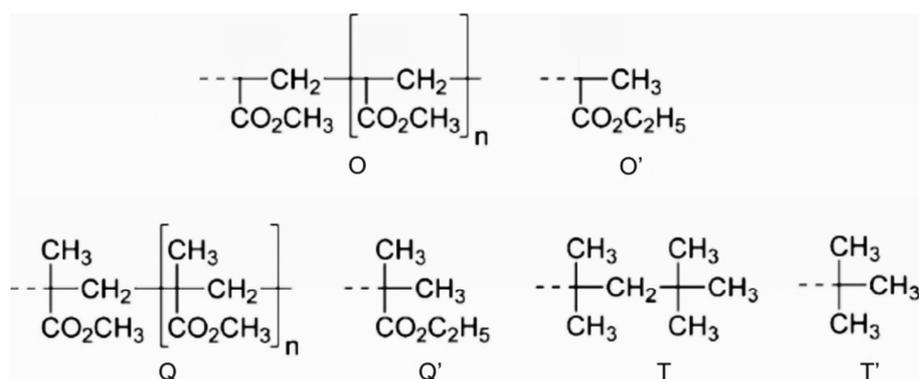


Figura 21 – Monômeros e seus radicais de propagação(**R**[•]) análogos.

Também, é importante que o radical expelido (**R**[•]) reinicie eficientemente a polimerização de um monômero qualquer. E para que isto se torne possível, a habilidade de saída do substituinte (**R**[•]) precisa ser balanceada com a habilidade do radical (**R**[•]) para reiniciar a polimerização. O radical trifenilmetil, por exemplo, seria um excelente grupo de saída, mas seria um reiniciador de cadeias ruim e sua utilização resultaria na retardação da polimerização.¹¹⁶

Os efeitos polares também são importantes, pois os grupos retiradores de elétrons no **R** diminuem as taxas (velocidades) de adição ao grupo tiocarbonil e aumentam as taxa (velocidades) de fragmentação. A constante de transferência

relativamente alta do agente RAFT cianoalquil em relação ao agente RAFT benzílico similar é atribuída a influência de fatores polares.¹⁴⁷ Não obstante, a habilidade de um grupo **R** qualquer para fragmentar facilmente a partir de um radical intermediário (no pré-equilíbrio) não necessariamente garante que a polimerização irá ocorrer sem inibição ou retardação das velocidades (taxas), embora a co-condição para um processo RAFT eficiente seja também uma habilidade de reiniciação eficiente do grupo de saída radicalar, Figura 22.¹¹⁶

Assim, para que se alcance controle sobre a polimerização de metacrilatos e metacrilamidas (e outros monômeros 1,1-dissubstituídos os quais resultam em um radical P_n^\bullet terciário) é necessário, normalmente, que o **R** seja terciário (exemplo, 2-ciano-2-propil ou cumil),¹⁵² ou aralquil secundário (exemplo, α -cianobenzil).^{153,154} No entanto, a polimerização de monômeros com altas constantes de taxa (velocidade) de propagação (K_p), como os acrilatos, acrilamidas, vinil ésteres (exemplos, vinil acetato), e vinil amidas (exemplo, N-vinilpirrolidona) é melhor controlada por agentes RAFT com grupos **R** primários ou secundários, pois os radicais terciários como o radical 2-ciano-2-propil ou espécies benzílicas como cumil, 1-feniletil e benzil, são ineficientes na reiniciação de polimerizações em que a constante de reiniciação é muitas vezes menor que a constante de polimerização, pois estes radicais, acima citados, adicionam-se muito lentamente, em relação a K_p , e um período de inibição é frequentemente observado.^{152,153,155}

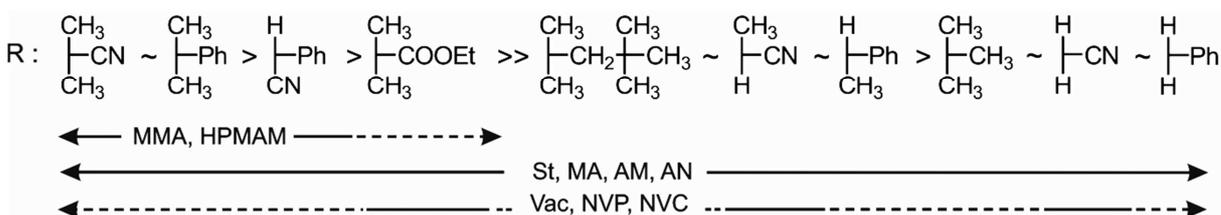


Figura 22 – Orientações para a seleção do grupo **R** de agentes RAFT ($ZC(=S)SR$) para diferentes polimerizações. Os coeficientes de transferência e as taxas de fragmentação diminuem da esquerda para a direita. A linha pontilhada indica controle parcial (ou seja, o controle da massa molar, mas pouco controle sobre dispersividade ou considerável retardação no caso de VAc, NVC, ou NVP). Figura adaptada de Keddie, D.J.¹⁴⁷

As considerações discutidas acima, em relação à seleção do **R**, também são importantes na realização de sínteses de copolímeros em bloco por polimerização RAFT. Na síntese de um copolímero em bloco que seja formado por um monômero 1,1-dissubstituído e um monômero monosubstituído, o bloco que compreende o monômero 1,1-dissubstituído deveria ser preparado primeiro.¹⁵² Igualmente, na síntese de um poli(MAM)-*b*-poli(LAM) (MAM = monômeros mais ativos; LAM = monômeros menos ativos), usando um agente RAFT selecionado o bloco poli(MAM) deveria ser feito primeiro porque os radicais de propagação poli(LAM) são, relativamente, grupos de saída homolíticos ruins, entretanto, os radicais de propagação poli(MAM) são lentos para reiniciar a polimerização de LAM.¹⁵¹

2.2.3.2 Correlação propriedade - estrutura – escolha do grupo Z

O grupo **Z** tem dois papéis fundamentais, primeiro modificar tanto a velocidade de adição dos radicais de propagação (P_n^\bullet) ao tiocarbonil em **3** e **5** (do mecanismo RAFT), quanto à velocidade de fragmentação do radical intermediário **4** e **6**. A constante de velocidade (k_{add}) pode sofrer variações através da modificação do grupo **Z**.

O segundo papel importante do grupo **Z** é estabilizar o radical intermediário **4** e **6** ativando, tanto quanto possível, a função do tiocarbonil, de modo que a taxa (velocidade) de adição possa competir com a taxa (velocidade) de propagação, estabilizando ao mesmo tempo o radical intermediário (**4** e **6**), tão pouco quanto possível, para favorecer uma elevada taxa (velocidade) de fragmentação. No entanto, quanto mais o grupo **Z** ativa a função do tiocarbonil, mais ele estabiliza o radical intermediário (**4** e **6**). No caso de um monômero que corresponda a um radical de propagação pouco estabilizado (por exemplo, acetato de vinila (VAc)), uma completa inibição da polimerização pode ser observada na presença de dithiobenzoatos.¹⁴²

Quando **Z** é aril, o intermediário é estabilizado, e a taxa (velocidade) de fragmentação do radical intermediário é menor do que quando o átomo ligado ao **Z** é um carbono sp^3 , oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Existem atualmente algumas controvérsias não resolvidas quanto ao fato das taxas (velocidades) de

fragmentação para os ditiobenzoatos serem suficientemente lentas para causar retardação diretamente ou se a taxa (velocidade) de fragmentação é simplesmente reduzida na medida em que as reações secundárias como a combinação ou desproporcionamento, envolvendo **4** e **6** são mais propensas. Independentemente do mecanismo, está claro que os ditioésteres aromáticos causam retardação e isto é mais perceptível quando altas concentrações de agentes RAFT são utilizadas (para gerar polímeros com menor peso molecular) e com monômeros de propagação rápida (exemplo, acrilatos e vinil ésteres).¹⁴⁷

Foi proposto por Coote e colaboradores que os agentes RAFT onde **Z** é flúor podem funcionar como agentes RAFT "universais",¹⁴³ pois a alta eletronegatividade do flúor faz com que as formas canônicas análogas a **F** e **H**, em que elétrons são removidos de **Z**, tenham pouca importância. O flúor também oferece uma pequena estabilidade ao radical intermediário. Entretanto, dificuldades na síntese do chamado agente F-RAFT fizeram com que tais agentes RAFT não fossem totalmente testados.

Com xantatos (**3**, **Z** = OR'), é importante que **R'** seja um grupo de saída homolítico ruim, caso contrário, a fragmentação com perda de **R'** (transferência irreversível de cadeia) irá competir com o processo RAFT desejado. Por isso é necessário que **R'** seja um grupo alquila primário ou arila.^{156,157} Os mesmos conceitos se aplicam no design de tritocarbonatos assimétricos (**3**, **Z** = SR').¹⁵⁸

Quando o grupo **Z** é fortemente retirador de elétrons, o grupo tiocarbonil pode reagir diretamente com monômeros. Assim, o agente RAFT onde **Z** é um grupo alquilsulfonil ou fenilsulfonil (**Z** = PhSO₂) reage diretamente com monômeros (met)acrilatos (BA, MA, tBA e MMA) sob condições de polimerização com consumo do grupo tiocarbonil e com pequeno controle sobre a polimerização.¹⁵⁹ Quando foi utilizado acrilato de isobornil um bom controle foi obtido, pois as reações secundárias com o monômero foram suprimidas pelo substituinte éster volumoso. Orientações gerais para escolha do **Z** são mostradas na Figura 23.

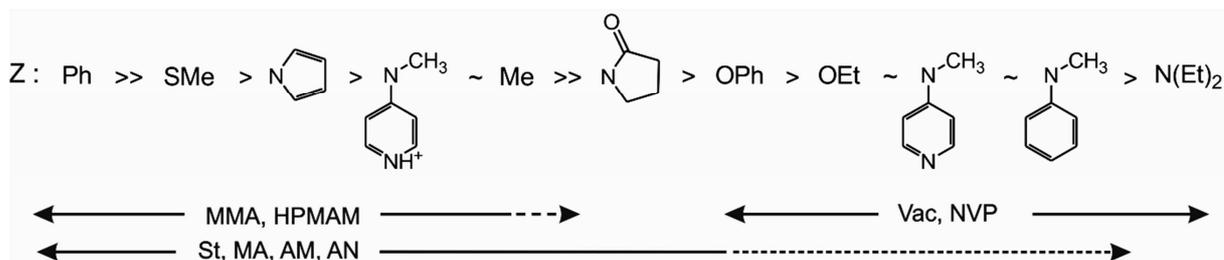


Figura 23 – Orientações para a seleção do grupo **Z** de agentes RAFT ($ZC(=S)SR$) para diferentes polimerizações. As taxas de adição diminuem e as taxas de transferência aumentam da esquerda para a direita. A linha pontilhada indica controle parcial (ou seja, controle da massa molar, mas pouco controle sobre dispersidade ou considerável retardação no caso de VAc, NVC, ou NVP). Figura adaptada de Keddie, D.J.¹⁴⁷

Independentemente da classe do agente RAFT, a constante de transferência é geralmente melhorada pela presença de grupos retiradores de elétrons no **Z** e pela capacidade do **Z** em estabilizar um centro radical adjacente.¹⁶⁰ Entretanto, esses mesmos fatores podem também aumentar a possibilidade de reações secundárias. Contudo, o grau que se espera para a taxa (velocidade) de retardação/inibição é dependente também do monômero. Acrilatos com um grupo terminal qualquer, irão induzir maior grau de retardação do que estireno, devido a mais alta reatividade do radical de propagação. Para um grupo **Z** qualquer, combinado com um monômero (por exemplo $Z = \text{fenil}$ e $M = \text{MA}$), a habilidade do grupo R para fragmentar e sair do radical intermediário co-determinará a sua estabilidade, por exemplo, um grupo benzil proporcionaria maior estabilidade ao radical intermediário do que um grupo R t-butil.

Finalmente, quando o grupo **Z** está presente no final das cadeias pode ser utilizado para introduzir um ou vários grupos específicos para aplicações subsequentes. No entanto, como pequenas quantidades de tiocarboníltio geralmente tornam coloridos os polímeros e podem torná-los instáveis, é preferível transformá-los em antes de introduzir um grupo específico.^{161,162} Por exemplo, a redução,¹⁶³ a radiação,¹⁶⁴ a termólise,¹⁶⁵ a transferência de radicais,^{125,166} a hidrólise¹³⁰ ou aminólise¹⁶⁷ da função tiocarboníltio gera um grupo terminal tiol que posteriormente pode ser transformado em vários outros grupos funcionais.^{168,169} Algumas dessas transformações são apresentadas na Figura 24.

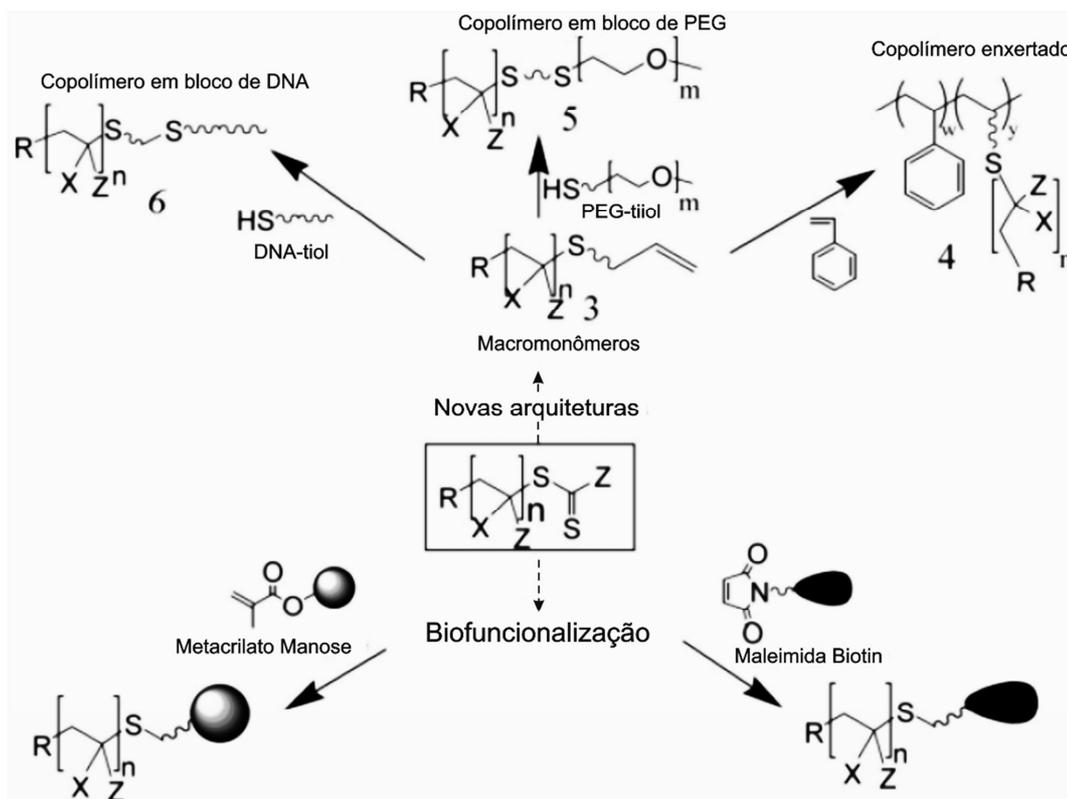


Figura 24 – Esquema geral de síntese de novas arquiteturas e biofuncionalização de polímeros através de reações tiol-eno. Figura adaptada de Boyer, C.¹⁶²

2.2.4 Polimerizações RAFT em meio homogêneo

A polimerização radicalar é um dos processos mais amplamente utilizados para a produção comercial de polímeros com alta massa molar.¹⁷⁰ Entretanto, o processo convencional tem algumas limitações em relação ao grau de controle sobre massa molar, composição e arquitetura dos polímeros¹⁰⁹ que foram superadas com o surgimento das técnicas de polimerização radicalar controlada/viva possibilitando o controle sobre os processos de polimerização mantendo a versatilidade da polimerização radicalar convencional.¹⁵ Isto possibilitou o surgimento de novos materiais que tem o potencial de revolucionar parte de indústria de polímeros, pois possibilitam aplicações destes como surfactantes, dispersantes, revestimentos e adesivos, bem como a aplicação em membranas, meios de distribuição de drogas, biomateriais e materiais para microeletrônica.¹⁰⁹

O processo de polimerização é uma das principais vantagens da técnica RAFT, porque o sistema requer apenas a introdução de um CTA em relação à polimerização radicalar convencional, em teoria, sem a necessidade de modificar os "setups" (condições) existentes, tornando possível a produção em larga escala.¹⁶¹ Por este motivo a polimerização RAFT é, possivelmente, uma das técnicas de polimerização mais prática e versátil¹²⁵ podendo ser aplicada a polimerização homogênea em solução ou "bulk", e heterogênea como as polimerizações em emulsões e miniemulsões.^{171,172}

Para um bom controle sobre o processo RAFT é importante prestar atenção a fatores como a seleção e concentração do iniciador.¹² Uma vez que os radicais não são formados nem destruídos durante a transferência reversível de cadeia, a polimerização RAFT deverá como na polimerização convencional, ser iniciada por uma fonte de radicais livres, conforme Figura 14. A polimerização RAFT é geralmente iniciada por radicais convencionais e os iniciadores mais utilizados são os térmicos como 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (AIBN), ACP, BPO e $K_2S_2O_8$,^{109,117} mas polimerizações iniciadas com irradiação UV,^{173,174} uma fonte gama¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ ou campo de plasma^{176,179} também são realizadas. Nestas polimerizações, os radicais gerados diretamente a partir do agente RAFT podem ser responsáveis pela iniciação. Foi inicialmente sugerido por You e colaboradores que o mecanismo para o controle da massa molar em processos iniciados por UV¹⁸⁰ e radiação gama¹⁸¹ poderia envolver acoplamento reversível e ser similar ao observado com ditiocarbamatos foto-iniciadores. No entanto, Quinn e colaboradores^{173,182} demonstraram que o comportamento "living" observado nestas polimerizações poderia ser atribuído ao mecanismo RAFT padrão.

A concentração do iniciador e a taxa (velocidade) de geração dos radicais em polimerização RAFT devem ser escolhidas de maneira a possibilitar um balanço entre uma taxa (velocidade) de polimerização aceitável e um nível aceitável de cadeias mortas (terminação radical-radical). Uma maneira é escolher condições onde a massa molar desejada seja de ~10% em relação ao que teria sido obtido na ausência do agente RAFT.¹² Uma concepção errônea muito comum é que é necessário usar velocidades muito baixas de polimerização a fim de obter estreita distribuição da massa molar. Às vezes, usando uma velocidade de polimerização alta e um tempo de reação curto é possível alcançar resultados excelentes.¹⁸³ Entretanto, é muito importante não utilizar tempos de reações prolongados quando a

retenção da funcionalidade da RAFT é importante. Uma vez que todo o monômero é convertido a continuação da geração de radicais não pode modificar a dispersidade, mas pode levar a perda dos grupos terminais da RAFT e a formação de cadeias mortas.¹⁰⁹

Embora alguns grupos funcionais comuns com tióis, aminas primárias e secundárias são incompatíveis com os agentes RAFT e, portanto, monômeros com estas funções não podem ser polimerizados por este método,¹¹⁷ a polimerização RAFT é compatível com uma grande variedade de meios reacionais, incluindo todos os solventes orgânicos comuns, solventes próticos como alcoóis e água,^{32,108,184,185} e solventes menos convencionais como líquidos iônicos,¹⁸⁶ CO₂ supercrítico^{179,187,188} e pode ser realizada em pressões elevadas.^{161,188,189} Em pressões elevadas a terminação radical-radical diminui e isto permite a formação de polímeros com maior massa molar e maiores taxas (velocidades) de polimerização são alcançadas, em relação as polimerizações realizadas na pressão ambiente.

As polimerizações RAFT podem ser realizadas em temperaturas que variam desde a temperatura ambiente até 140 °C. Há evidência de reações com ditiobenzoatos em altas temperaturas onde a retardação é menor e também dados sugerem que estreita dispersidade pode ser alcançada.^{190,191} Para polimerizações de MMA com tritiocarbonato **7**,^{12,117} a 60 °C e a 90 °C parece não haver grandes efeitos da temperatura na dispersidade atingida em uma dada conversão.¹¹ Entretanto, temperaturas mais altas fornecem taxas (velocidades) de polimerização mais altas e permitem que uma dada conversão seja alcançada em um tempo de reação mais curto.

A polimerização RAFT pode também ser realizada na presença de ácidos de Lewis, para controlar a taticidade. Para polimerizações de MMA, a adição de triflato de escândio (Sc(SO₃CF₃)₃ – Sc(OTf)₃) aumenta a fração isotática e melhora a taxa (velocidade) de polimerização em processos RAFT e processos radiculares convencionais.¹⁹²⁻¹⁹⁴ As polimerizações utilizando ditiobenzoatos **8**¹⁹²⁻¹⁹⁴ e **9**¹¹⁷ como agentes RAFT na presença de Sc(OTf)₃ resultaram, comparativamente, em polimerizações com controle ruim sobre a massa molar e a dispersidade, Figura 25. Estudos de RMN mostram que o resultado ruim pode ser atribuído à degradação do grupo ditiobenzoato causada pelo ácido de Lewis. Polimerização de MMA com o agente RAFT tritiocarbonato **10**, Figura 25, fornece polímeros com estreita

dispersidade e massas molares ($D < 1,3$ para conversão $> 95\%$) muito semelhantes às aquelas programadas para este o processo RAFT.¹⁹⁵

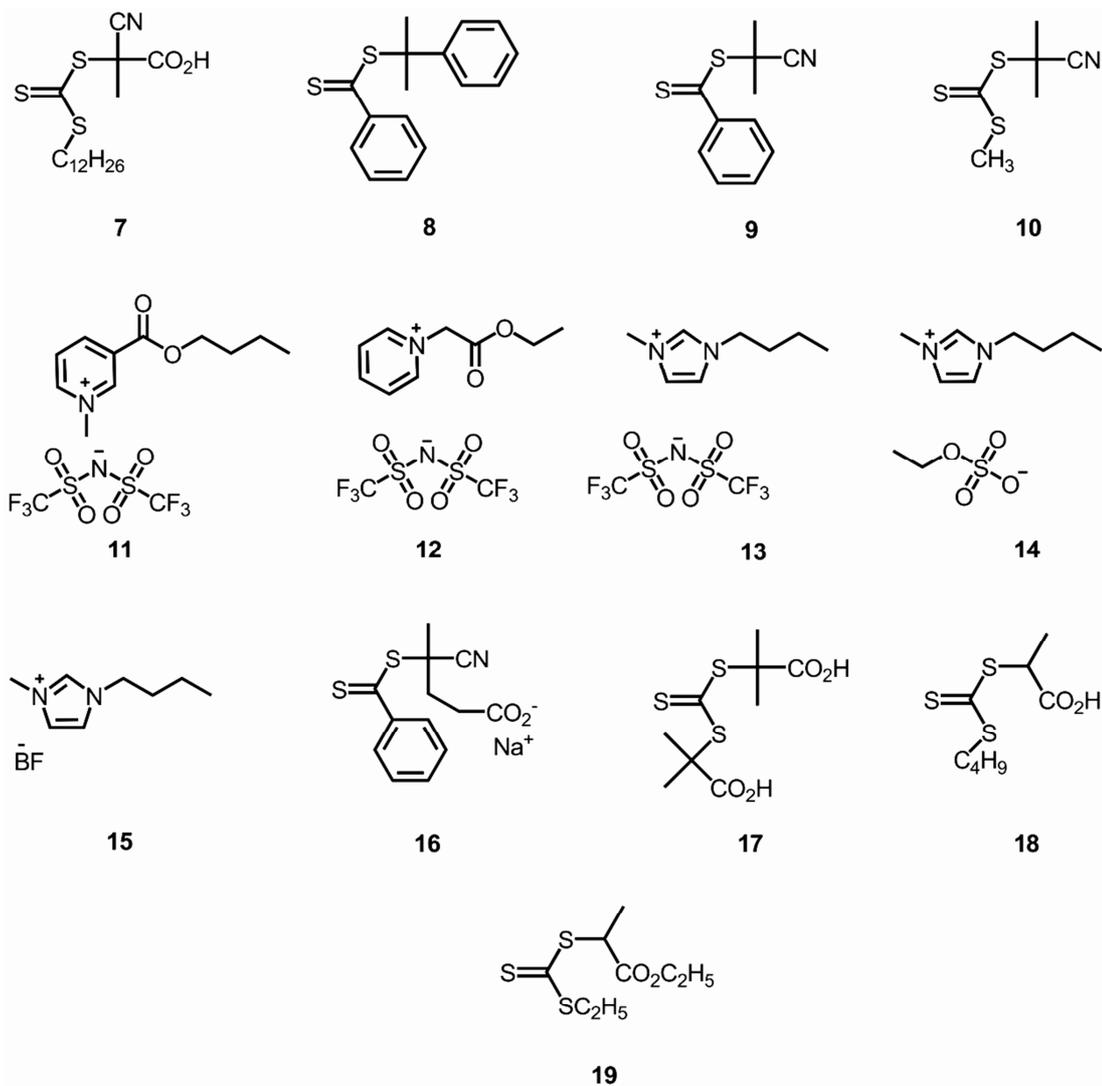


Figura 25 – Agentes de transferência de cadeia e solventes utilizados em polimerizações RAFT em meio homogêneo.

Na polimerização de monômeros "polares" como MMA,¹⁹⁶ MA,^{196,197} VAc,¹⁹⁷ DADMAC¹⁹⁸ e NIPAM¹⁹⁹ ocorreu uma grande aceleração quando a reação foi aquecida com micro-ondas. Segundo Brown¹⁹⁶ e Zhu,²⁰⁰ apenas uma pequena, mas ainda significativa aceleração é observada quando o monômero utilizado é estireno. Isto é esperado porque monômeros com uma maior constante dielétrica são

aquecidos por irradiação de micro-ondas de maneira mais intensa. Entretanto, o efeito com MMA e MA foi maior do que o esperado somente para o efeito da temperatura,¹⁹⁶ embora uma explicação mais detalhada sobre isso não foi fornecida. Um estudo mais recente da polimerização de MMA²⁰¹ indica que a cinética de polimerização não depende dos processos de aquecimento utilizados, sejam eles normais ou por micro-ondas. A vantagem da polimerização RAFT em reatores de micro-ondas é a possibilidade de realizar estes processos em temperaturas elevadas (temperaturas de 120, 150 e 180 °C, na polimerização RAFT de MMA), na ausência de radicais iniciadores.¹²⁵

As polimerizações RAFT foto-iniciadas com derivados de St,²⁰² derivados de cinamatos sensíveis ao UV,²⁰³ BA e MA²⁰⁴ sob irradiação solar (>400 nm) também obtiveram sucesso, assim como as polimerizações RAFT utilizando radiação ionizante,²⁰⁵ polimerizações gama-iniciadas de MA e BA²⁰⁶ e polimerizações de St realizadas em líquidos iônicos biodegradáveis **11** e **12**, Figura 25.²⁰⁷ Por sua vez, as polimerizações de MMA utilizando líquidos iônicos imidazólio são dependentes do contraíon e os melhores resultados são obtidos com **13** e **14** e um controle ruim da polimerização é visto quando se utiliza **14** ou **15** como solvente, Figura 25.²⁰⁸

2.2.4.1 Polimerização em "bulk" e em solução

A polimerização em "bulk" é o processo mais simples para polimerização RAFT e é regularmente utilizado por pesquisadores que trabalham nessa área. No entanto, o aumento da viscosidade associado a este processo quando a polimerização alcança uma conversão muito alta pode causar problemas no processamento (na purificação e utilização) do produto final. As polimerizações em "bulk" são, normalmente, mais rápidas do que aquelas realizadas em solução (por exemplo, na polimerização de metacrilato de glicidila a 60 °C a conversão foi de 96,7 % em "bulk" e 64,3 % em benzeno a 50 % (v/v) em relação ao monômero, no mesmo tempo de reação), mas não necessariamente levam a uma maior dispersidade (por exemplo, na polimerização em "bulk" de 4-acetoxiestireno e metacrilato de isobutila as dispersidades são menores do que aquelas obtidas em solução ou emulsão, nas mesmas condições reacionais).²⁰⁹

Embora mais lenta do que a polimerização em "bulk", a polimerização em solução resolve o problema da viscosidade encontrada para polímeros com altas temperaturas de transição vítrea, em altas conversões. As dispersidades, entretanto, são ligeiramente mais altas em relação às encontradas na polimerização em "bulk", principalmente em conversões elevadas.²⁰⁹ Uma grande vantagem da polimerização em solução é que ela permite a copolimerização de monômeros que não são miscíveis, por exemplo, copolímeros de cloreto de vinilideno e acrilato de metila foram sintetizados com sucesso de maneira controlada/viva em benzeno a 70 °C.²¹⁰

A polimerização em meio aquoso homogêneo merece uma atenção especial. McCormick e colaboradores¹⁰⁸ têm dedicado muitos esforços no estudo da polimerização RAFT em condições aquosas e têm escritos excelentes *reviews* nesta área. A maioria dos CTAs utilizados na polimerização RAFT aquosa são parcialmente solúveis em água, mas se dissolvem na mistura de água/monômero. Donovan e colaboradores¹⁴⁹ e Baussard e colaboradores¹⁸⁵ sintetizaram CTAs totalmente solúveis. Uma grande variedade de monômeros tem sido (co)polimerizados por RAFT em meio aquoso incluindo acrilamidas,^{60,150,211,212} metacrilamidas,²¹³ derivados de estiril,²¹⁴ vinil piridinas,²¹⁵ glicomonômeros,²¹⁶ ácidos acrílicos²¹¹ e metacrilato de (dimetilamonio)etila.²¹⁷

Embora a polimerização RAFT tenha sido realizada com sucesso em meio aquoso, cuidados devem ser tomados porque alguns agentes RAFT demonstram alguma sensibilidade hidrolítica particularmente em meio alcalino.^{108,185,217} A velocidade de hidrólise depende do grupo R e Z e está, um pouco, correlacionada com a atividade do agente RAFT (por exemplo, ditiobenzoatos > tritiocarbonatos > ditioésteres alifáticos). Alguns agentes RAFT utilizados para polimerizações em meio aquoso incluem o **16**, **17** e **18**.¹¹⁷

2.2.5 Polimerização RAFT em meio heterogêneo

Polimerizações em emulsão ou "látex" permitem a formação de colóides poliméricos dispersos em matriz que pode ser água ou óleo. Polimerizações realizadas em meio aquoso consistem em um método altamente favorável através

do qual pode-se sintetizar uma grande variedade de polímeros. Essa tecnologia ganhou importância rapidamente durante a 2ª guerra mundial para produzir polímeros sintéticos para substituir a borracha natural, e agora se tornou uma indústria global que continua se expandindo a partir de produtos base para a indústria da construção (ex: tintas, aditivos para concreto, adesivos, selantes e plásticos resistentes) até produtos biomédicos com bastante valor agregado (ex: dispositivos de distribuição de drogas, kits de materiais para diagnósticos e testes).^{218,219}

Coloides poliméricos podem ser construídos a partir de dois ou mais tipos diferentes de polímeros com muitas composições química diferentes, levando a formação de uma variedade de morfologias das partículas de “látex”, variando desde coroa-núcleo até partículas individuais (cada uma com diferentes polímeros).^{219,220}

A polimerização homogênea em meio aquoso é muito limitada ao tipo de monômero que se tem acesso, pois apenas monômeros solúveis em água podem ser utilizados. Isso inclui monômeros com funcionalidades como grupos ácidos, heterocíclicos, amidas ou hidroxilas. Os mecanismos no meio aquoso têm mostrado aumento global das taxas de polimerização quando comparados a polimerizações em meio orgânico;²²¹ entretanto, devido ao número limitado de monômeros que se pode utilizar, a polimerização em meio aquoso possui um escopo limitado para aplicações em pesquisas e na indústria.

Ao contrário da polimerização em meio orgânico, sistemas dispersos em água permitem a utilização tanto de monômeros hidrofílicos como hidrofóbicos e seus polímeros resultantes. Monômeros hidrofílicos são tipicamente polimerizados em polimerizações homogêneas enquanto monômeros hidrofóbicos (ou parcialmente solúveis) são normalmente utilizados em polimerizações heterogêneas. Além disso, outra vantagem da polimerização em água quando comparada com solventes orgânicos ou monômeros em “bulk”, é o fato de o meio reacional ser um resíduo de menor impacto ambiental.^{111,222} Diversos processos de polimerização em meio heterogêneo, bem como algumas de suas características, podem ser vistos na Tabela 2. As diferenças entre os tipos de polimerização é que podem definir qual tipo de polimerização é mais adequada as suas expectativas, juntamente com as propriedades finais esperadas do produto de uma reação. Dentre as polimerizações em meio heterogêneo destaca-se a polimerização em emulsão, a qual é usada em muitas aplicações industriais, sendo a mais conhecida dessas técnicas.

Tabela 2 – As várias formas da polimerização heterogênea.

Tipo	Diâmetro médio das partículas	Tamanho das gotas do monômero	Iniciador	Fase contínua
Microemulsão	20-60 nm	~ 10 nm	Solúvel em água	Água
Miniemulsão	60-200 nm	~30 nm	Solúvel em água ou óleo	Água
Emulsão	100-600 nm	~1-10 μ m	Solúvel em água	Água
Precipitação	100-600 nm	N/A (monômero solúvel em água)	Solúvel em água	Água
Emulsão inversa	200-2000 nm	~1-10 μ m	Solúvel em água ou óleo	Óleo
Suspensão	> 2000 nm	~1-10 μ m	Solúvel em óleo	Água
Dispersão	> 2000 nm	~	Solúvel em óleo	Óleo

No processo de polimerização em emulsão o monômero encontra-se disperso em uma fase contínua pela adição de um surfactante, com concentração muito acima da concentração micelar crítica (CMC), e a polimerização é iniciada por radicais livres provenientes da decomposição de um iniciador, frequentemente solúvel em água. Isto é para garantir que o processo siga a conhecida teoria de Smith-Ewart.²²³ A teoria de Smith-Ewart afirma que quando a emulsão é iniciada, há três estágios que a emulsão sofre. Eles são denominados Intervalo I, II e III e estão sumarizados na Figura 26. A fase dispersa sofre a formação de gotas de monômero, sob a aplicação de uma força de cisalhamento (agitação vigorosa ou ultrassônica), que se mantêm estável devido a presença de surfactantes.

Intervalo I – é identificado pela presença de grandes, e parcialmente estáveis gotas de monômeros e pequenas micelas de surfactante dispersadas na fase contínua. Este estado é formado após a iniciação do monômero (o qual teve uma ocupação finita da fase contínua) que forma um oligômero radical na fase contínua.

O oligoradical sofrerá então uma das três formas de nucleação; micelar, homogênea ou gotas.

Nos sistemas em emulsão, a polimerização ocorre nas partículas de polímero inchadas com monômero. Essas partículas podem ser formadas por nucleação heterogênea ou micelar, ou seja, pela entrada dos radicais nas micelas, que são agregados de surfactante inchados com monômeros. Partículas também podem ser formadas por nucleação homogênea, que consiste na precipitação de oligômeros na fase aquosa, e pela entrada de radicais nas gotas de monômeros, chamado de mecanismo de nucleação de gotas, Figura 26.²²⁴⁻²²⁶

Intervalo II – é caracterizado por um número constante de partículas e a presença de gotículas de monômero. A concentração de monômero, no “*locus*” da polimerização, isto é, dentro das partículas, permanece aproximadamente constante à medida que as gotículas de monômeros são capazes de fornecer monômero para as partículas com a mesma taxa com a qual ele é consumido. O número constante de partículas em conjunto com a concentração de monômeros relativamente constante dentro das partículas faz com que a taxa de polimerização seja também constante.

Intervalo III – é simplesmente o estágio final da polimerização onde as gotas do monômero são consumidas e uma dispersão de látex de polímeros é obtida. O intervalo III da polimerização em emulsão começa quando as gotículas de monômero tiverem desaparecido completamente. Este ponto corresponde a uma conversão de monômero de 50 a 80%, dependendo da reação. O monômero remanescente reside nas partículas e a polimerização continua, mas a uma taxa sempre decrescente à medida que a concentração de monômeros diminui gradualmente.

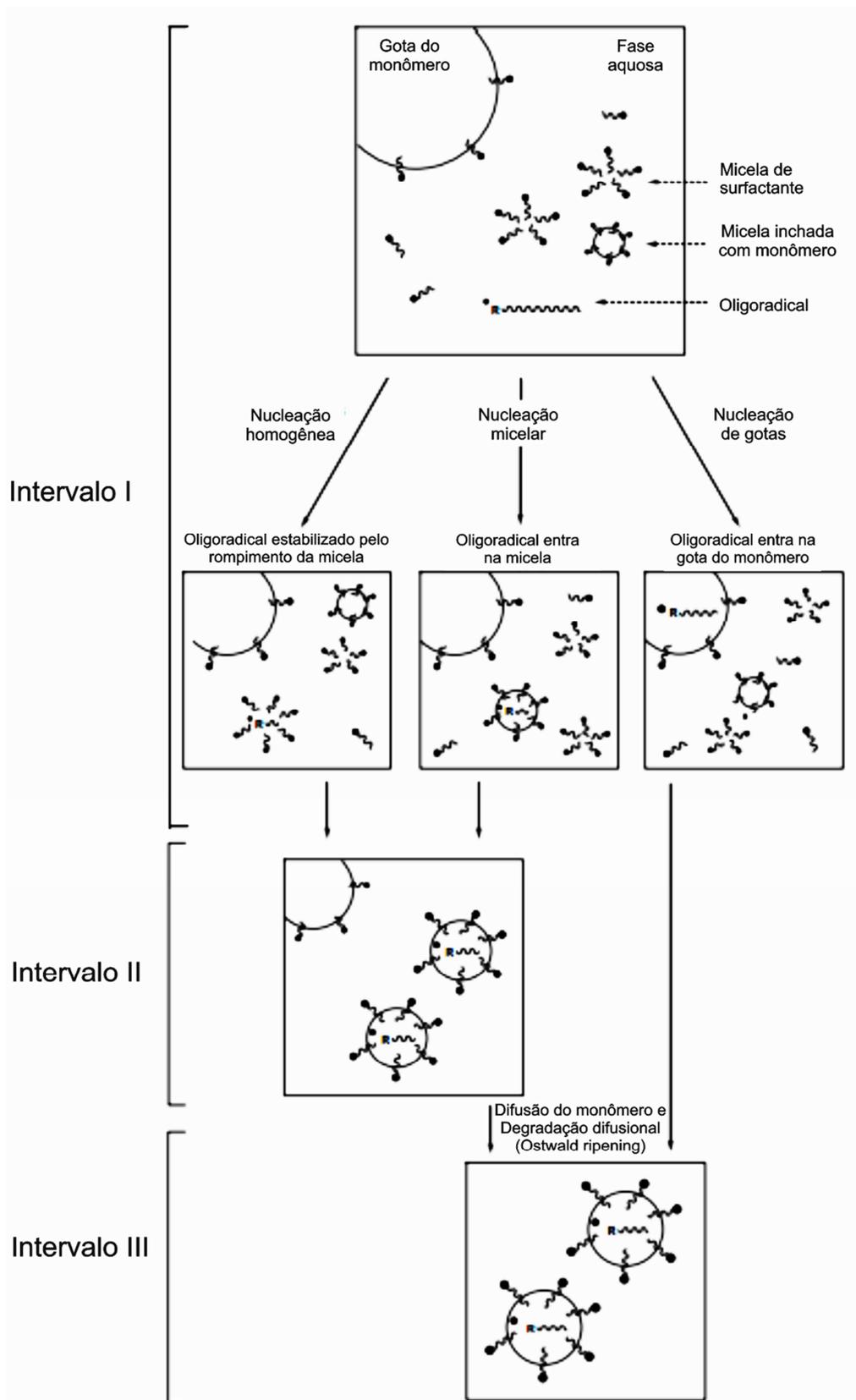


Figura 26 – Conceito clássico de três fases para o processo polimerização em emulsão.

A polimerização em emulsão é uma técnica utilizada, principalmente, para a polimerização radicalar e não se mostra adequada para o encapsulamento de polímeros pré-formados ou materiais inorgânicos. A solução para este problema, além de outros benefícios como, por exemplo, uma alternativa para controle de distribuição de tamanhos de partículas, pode ser encontrada na técnica chamada polimerização em miniemulsão, que é por sua vez, uma técnica muito versátil para a formação de uma série de polímeros e materiais estruturados com geometrias desejadas.^{224,227,228}

A formação de nanopartículas poliméricas estruturadas e o encapsulamento de um sólido ou líquido orgânico ou inorgânico, de um material hidrofóbico ou hidrofílico dentro de uma coroa polimérica é de grande importância para muitas aplicações tais como os pigmentos orgânicos e inorgânicos, magnetita, borracha sintética, tintas, adesivos, aditivos para papel e têxtil, tratamento de couro, aditivos para construção de materiais e floculantes.^{219,227,229} São também utilizados em aplicações biomédicas e farmacêuticas como sistemas de transporte e liberação de drogas e em testes de diagnósticos.^{224,227,230}

O rápido aumento desta indústria é devido ao aumento da preocupação ambiental e a regulamentações governamentais visando à substituição dos sistemas baseados em solventes orgânicos por produtos sintetizados em água, bem como ao fato que dispersões poliméricas possuem propriedades únicas que atendem uma grande variedade de necessidades do mercado.²²⁴

2.2.5.1 Polimerização em miniemulsão

Emulsões são sistemas no qual gotas de um líquido estão dispersas em outro líquido imiscível (fase contínua) originando uma emulsão estável com pequenas gotas, as quais são, por razões históricas, chamados de miniemulsão.^{231,232} A definição estrita de miniemulsão é a formação de gotas de monômero estabilizadas por surfactante de tamanho médio entre 50-500 nm.¹¹¹ Para permanecer estável a gota precisa ser estabilizada contra a degradação por difusão molecular também conhecida por "*Ostwald ripening*" e contra a coalescência por colisão para que não ocorra a desestabilização e consequente quebra da emulsão.²³¹

A polimerização em miniemulsão^{224,228,233,234} começou com uma reação contendo monômero insolúvel em água, surfactante, co-surfactante, iniciador solúvel em água e água. Os primeiros relatos sobre o processo de polimerização em miniemulsão são os trabalhos de Ugelstad e colaboradores²³⁵ que realizaram a polimerização de estireno em um sistema onde um álcool de cadeia longa era disperso em mistura de água, persulfato de potássio e lauril sulfato de sódio na temperatura de 60 °C, com agitação mecânica.

Processos de polimerização em miniemulsão possuem diferenças significativas e algumas vantagens em relação ao processo de polimerização clássica em emulsão. A principal característica que diferencia os processos está associada ao tipo de nucleação das partículas que, nas reações em miniemulsão, ocorrem nas gotas de monômeros presentes no meio, ao contrário das reações em emulsão que ocorrem sem a presença de micelas, não necessitando de uma concentração de surfactante acima da CMC.^{228,236}

Geralmente, a nucleação da gota é negligenciada no mecanismo de polimerização em emulsão porque existe um baixo número de gotas de monômero e, portanto uma área relativamente pequena de superfície das gotas. Se, contudo, as gotas de monômero podem ter o tamanho reduzido, a área superficial e por isso a probabilidade de que a nucleação ocorra no interior das gotas aumentam. Isto é alcançado aplicando-se uma forte força de cisalhamento na miniemulsão e é usualmente realizado por ultrasonicação.²²²

Ugelstad e colaboradores^{237,238} demonstraram como a nucleação das gotas pode ser considerada como o principal método para nucleação e, portanto levam a partículas de látex monodispersos. Essas pequenas gotas podem então atuar como nano-reatores nos quais as reações podem ter lugar, tanto no interior das gotas ou na interface das gotas, o que resulta, na maioria dos casos na formação de nanopartículas. Isto é importante para quando se deseja incorporar materiais diversos dentro do sistema para criar esferas de látex funcionalizadas. O processo de miniemulsão é mostrado na Figura 27.²²⁷

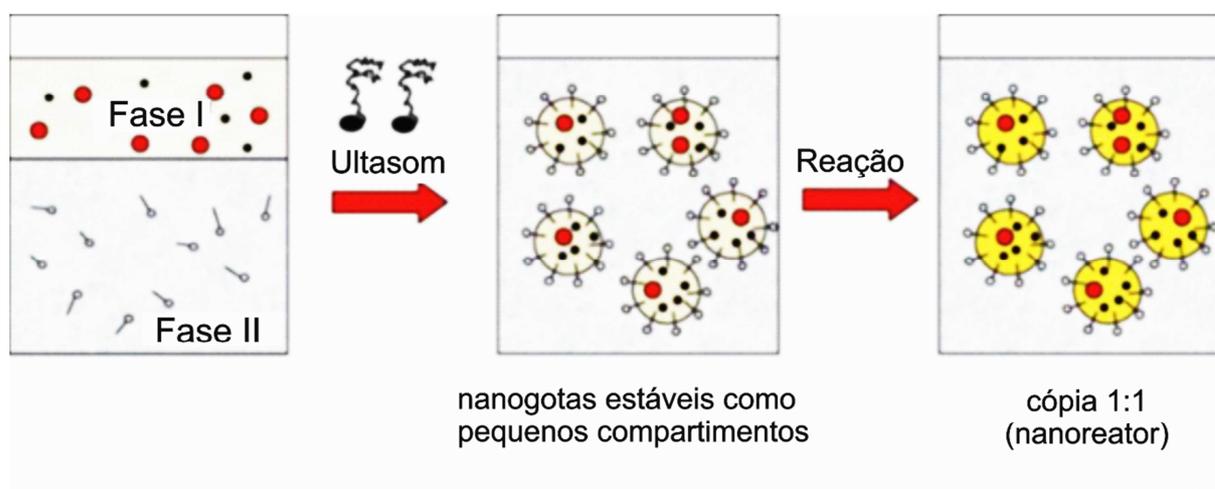


Figura 27 – Figura representativa do mecanismo de polimerização por miniemulsão. Adaptada de Landfester.²²⁷

Para obter uma emulsificação qualquer, alta energia de homogeneização é necessária. Independente da técnica utilizada, a emulsificação inclui duas etapas distintas: a deformação e a ruptura da gota. Isto aumenta a área superficial específica da emulsão e a estabilização dessas interfaces recém-formadas é feita por surfactantes. Miniemulsões podem ser preparadas, por exemplo, por homogeneização mecânica, por simples agitação ou pelo uso de um mixer e um ultraturrax. No entanto, a energia transferida por estas técnicas não é suficiente para se obter gotas pequenas e homoganeamente distribuídas.²³⁹ Uma energia muito maior é necessária para a trituração de grandes gotas em gotas menores porque a resistência da viscosidade durante a agitação absorve muito dessa energia.²³¹

As miniemulsões formadas durante o processo de emulsificação por dispersores de alta velocidade sofrem deformações turbulentas do tipo vórtice, que ocasionam a quebra das gotas, formadas na etapa de formulação, em gotas menores e aumentam a área superficial da miniemulsão, sendo posteriormente estabilizadas pelo surfactante e co-estabilizante.

No processo de emulsificação por ultrassom, acontece o fenômeno conhecido como cavitação acústica, responsável pela formação da miniemulsão,²²⁸ que é o processo de nucleação, crescimento e colapso de bolhas transientes em líquidos expostos a ondas ultrassônicas de baixa frequência (< 1 MHz).²⁴⁰ As ondas ultrassônicas se propagam através de um líquido em ciclos alternados de

compressão e expansão, porém, caso a onda acústica tenha pressão suficientemente alta, pode vencer as forças intermoleculares num ponto do líquido, criando uma cavidade para a qual podem se difundir, durante a etapa de expansão, os gases e vapores presentes no líquido. Na etapa de compressão, os gases e vapores não retornam completamente para o líquido, resultando em aumento efetivo do tamanho da cavidade durante os ciclos seguintes de compressão e expansão até que seja atingido seu diâmetro crítico, entrando em violento colapso.²⁴¹ O colapso das bolhas transientes provoca a liberação de grande quantidade de energia, gerando temperaturas locais instantâneas muito elevadas e pressões da ordem de centenas de atmosferas.²⁴²⁻²⁴⁴

Na miniemulsão, as gotas da fase dispersa sofrem deformações nesse processo, ao se colidirem com bolhas vazias ou cheias com o próprio vapor do monômero, geradas pela radiação ultrassônica. Essas novas gotas formadas por cavitação são estabilizadas pelo uso dos surfactantes dissolvidos na fase contínua. O processo de emulsificação por ultrassom é um método eficaz para a redução de tamanho das gotas, entretanto é aplicado somente para pequenas quantidades²²⁴ enquanto os dispersores de rotor-estator com geometrias especiais de rotor, microfluidizadores e homogeneizadores de alta pressão são utilizados em escala industrial.²²⁸

O aumento da área superficial proveniente da diminuição do tamanho das gotas através do cisalhamento é essencial para o aumento da massa molar dos polímeros formados, pois esta gera uma maior quantidade de nanorreatores (nanogotas de monômero) presentes no meio. Um maior número de partículas faz um melhor uso e aproveitamento dos radicais gerados, pois o aumento da área superficial eleva a probabilidade de somente um radical iniciar e propagar a reação diminuindo assim os efeitos de terminação além de favorecer a formação de cadeias poliméricas de elevado tamanho e elevadas massas molares.²⁴⁵

Processos em miniemulsão fazem uso de iniciadores tanto hidro- como organossolúveis, diferentemente das emulsões que utilizam somente iniciadores hidrossolúveis. Essas polimerizações geralmente apresentam como características importantes um menor tamanho final de partícula e uma maior estabilidade do produto final em relação às polimerizações em emulsão.^{228,236} O iniciador organicamente solúvel forma um oligoradical que fica dentro da gota do monômero.

No caso de um iniciador organossolúvel, ele está dissolvido no monômero antes da miniemulsificação. Este tipo de iniciador é preferencialmente escolhido para monômeros com alta solubilidade em água, a fim de evitar nucleação secundária na fase aquosa ou para um monômero com solubilidade extremamente baixa em água, fazendo com que a concentração na fase aquosa não seja suficientemente alta para criar oligoradicaís que possam entrar nas gotas e dar continuidade a reação de polimerização. Miniemulsões pode ser iniciadas e estabilizadas por um iniciador muito hidrofóbico, por exemplo, 2,2'-azobis(2-metil-butironitrila), que pode atuar simultaneamente como iniciador e surfactante ou co-estabilizador. Por outro lado, ao se utilizar um iniciador organossolúvel dois radicais gerados pela decomposição do iniciador dentro da partícula podem se recombinar antes de iniciar a polimerização.^{228,233}

Iniciadores solúveis em água também podem ser utilizados para iniciar a polimerização a partir da fase aquosa. A iniciação a partir da fase contínua é similar á polimerização em emulsão convencional, onde principalmente iniciadores solúveis em água são utilizados. Neste caso, radicais de cadeia curta são formados primeiramente na água e, em seguida difundido para as gotículas do monômero ou partículas para fazer com que a partícula cresça.^{228,233,246} Se um iniciador solúvel em água é utilizado, tanto a nucleação de gotas (para formar grande partículas) e nucleação micelar (para formar partículas submicrométricas) podem ocorrer. O equilíbrio entre estes dois mecanismos é dependente do tipo de surfactante e quantidade e solubilidade em água do monômero.²³³

A alta estabilidade das gotas é assegurada pela combinação do componente anfifílico, do surfactante, e do co-surfactante, que é solúvel e homogeneamente distribuído na fase das gotas. O co-surfactante atua para prevenir dois processos: a coalescência das gotas e a degradação por difusão molecular, Figura 28. A natureza randômica da coalescência das gotas pode criar um látex final que contém partículas de tamanhos não uniformes. A coalescência e a degradação por difusão molecular (a difusão do monômero a partir de gotas pequenas para outras maiores) é evitada porque o hidrófobo cria uma barreira na superfície das gotas. A degradação por difusão molecular é mais pronunciada quando o monômero e o polímero são pouco solúveis na fase aquosa e se vê a difusão de oligoradicaís de um centro de nucleação para outro. Pela prevenção da difusão molecular, o látex somente se forma a partir das gotas originaís.²²²

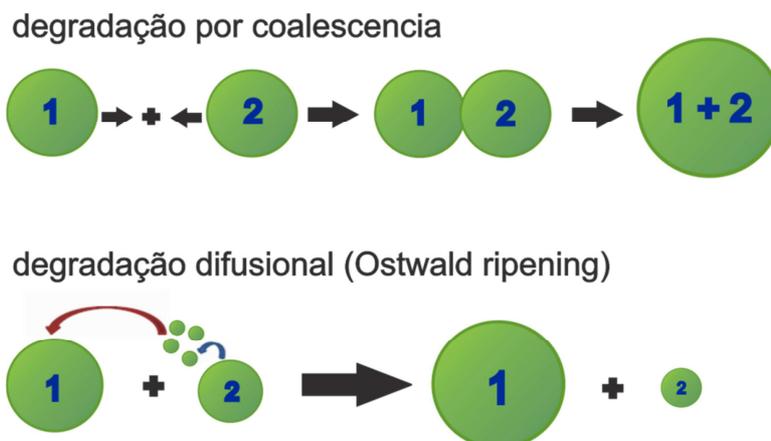


Figura 28 – Mecanismos de degradação.

O co-surfactante tem baixa ou nenhuma solubilidade na fase contínua em relação à fase da gota e, por conseguinte, acumula-se uma pressão osmótica nas gotas (por este motivo é também chamado de agente de pressão osmótica) contrariando a pressão de Laplace.²²⁷ O controle de pressão de Laplace faz com que as pequenas gotas de monômero não se difundam no meio e, deste modo, não sejam absorvidas pelas gotas maiores. Obviamente, é necessário que a pressão osmótica externa gerada pela presença do hidrófobo na superfície da gota deve ser um pouco maior, ou igual, a pressão interna presente nas gotas menores.²²⁴

O surfactante é também essencial em uma polimerização em miniemulsão, pois além de minimizar os efeitos de coalescência das gotas de monômero é capaz de diminuir a energia interfacial da fase contínua.^{224,228,236} A coalescência é então reduzida através das repulsões eletrostáticas geradas pelo surfactante que recobre parcialmente a superfície das gotas reduzindo a probabilidade de colisões e impedindo que estas se tornem gotículas maiores.²⁴⁷

Polimerizações em miniemulsão são possíveis através de diferentes técnicas. Não há dúvida de que a polimerização radical pode ser executada com vários monômeros diferentes (por exemplo, estireno, acrilatos, metacrilatos, acrilamidas, fluoroacrilatos, etc.). Copolimerizações entre dois monômeros hidrofóbicos são igualmente bem adequadas para obter copolímero com materiais homogêneos, e a

copolimerização de monômeros hidrofóbicos e hidrofílicos leva a obtenção de partículas de copolímeros anfifílicos.^{224,231,233}

Durante muito tempo, a polimerização em miniemulsão permaneceu apenas como uma curiosidade científica, mas nos últimos anos muitas novas aplicações têm sido descobertas para essa nova metodologia de polimerização. Dentre as diversas aplicações desenvolvidas até a atualidade destacam-se: a produção de látex com alto teor de sólidos e baixa viscosidade,²⁴⁸ a polimerização em reatores contínuos,^{249,250} a polimerização radicalar controlada em meio disperso,²⁵¹⁻²⁵³ a polimerização catalítica,²⁵⁴ a incorporação de monômeros hidrofóbicos,²⁵⁰ a polimerização aniônica em meio disperso,²⁵⁵ a polimerização em etapas em meio disperso aquoso,²⁵⁶ a produção de polímeros de baixo peso molecular em meio disperso,²⁵⁷ entre outros.

A força do processo de miniemulsão é que ele não é limitado a polimerização radicalar; outros tipos de polimerizações também podem ser realizados. Polimerização aniônica em miniemulsões não aquosas²⁵⁵ e aquosas,²⁵⁸ polimerizações catiônicas de *p* – metóxiestireno,²⁵⁹ polimerizações de metástase de abertura de anel de norboreno^{260,261} entre outros tipos de polimerizações podem ser realizados em miniemulsão.²⁶²⁻²⁶⁵ Destaca-se também que esta técnica tem se mostrado uma poderosa ferramenta para a preparação de nanopartículas poliméricas híbridas. Produtos híbridos orgânicos, isto é, polímero-polímero,^{266,267} híbridos de polímero-partículas de sílica,^{268,269} encapsulação de um líquido,²⁷⁰ encapsulação de pigmentos em miniemulsão^{225,271} já foram obtidos via miniemulsão.

Alguns pesquisadores se voltaram para o estudo do processo RAFT em sistemas de emulsão e miniemulsão,²⁷²⁻²⁷⁴ pois a polimerização radicalar controlada em meio aquoso é de grande interesse da indústria. No entanto, a instabilidade coloidal é um importante problema na implementação de polimerização RAFT em emulsão. A taxa de retardação, a separação de fases e a perda de controle da distribuição da massa molar são sempre observadas. Isto pode ser atribuído ao transporte deficiente do agente RAFT das gotas do monômero hidrofóbico para as partículas. Para um sistema semelhante, a polimerização RAFT em miniemulsão parece mais promissora. Em um ideal caso, as partículas finais são apenas a cópia das gotas iniciais, ou seja, o número de partículas não se altera durante o processo de polimerização. Assim, os agentes RAFT podem ser distribuídos igualmente nas

gotículas no início da polimerização, e o transporte dos agentes RAFT é eliminado durante todo o processo de polimerização.^{172,275}

A miniemulsão é considerada a maneira mais eficaz para realizar a CRP em sistemas aquosos uma vez que a polimerização ocorre principalmente dentro das micelas intumescidas do monômero sendo, portanto, menos dependente do transporte do monômero para que se obtenha controle sobre a reação.^{59,228,276}

Na verdade, a polimerização RAFT em miniemulsão não foi tão bem sucedida no início. A instabilidade coloidal foi observada com surfactantes iônicos.^{277,278} Várias estratégias foram utilizadas para melhorar a estabilidade do látex, melhorando as características “living” da polimerização RAFT e diminuindo o tamanho e a distribuição das partículas e a dispersidade.^{59,279,280} Muitos esforços foram feitos para combinar polimerização RAFT com técnica de miniemulsão na tentativa de trazer muitos benefícios incluindo um controle excelente da massa molar e PDI bem como capacidade de se trabalhar com processos ambientalmente eficientes.^{130,228,277,278}

Trabalhos envolvendo RAFT em miniemulsão foram desenvolvidos por Minami e colaboradores,²⁸¹ Dong e colaboradores,²⁸² Gou e colaboradores,²⁸³ Utama e colaboradores,²⁸⁴ Stoffelbach e colaboradores,²⁸⁵ Delmas,²⁸⁶ entre outros. Pesquisas envolvendo monômeros fluorados na obtenção de polímeros e copolímeros utilizando polimerizações RAFT em miniemulsão foram realizadas por Charleux e colaboradores,²⁸⁷ Patil e colaboradores,²⁸⁸ Thurecht e colaboradores,²⁸⁹ Whittaker e colaboradores.²⁹⁰

2.3 Fluorocompostos em Imagem de Ressonância Magnética (IRM)

Por definição, a ressonância magnética é a propriedade física exibida por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio em determinada frequência emitem rádio sinal, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem.^{291,292 293,294} O processo por meio do qual o núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente é conhecido como relaxação. Ela ocorre por meio da relaxação spin-rede e da relaxação spin-spin, as

quais são definidas por duas constantes exponenciais de tempo T1 e T2, respectivamente.^{295,296}

Sinais de ressonância magnética nuclear foram observadas pela primeira vez em 1946 por dois grupos independentes, Purcell, Torrey e Pound,²⁹² que estudavam os sólidos e Bloch, Hansen e Packard,²⁹¹ que estudavam os líquidos. Na década de 1950 Shaw²⁹⁷ utilizou RMN para medir o teor de água de alimentos animais e vegetais. Transferindo este conceito para o corpo humano, Odelblad²⁹⁸ tornou-se o pai de aplicações biomédicas de RMN. Durante as próximas duas décadas, seu grupo de pesquisa contribuiu com mais de 40 trabalhos para a literatura sobre aplicações biomédica de RMN, incluindo tecidos animais,²⁹⁸ informações das hemácias,²⁹⁹ muco cervical humano³⁰⁰, tecidos e fluidos do olho.³⁰¹

No início dos anos 70, Damadian³⁰² demonstrou diferenças entre os tempos de relaxação em tecido normal e cancerígeno de ratos. Nesta mesma época, Weisman e colaboradores³⁰³ foram capazes de obter sinal de hidrogênios a partir de um tumor na cauda um rato vivo e Lauterbour,³⁰⁴ obteve as primeiras imagens com a ressonância magnética nuclear.

O diagnóstico precoce e preciso de doenças, como o câncer, é de crucial importância para o sucesso do tratamento.^{289,290} Técnicas como a tomografia axial computadorizada, a ressonância magnética, ultrassom, etc, são capazes de detectar várias doenças, mas muitas vezes o limite de detecção só permite um diagnóstico relevante quando a doença evoluiu além da possibilidade de recuperação aceitável e a detecção precoce requer técnicas de imagem com maior sensibilidade, mantendo a especificidade para estados patológicos como, por exemplo, tumores.

As diversas aplicações dos sistemas de copolímero em bloco anfífilos na indústria biomédica têm contribuído significativamente para o desenvolvimento do conceito emergente da nanomedicina personalizada.^{305,306} Imagens clínicas não-invasivas e não-destrutivas capazes de revelar detalhes estruturais fisiológicos e patológicos não só são importante para avaliação rápida e precisa da condição do paciente, mas também para melhorar o conforto do paciente.³⁰⁷ Um marco nesse sentido foi a técnica de imagem de ressonância magnética (IRM) baseada em sinais de ¹H.^{308,309} Como uma modalidade de diagnóstico chave a IRM atraiu considerável atenção por causa de suas propriedades não-invasiva e não destrutiva. Além disso, com esta técnica é possível obter imagens de alta resolução, incluindo imagens tridimensionais com contraste anatômico detalhado mesmo de tecidos moles, que

podem ser visualizados de forma confiável.³¹⁰⁻³¹² No entanto, o sinal de fundo endógeno de IRM de ^1H muitas vezes implica em baixa relação sinal-ruído, e mecanismos de contraste complementares são necessários.^{308,313}

Devido aos recentes avanços na instrumentação, uma rota bastante simples para a melhoria da capacidade de IRM é a detecção multinuclear com superposição de imagens provenientes de núcleos distintos.³¹⁴ Entre outros, agentes IRM contendo ^{19}F são o foco de uma extensa pesquisa por causa da ausência no corpo de sinal endógeno, alta abundância natural, alta razão giromagnética e elevada sensibilidade do deslocamento químico do ^{19}F em relação ao microambiente.³¹⁴⁻³¹⁶

A conexão entre a ciência de polímeros e a ciência de nanomateriais requer a síntese de estruturas poliméricas diversificadas para produzir dispositivos com funcionalidades e performances distintamente superiores àquelas observadas em sistemas manufaturados através de procedimentos convencionais.³¹⁷ Os copolímeros em bloco são uma classe de material “*soft*” capaz de auto-montagem para formar estruturas ordenadas em escala nanométrica.³¹⁸ Isto se deve, sobretudo, a habilidade característica de macromoléculas com arquiteturas complexas de se auto-organizar em morfologias de ordem superior (ex.: cilindros, bastões, vesículas, esferas ocas, túbulos ramificados, lamelas, etc.).³¹⁹

Polímeros em bloco com propriedades inversas como os copolímeros em bloco anfífilicos e suas estruturas auto-organizadas são utilizados em muitas aplicações modernas como próteses biomédicas, processos de distribuição de drogas e diversas aplicações em nanotecnologia.³²⁰⁻³²⁵ Dentre estes, destacam-se os copolímeros fluorados, pois possuem propriedades notáveis como alta estabilidade térmica, resistência química excelente, excelente propriedades mecânicas em temperaturas extremas, maior resistência contra intempéries, repelência frente a água e óleo, baixa inflamabilidade além de baixo índice de refração.³²⁶ Estas características possibilitam aplicações destes materiais em diversas áreas: aeroespacial, eletrônica, construção, automotiva e medicina nuclear.³²⁷

Os progressos nesta área baseiam-se fortemente em estratégias para incorporar compostos altamente fluorados com protocolos de ressonância magnética. Emulsões que contenham perfluorocarbonos e micelas de perfluorados auto-organizadas ou vesículas de surfactantes de baixa massa molar têm sido amplamente utilizados em pesquisa de IRM de ^{19}F .^{315,328} Estes sistemas são

interfaces típicas líquido-líquido conhecidos por serem propensos a rearranjos estruturais sobre as mudanças no meio de dispersão, tais como diluição elevada e variações da concentração de eletrólito.³²⁹

As micelas feitas a partir de copolímeros em bloco são comparativamente mais resistentes sob condições fisiológicas; eles podem resistir a alta diluição após a injeção devido a uma dinâmica de equilíbrio de troca muito mais lenta do que as micelas de surfactantes com baixa massa molar,^{330,331} mas apenas para um determinado período de tempo. Ainda assim, design criativo de polímeros pode permitir modificações químicas pós-montagem dentro dos agregados com o objetivo de induzir a formação de pontos de ramificação permanentes (ligações covalentes cruzadas – reticulação).^{332,333} Nanopartículas micelares que possuem reticulação podem, como resultado, ser manipuladas e utilizadas em aplicações onde pHs extremos, altas temperaturas, sistemas diluídos ou concentrados, presença de aditivos, etc, são muitas vezes necessários. Além disso, as nanopartículas poliméricas podem ser concebidas para detectar e adaptar-se a microambientes específicos, permitindo assim que uma combinação de agentes terapêuticos e de diagnóstico ("theranostics"), em que a ideia consiste em utilizar partículas não só para buscar imagens mostrando onde a doença está no corpo, mas também para tratar localmente e imediatamente através dos mesmos nanodispositivos.^{305,306,333}

O acompanhamento destes dispositivos "*in vivo*" requer uma boa sensibilidade dos núcleos de ^{19}F , o que está diretamente relacionado com a concentração, mobilidade molecular e agregação de segmentos fluorados. A criação de macromoléculas, por conseguinte, deve contemplar a incorporação de elevados conteúdos de ^{19}F e mecanismos para frustrar agregação de segmentos fluorados, possibilitando assim uma elevada mobilidade.²⁸⁹ Neste sentido, a maior parte das abordagens para a síntese bem definida de copolímeros anfifílicos fluorados auto-organizados foram até agora baseadas em técnicas de polimerização radicalar controlada, com os quais os químicos de polímeros podem projetar macromoléculas com posicionamento muito preciso de átomos de flúor. Por exemplo, polímeros hiper-estatísticos podem ser concebidos para existir sob a forma de nanopartículas unimoleculares em solução aquosa. As medidas do tempo de relaxamento T1 e T2 de soluções que contêm as partículas de ^{19}F demonstraram a elevada mobilidade segmentar em torno dos átomos de flúor, o que foi atribuído à sua distribuição

aleatória que impede a agregação.^{289,334,335} Isto possibilita sua utilização em IRM, como pode ser visto na Figura 29.

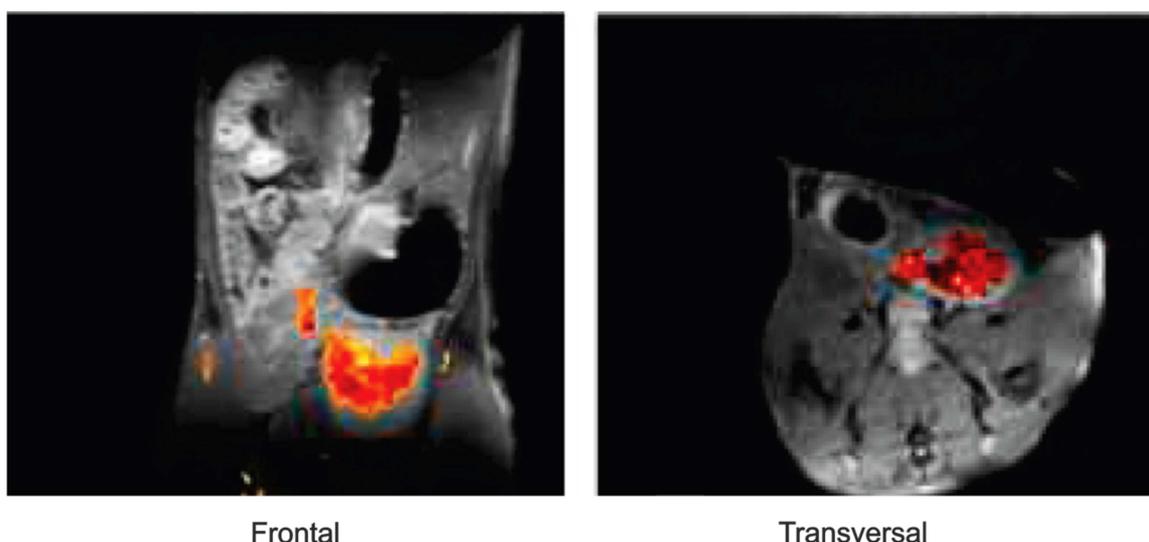


Figura 29 – Imagens de ressonância magnética da região abdominal de um rato 2 h após a injeção do polímero PDMAEA-*stat*-TFEA na veia da cauda do rato. O polímero aparece acumulado na bexiga. Figura adaptada de Thurecht.²⁸⁹

Um grande potencial para aplicações em IRM de ^{19}F foi também verificada em copolímeros em bloco anfifílico parcialmente fluorados preparados por processos de copolimerização que conduzem à incorporação aleatória do monômero (met)acrilatos de 2,2,2-trifluoroetila, na região hidrofóbica,^{336,337} ou hidrofílica dos polímeros.³³⁸

Funcionalidades adicionais também precisam ser integradas às partículas, tais como capacidade de carregamento de drogas (fármacos) e especificidade celular. A este respeito, a transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação (RAFT) tem sido considerado como uma ferramenta versátil e eficaz para controlar a arquitetura e a funcionalidade final de cadeias de macromoleculares complexas.³³⁹ Na maioria dos casos, no entanto, o produto final foi obtido após sucessivas etapas de reação e/ou purificação.^{289,332,335-338} Conseqüentemente, maneiras diferenciadas para a preparação destes copolímeros em um processo com menos etapas (“*one-pot*”) ou com vocação ambiental (miniemulsões) são relevantes, não só para aumentar a popularidade de tais sistemas em outras áreas, mas também para acelerar a sua produção industrial.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Reagentes e Solventes

Os monômeros acrilato de 2,2,2-trifluoretila (TFEA, Aldrich, 99%) e metacrilato de 2,2,2-trifluoretila (TFEMA, Aldrich, 99%) foram destilados sob pressão reduzida sobre CaH_2 antes da polimerização. Todos os outros reagentes e solventes utilizados nas sínteses deste trabalho adquiridos comercialmente das empresas Vetec® e Sigma-Aldrich® eram de grau PA ou espectroscópico e foram utilizados como recebidos, sem tratamento prévio, salvo indicação contrária explícita.

3.2 Análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Nuclear Magnética de hidrogênio (RMN ^1H) foram registrados nos instrumentos Bruker DPX 200 MHz e DPX 400 MHz. As análises de RMN de ^{19}F a partir das quais os parâmetros T1 e T2 foram determinados, foram realizadas em um instrumento Bruker DPX 600 MHz. Os deslocamentos químicos são dados em ppm relativos ao sinal do TMS ou do sinal residual do solvente, conforme reportado por Gottlieb.³⁴⁰

3.3 Análises de Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

Análise de cromatografia de permeação em gel (GPC) dos polímeros e copolímeros foram realizadas em um sistema Shimadzu equipado com um controlador SCK-10A, bomba LC-10AD, equipado com detectores de índice de refração RID-10A e UV-vis SPD-20A. O sistema de colunas foi constituído de uma pré-coluna de guarda TSKgel HXL e uma coluna TSKgel G3000H_{XL}, dispostas em

um forno CTO-20A com temperatura controlada em 40 °C. O eluente utilizado em todos os casos foi tetrahidrofurano (THF) com um fluxo de 1 mL/min. As massas molares foram calculados com base em padrões de poliestirenos. As amostras, dissolvidas em THF, com concentração da ordem de 1,0 – 5,0 mg/mL foram previamente filtradas em membranas de Nylon com poros de 0,45 µm.

3.4 Microscopia de Força Atômica (AFM)

As observações de AFM foram realizadas em modo de contato usando um microscópio Agilent 5500 AFM/SPM, sem qualquer pré-tratamento da amostra e em condição ambiente. Os cantilevers microfabricados de Si tipo NCH utilizados tinham constante de fonte nominal de 0,2 N/m e frequência de ressonância nominal de 13 kHz. A velocidade de varredura utilizada foi inferior a 2 Hz, a fim de ter um bom acompanhamento da morfologia da superfície. As amostras foram preparadas por deposição de uma gota de solução aquosa $0,01 \text{ mg.mL}^{-1}$ de copolímero em substratos de mica seguida de secagem durante a noite à temperatura ambiente. As imagens foram ainda mais auto-achatadas e analisadas utilizando o software WSXM.³⁴¹

3.5 Preparo das emulsões

A pré-emulsão foi sonificada em um processador ultrassônico Sonics VC com potência máxima de 500 W equipado com ponta de prova com $\frac{3}{4}$ ", específica para volumes de 10 -250mL, sob amplitude de 75 % em modo contínuo. Todos os experimentos realizados em banho de gelo para evitar um grande aumento da temperatura e consequente polimerização por aquecimento devido a grande liberação de calor provocada pelo ultrassom.

3.6 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

As análises de espalhamento de luz dinâmico (DLS, do inglês, *Dynamic Light Scattering*) foram realizadas em um goniômetro BI-200SM com sistema de espalhamento de luz constituída por laser de 75 mW He-Ne de operação linear polarizada com comprimento de onda (λ) de 632,8 nm e um detector fotodiodo de avalanche BI-APD.

As funções de autocorrelação foram obtidas utilizando um correlator BI-9000AT digital, e gravadas utilizando o software de controle Correlator BI-DLSW. As amostras foram colocadas em células de vidro 10 milímetros de diâmetro e mantidas a uma temperatura constante de $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

A medida das funções intensidade de correlação $g_2(t)$, foram determinados utilizando o algoritmo REPES (incorporado no programa GENDIST). O raio hidrodinâmico (R_H) (ou o diâmetro, $D = 2R_H$) foi calculado a partir da relação de Stokes-Einstein e a dispersidade foi estimada a partir das análises cumulantes.

O DLS é a técnica mais versátil e útil para medir *in situ* os tamanhos, distribuição de tamanho, e, em alguns casos, as formas de nanopartículas em solução.¹¹³ O DLS algumas vezes é também descrito como espalhamento de luz quase elástico (EQLS, do inglês *Quase-elastic Light Scattering*) e espectroscopia de correlação de fótons (PCS, do inglês *Photon Correlation Spectroscopy*).^{342,343}

O fundamento principal da técnica de DLS está centrado na determinação das flutuações na intensidade da luz espalhada pelo sistema irradiado (partículas), em função do tempo, bem como, no cálculo da respectiva função de auto-correlação. Esta técnica apresenta uma vantagem comparada ao espalhamento de luz estático por permitir a determinação da distribuição do diâmetro das partículas e não apenas um valor médio de diâmetro. Outra importante vantagem que se obtém com o emprego do DLS é a obtenção de informações sobre a composição superficial das partículas, uma vez que, o método é sensível ao diâmetro hidrodinâmico efetivo, que equivale ao raio da partícula somado ao raio da camada de solvatação.³⁴³⁻³⁴⁵

Como é de se esperar, as partículas espalhantes em meio líquido encontram-se em movimento. Se as partículas estão se movendo, as flutuações na intensidade de luz espalhada estão diretamente relacionadas com o movimento Browniano.³⁴⁵ Portanto, a técnica do DLS é eficaz para detectar flutuações temporais na

intensidade de luz espalhada devido a flutuações de concentração e densidade na amostra, causadas pelo movimento Browniano. Por meio de um correlador digital, o número de fótons que entra no detector é gravado e analisado, sendo o sinal da radiação assim adquirido na forma de uma função de correlação temporal.³⁴³

Desta forma, as flutuações locais dentro do volume de espalhamento estão relacionadas com o coeficiente de difusão aparente e o vetor de onda do espalhamento, segundo a Equação 1.

$$\Gamma = D \cdot q^2 \quad \text{Equação 1}$$

onde, Γ é a constante de correlação ou de relaxação, D é o coeficiente de difusão aparente e q é o vetor de onda do espalhamento.

O experimento de DLS consiste, portanto, em obter a flutuação do sinal de intensidade de luz espalhada com o tempo, realizar o cálculo da correlação desses valores e, por transformada de Fourier, obter o espectro de frequências de flutuação. Ajustando-se esse espectro por uma curva Lorentziana, Equação 2, e utilizando-se o valor da meia altura à meia largura da curva, obtém-se a respectiva constante de correlação, $G(\tau)$, ou constante de relaxação.

$$G(\tau) = A + B \exp(-2Dq^2\tau) \quad \text{Equação 2}$$

Onde A é o valor da linha base e B é o fator pré-exponencial contendo constantes ópticas do equipamento e da amostra.

Uma vez que o coeficiente de difusão aparente pode conter contribuições tanto do movimento rotacional como do translacional, é necessário extrapolar o coeficiente de difusão aparente ao vetor de onda puro (D_0) para se obter o coeficiente de difusão translacional. O Raio hidrodinâmico das partículas (R_H) é obtido de D_0 , aplicando-se a equação de Stokes-Einstein, Equação 3.³⁴³

$$R_H = \frac{kT}{6\pi\eta D_0} \quad \text{Equação 3}$$

Onde k é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta e η é a viscosidade do solvente.

3.7 Métodos de preparação de micelas

A metodologia aplicada na preparação de sistemas poliméricos é um parâmetro chave no controle cinético e termodinâmico do mecanismo do processo de automontagem de copolímeros em bloco, pois define a coordenada de interação polímero-solvente,³⁴⁶ ou seja, dispor as cadeias poliméricas anfifílicas em um microambiente adequado para que a auto-organização tenha lugar de forma ordenada, levando à formação de sistemas uniformes em termos de tamanho e morfologia é fundamental para a obtenção do sucesso na auto-organização. Neste trabalho os métodos de Dissolução Direta (DD) e Dissolução Indireta (DI) foram escolhidos na tentativa de auto-organizar os copolímeros anfifílicos obtidos.

3.7.1 Método da dissolução direta (DI)

No método de dissolução indireta o copolímero em bloco é dissolvido em um solvente orgânico comum (isto é, termodinamicamente bom para ambos os blocos) que seja miscível com água, tal como, *N,N*-Dimetilformamida (DMF), THF e 1,4-dioxano. Subsequentemente adiciona-se água, em taxa e quantidade controlada, à fase orgânica contendo as cadeias dissolvidas molecularmente. A qualidade do solvente para cada bloco muda gradualmente na medida em que se adiciona água. Ou seja, fica cada vez melhor para um bloco e pior para outro. A micelização ocorre quando a Concentração de Água Crítica (CAC) é atingida, e tem por finalidade minimizar o contato entre o bloco solvofóbico e o solvente.³⁴⁶ Em ambos os métodos a fração orgânica (em geral de 2 a 50% v/v) pode ser retirada da solução por evaporação natural, rota-evaporação a pressão reduzida ou diálise.

Na tentativa de produzir soluções auto-organização a partir dos copolímeros sintetizados utilizou solvente orgânico para solubilizar os copolímeros sólidos secos, apenas aqueles que não foram possíveis preparar por DD. Após a adição do solvente a solução ficou aproximadamente 12 h sob agitação branda e em seguida foi adicionado água lentamente. As soluções permaneceram por mais 24 h sob agitação branda e posteriormente foi realizada diálise contra água por 48 h para

retirada do solvente orgânico e obtenção das micelas desejadas. Esta metodologia foi utilizada na auto-organização dos copolímeros da série **33a-e**.

3.7.2 Método da dissolução indireta (DD)

O método de dissolução direta consiste simplesmente em dissolver uma determinada quantidade de copolímero em bloco anfifílico em um solvente no qual pelo menos um dos segmentos é ligeiramente solúvel.^{346,347} Em geral, a auto-organização ocorre progressivamente sob agitação até que o equilíbrio termodinâmico seja atingido, dentro de um período de tempo que pode variar de minutos a semanas. A cinética de auto-organização não depende apenas de parâmetros experimentais, como temperatura, solvente, presença de aditivos, etc, mas também de propriedades macromoleculares intrínsecas, como a massa molar, relação da fração de volume entre os segmentos solvofílicos e solvofóbicos e da temperatura de transição vítrea (T_g).

A manipulação de copolímeros em bloco anfifílicos em meio aquoso é intrinsecamente difícil. Assim, a dissolução direta tem sido considerada adequada para esse fim, somente, para sistemas exibindo blocos formadores da coroa maiores que os blocos formadores do núcleo (*star-like micelles*). Ou seja, sistemas com baixa fração de volume do bloco hidrofóbico. Ainda assim, a preparação de nanopartículas micelares em água frequentemente requer que a temperatura da solução durante o protocolo de preparação seja superior à T_g dos blocos constituintes, a fim de dar mobilidade às cadeias individuais.³⁴⁶ Portanto, esta técnica é utilizada principalmente para polímeros e drogas moderadamente hidrofóbicos.

No método de DD em uma massa determinada de copolímeros acrescentou água até o volume desejado e a solução ficou, 24 h sob agitação branda a temperatura ambiente para estabilização das estruturas. As soluções formadas foram filtradas, em um filtro com porosidade 0,45 μm e adicionadas em cubetas livre de poeira e outros contaminantes para a realização das análises de DLS. A fim de verificar a influencia da filtração na auto-organização algumas

medidas de DLS foram realizadas sem filtração das soluções micelares. Esta metodologia foi utilizada na auto-organização dos copolímeros da série **34a-e**.

3.8 Procedimento Experimental de Síntese

3.8.1 Síntese de agentes de transferência de cadeia

Os compostos ácido 2-(dodeciltiocarbonotioiltio)-2-metilpropanóico (DTMPA) e ácido 2-metil-2-(propiltiocarbonotioiltio)-propanóico (MPTPA) foram preparados seguindo um procedimento “*one-pot*” em várias etapas, conforme previamente descrito³⁴⁸ e representado na Figura 39. Na síntese do DTMPA, por exemplo, 1-dodecanotiol (0,67 g, 3,29 mmol) foi adicionado a uma suspensão de K_3PO_4 (0,70 g, 3,29 mmol) em acetona (10 mL), em um balão de fundo redondo. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 minutos. Dissulfeto de carbono (CS_2 , 0,68 g, 8,98 mmol) foi então adicionado ao recipiente e a solução de coloração amarela intensa foi agitada por mais 10 minutos. Em seguida, brometo de benzila (0,5 g, 2,99 mmol) foi adicionado à reação, e após 13 horas de intensa agitação o solvente foi removido através de redução de pressão. Uma solução 1M de HCl foi adicionada ao produto da reação e foi realizada extração com diclorometano (2 x 100 mL). A fase orgânica foi então lavada com água (100 mL) e solução salina saturada (100 mL) e o solvente foi removido por redução da pressão. O sólido amarelo resultante foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica em sílica, usando uma mistura de acetato de etila e hexano (20:80) como eluente, para render um sólido amarelo brilhante (DTMPA), que é estocado a baixas temperaturas. Rendimento de 90%. RMN de 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C) δ_H = 9,88 (1H, s, COOH), 3,28 (2H, t, S-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 1,72 (6H, s, C-(CH₃)₂), 1,50-1,10 (20H, S-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 0,88 (3H, t, S-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃). Espectros de RMN de 1H do composto DTMPA é apresentado na Figura 40a. Para o CTA MPTPA, Figura 40b, o rendimento foi de 95%. RMH de 1H ($CDCl_3$, 200MHz, 25 °C) δ_H = 10,80 (1H, s, COOH), 3,27 (2H, t, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1,72 (6H, s, C-(CH₃)₂), 1,65-1,45 (2H, m, S-CH₂-(CH₂)₁₀-CH₃), 1,01 (3H, t, S-CH₂-CH₂-CH₃).

3.8.2 Polímeros quasi-diblocos por reações sequenciais (one-pot/two-step)

Para realização da primeira etapa das reações de polimerização, foram utilizados frascos de Schlenk com capacidade de 100 mL. Em um experimento típico, o primeiro monômero foi adicionado ao frasco, seguido do CTA, iniciador radicalar e solvente. A mistura foi então submetida a quatro (04) ciclos de freeze-thaw-pump. Na sequência, o sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a 90 °C, pelo tempo necessário para que cada reação de polimerização ocorresse. Para a adição do segundo bloco, quatro (04) ciclos de freeze-pump-thaw foram realizados previamente em uma alíquota do segundo monômero com solvente nas concentrações indicadas em cada caso. A solução degaseificada foi transferida com cânula ao balão da reação, permanecendo sob agitação magnética a 90 °C pelo tempo necessário para que ocorra a polimerização do segundo monômero, bem como do primeiro monômero remanescente, se fora o caso. O esquema geral de síntese está representado na Figura 30. Para parar a reação de polimerização, a mesma foi aerada e resfriada em nitrogênio líquido por dois minutos. A purificação foi realizada com precipitação em hexano frio, e o produto foi separado por filtração simples. Finalmente, a amostra foi seca sob alto vácuo.

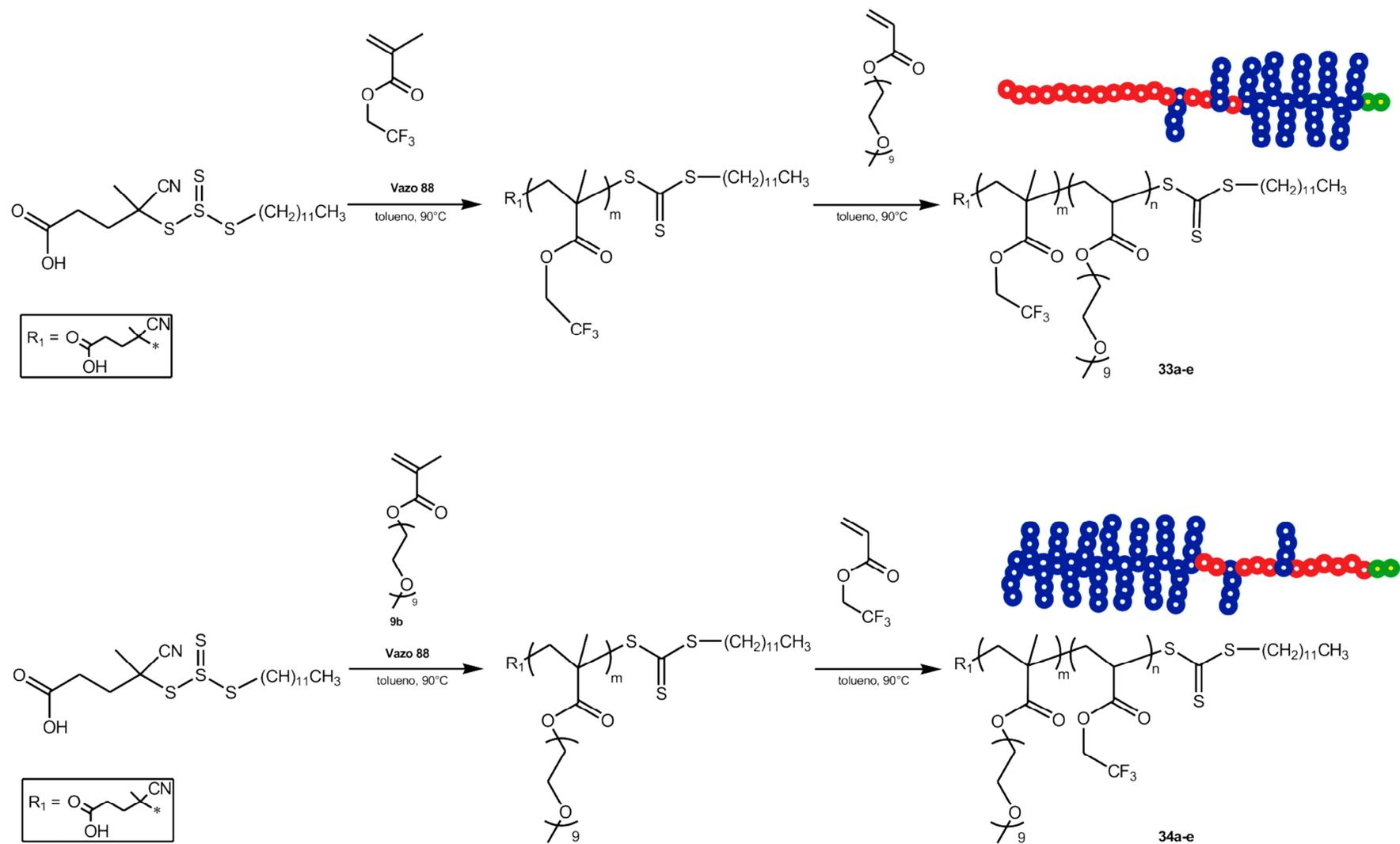


Figura 30 – Representação geral da síntese dos copolímeros das séries **33** e **34** obtidos por RAFT “one-pot/two-step” com Vazo[®] 88 como iniciador térmico em tolueno a 90 °C.

3.8.3 Síntese de macroiniciadores

Para realização das reações de síntese do macroiniciador POEGMA, foram utilizados frascos de Schlenk com capacidade de 100 mL. Em um experimento típico, o monômero foi adicionado ao frasco, seguido do CTA, iniciador radicalar e solvente. A mistura foi então submetida a quatro (04) ciclos de freeze-thaw-pump. Na sequência, o sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a 90 °C, pelo tempo necessário para que cada reação de polimerização ocorresse. Para parar a reação de polimerização, a mesma foi aerada e resfriada em nitrogênio líquido por dois minutos. A purificação é realizada removendo o solvente da reação por redução de pressão. Para a preparação da solução aquosa contendo o macro-CTA água é adicionada até que se obtenha a concentração desejada. Para a obtenção do macro-CTA PEO utilizou-se o procedimento descrito na literatura no trabalho de Steglich e colaboradores.³⁴⁹

3.8.4 Polímeros diblocos obtidos através de polimerização em miniemulsão

Em um recipiente, o monômero foi misturado com hexadecano e AIBN. A fase orgânica foi então adicionada na fase aquosa (água e macro-CTA) que permaneceu sob vigorosa agitação. Após 15 minutos a mistura resultante foi submetida a ultrassom (500W Vibracell VC505, amplitude = 75%) por 2.0 min., salvo indicação contrária explícita. A miniemulsão estável obtida foi então transferida para um balão de fundo redondo e desoxigenada por purga com nitrogênio gasoso durante 30 min em banho de gelo. Após esta etapa, o balão foi colocado em banho de óleo pré-aquecido a 75 °C pelo tempo necessário para que a reação de polimerização ocorresse. O esquema geral da síntese está representado na Figura 31. A síntese dos macro-CTA's seguem os mesmos procedimentos experimentais citados anteriormente na seção 3.8.3.

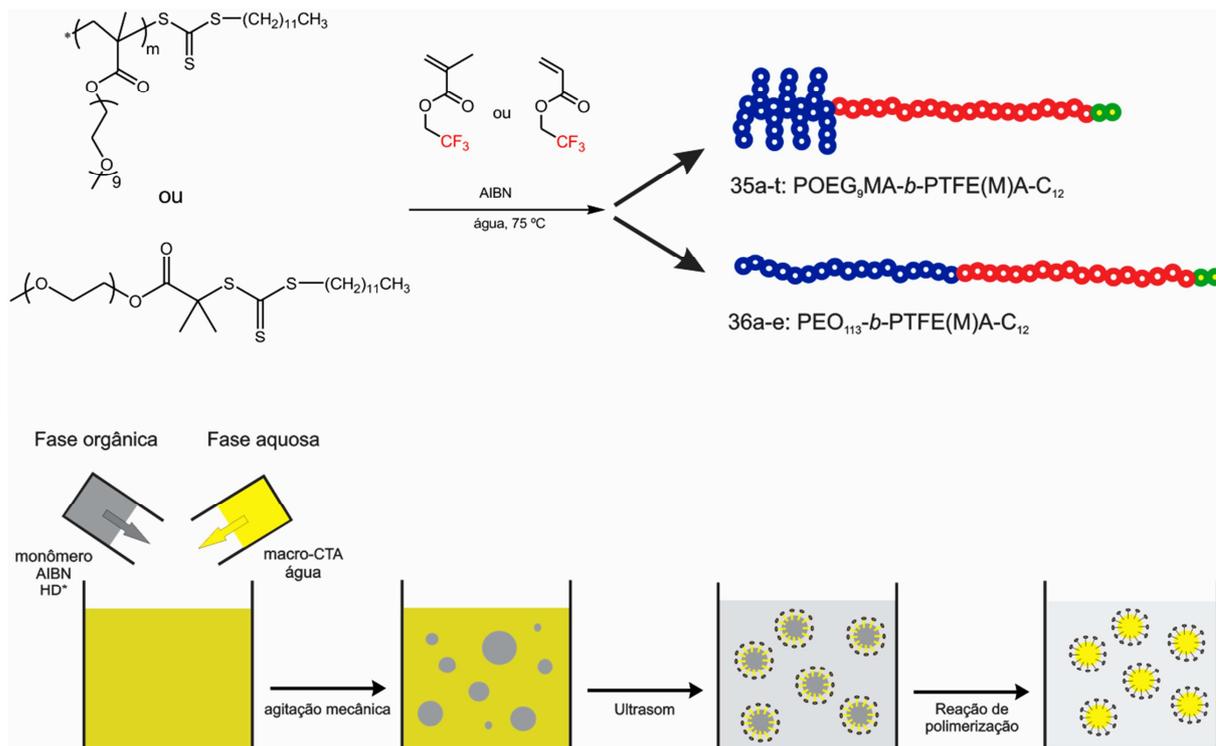


Figura 31 – Representação geral da síntese dos copolímeros das séries **35** obtidos por RAFT em miniemulsão com AIBN como iniciador térmico a 75 °C. * é coestabilizador hexadecano.

3.8.5 Estudos cinéticos

Os estudos cinéticos foram realizados a partir de alíquotas retiradas das reações de polimerização (50 - 100 μL) em períodos pré-determinados, e resfriadas em nitrogênio líquido para parar a reação. Análises de RMN ^1H e GPC foram realizadas na sequência. A conversão foi calculada através da integração dos sinais dos grupos funcionais dos monômeros/polímeros. Os resultados obtidos foram analisados de acordo com as teorias que descrevem os comportamentos de polimerizações radiculares controladas.

3.8.6 Cálculos de conversão

Massas molares teóricas (M_n (teo)) e o grau de polimerização (D_p (teo)) foram calculadas a partir da conversão de monômeros determinados por análise de RMN de ^1H das alíquotas das reações, presumindo reação quantitativa do CTA. A conversão do monômero metacrilato no primeiro passo foi obtido a partir das proporções das área da integral de RMN entre hidrogênios vinílicos do monômero que não reagiu – $A(6,3 - 6,1)$ e $A(5,7 - 5,5)$ ppm – e hidrogênios $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{R}$ do monômero que não reagiu e do polímero – $A(4,7 - 4,1)$ ppm, como mostrado na Figura 44, espectro b, para um caso em que a conversão alcançou 49%. O monômero acrilato foi então transferido por cânula para o balão de Schlenk, marcando o início da segunda etapa da reação, durante a qual ambos os monômeros (o acrilato e o metacrilato restante do primeiro passo) foram polimerizados. Na maioria dos casos, o monômero metacrilato remanescente foi completamente convertido durante o segundo passo, tal como avaliado a partir das áreas das integrais correspondentes aos hidrogênios vinílicos (ou seja: somente três picos característicos de acrilatos observados). Além disso, pode-se obter a conversão do metacrilato a partir das áreas relativas as integrais dos hidrogênios vinílicos, que podem ser diferenciados do acrilato através das constantes de acoplamento spin-spin.

O M_n (RMN) não foi determinado porque os sinais dos hidrogênios obtidos a partir do fragmento do CTA se tornaram quase indetectáveis nas longas cadeias de polímeros. O M_n (GPC) é obtido diretamente como resultado da análise, lembrando que os valores podem diferir devido a peculiaridades que serão discutidas posteriormente. A massa molar obtida por gravimetria M_n (grav) foi calculado após liofilização de alíquotas retiradas ao final das reações.

3.9 Atividade Biológica

Os estudos de atividade biológica foram realizados no Laboratório de Biologia Celular da Universidade Federal de Alagoas, sob coordenação do Prof. Emiliano

Barreto. Os ensaios envolvendo os dois compostos **33a** e **34d** sintetizados neste trabalho consistem no estudo da Viabilidade Celular (Atividade Citotóxica).

3.9.1 Análise da citotoxicidade in vitro frente a células macrofágicas J774A.1

Para avaliar o efeito dos compostos poliméricos sobre a viabilidade celular (atividade citotóxica) in vitro foi utilizado a linhagem de célula macrofágica J774A.1 mantidas em condições de cultivo celular em meio DMEM suplementado com soro fetal bovino (SFB, 10%) e antibiótico (ciprofloxacina) sob atmosfera úmida com 5% de CO₂ a 37°C.

O teste de viabilidade celular, descrito por Mossmann,³⁵⁰ é baseado na atividade mitocondrial das células pela redução do MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio], através da clivagem do sal de tetrazólio, de coloração amarelada, em cristais de formazan, de coloração azul escuro, pela enzima succinato desidrogenase presente nas mitocôndrias ativas. A quantidade de cristais formada é diretamente proporcional ao número de células viáveis. O teste utilizando MTT é um teste colorimétrico rápido capaz de detectar células vivas. A densidade óptica resultante do teste MTT é determinada espectrofotometricamente (540 nm).

As células J774 ($2,5 \times 10^5$ células) foram mantidas em placas de 96 poços por 1 h ou 4 h em atmosfera com 5% de CO₂ a 37°C expostas a diferentes concentrações das amostras (0,001, 0,005, 0,05 e 0,5 mg/ml). Após estes tempos de incubação, adicionou-se sobre as células 22,5 µL de uma solução de MTT (5 mg/mL) que foi seguido por outro período de incubação de 4h na estufa de CO₂ a 37 °C. Após este tempo de incubação, o sobrenadante foi removido e sobre as células foram adicionados 150 µL de DMSO por poço para diluir os cristais de MTT. Em seguida, o material foi incubado por 15 min, para em seguida, realizar a leitura em espectrofotômetro.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

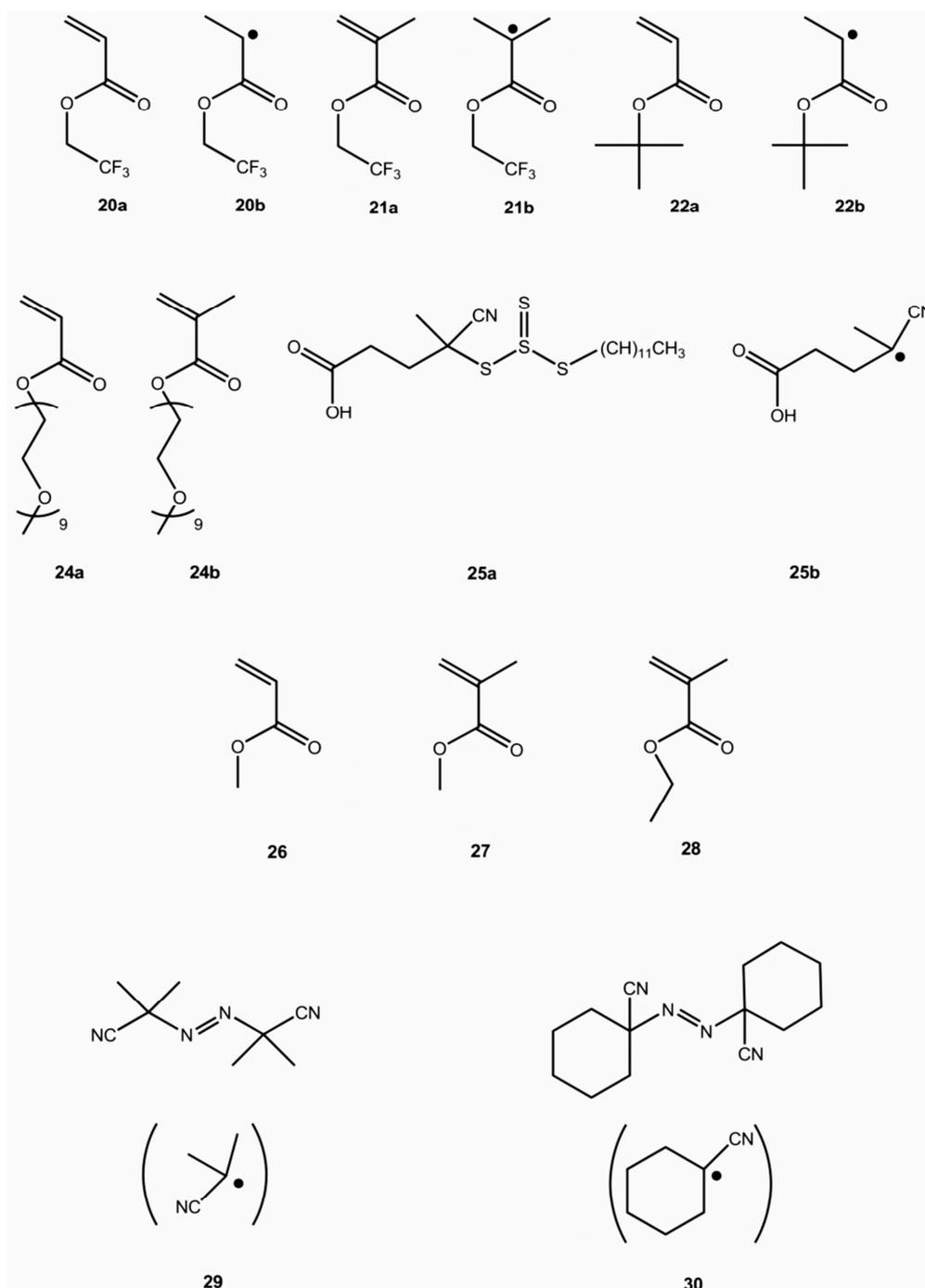
4.1 Estudo cinético de polimerização

Visando a síntese e aplicação de copolímeros fluorados em IRMN ^{19}F , um dos blocos do copolímero deve ser, necessariamente fluorado. Neste trabalho, escolheu-se os monômeros contendo flúor acrilato de 2,2,2-trifluoretila (**20a**) e metacrilato de 2,2,2-trifluoretila (**21a**). A escolha foi baseada no fato que estas são moléculas vinílicas estruturalmente simples e não perfluoradas. Sistemas perfluorados foram considerados inadequados, pois poderiam induzir dificuldades relacionadas à solubilidade e auto-organização. Os outros monômeros foram acrilato de *t*-butila (**22a**) – ácido acrílico (**23**), acrilato de poli(etilenoglicol)metil éter (**24a**) e metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter (**24b**). Em vista disso, fez-se necessário estudar a cinética de polimerização de alguns dos monômeros. O resultado deste estudo está ilustrado nas Figura 32 –Figura 38.

Como relatado por Perrier e colaboradores,¹⁶¹ os monômeros metacrilatos possuem taxas (velocidades) de polimerizações maiores em relação aos acrilatos porque o radical intermediário fragmenta mais rapidamente, em direção aos produtos, devido a presença de grupos de saída radicalares terciários mais estáveis, embora a velocidade apresentada na etapa de propagação seja maior para acrilatos. Isto foi demonstrado por Du Prez e colaboradores¹²⁸ na polimerização de MA (**26**) e MMA (**27**). Nas mesmas condições reacionais MMA polimeriza, em média, 20 % mais rápidos do que MA. Como consequência, vários grupos de investigação têm-se centrado sobre a cinética de polimerização RAFT, a fim de compreender melhor o processo de polimerização e, assim, melhorar e aumentar a variedade de composições (diferentes monômeros), arquiteturas e distribuição das massas molares.

Efeitos do agente de transferência de cadeia (CTA), a estrutura e estabilidade do monômero, a temperatura e a concentração de radicais têm provado ter um papel crucial na polimerização RAFT. Por exemplo, a inibição e os efeitos de retardação, ou mesmo ausência de polimerização, podem estar relacionados com a escolha

incorreta do CTA. Na verdade, os processos de adição e de fragmentação de radicais são muito sensíveis à estrutura química de CTA (normalmente $S = C(Z)SR$) tornando assim, a escolha do CTA diretamente dependente do monômero a ser polimerizado. Idealmente, o grupo de saída radicalar **R**, o grupo de ativador **Z** deverão manter a ligação $C = S$ ativa, e ser capaz de fragmentar e reiniciar a polimerização das espécies inativas (dormentes).¹²⁵



A este respeito, estabeleceu-se que **R** deve ser um análogo monomérico do radical de propagação. Por isso, um bom controle da polimerização de metacrilatos e metacrilamidas é normalmente conseguido quando **R** for um fragmento terciário (por exemplo: 2-ciano, 2-propil ou cumil),¹⁵² ou arilalquil secundário (por exemplo: α -cianobenzil).^{153,154} Por outro lado, a polimerização de monômeros com altas taxas de constantes de propagação (k_p), tais como acrilatos, acrilamidas, ésteres vinílicos, e amidas vinílicas, são melhor controladas por agentes RAFT com grupos **R** primários ou secundários, uma vez que os radicais terciários são ineficazes para reiniciar a polimerização porque, nestes casos, a reiniciação é muitas vezes mais lenta do que a polimerização. Sempre que o processo de adição é lento em comparação com k_p , um período de inibição torna-se então evidente.^{152,153,155} Ainda assim, a sugestão de que o grupo **R** deve ser escolhido de modo a emular o radical de propagação não é, infelizmente, regra geral,¹¹⁶ com desvios sendo frequentemente observados.^{12,351}

Recentemente, o fato de que muito pouca atenção tem sido dada ao efeito do iniciador radicalar nos processos de polimerização RAFT chamou nossa atenção. Durante a execução de polimerizações RAFT utilizando diferentes iniciadores que sofrem cisão homolítica a temperaturas características, verificou-se comportamentos opostos de monômeros fluorados, em comparação com os seus análogos não fluorados. Os resultados dos estudos cinéticos que levaram a tais observações experimentais são relatados a seguir. Ao estudar a reação mostrada na Figura 33, determinou-se a constante da taxa (velocidade) de polimerização aparente (k_p^{app}) por RMN de ^1H para a polimerização RAFT dos monômeros acrilato de 2,2,2-trifluoroetila (TFEA), metacrilato de 2,2,2-trifluoroetila (TFEMA), metacrilato de etila (EMA) e acrilato de *terc*-butila (*t*BA) em tolueno. Os resultados revelaram que os monômeros fluorados polimerizam mais rápido do que os análogos não fluorados em polimerizações RAFT.

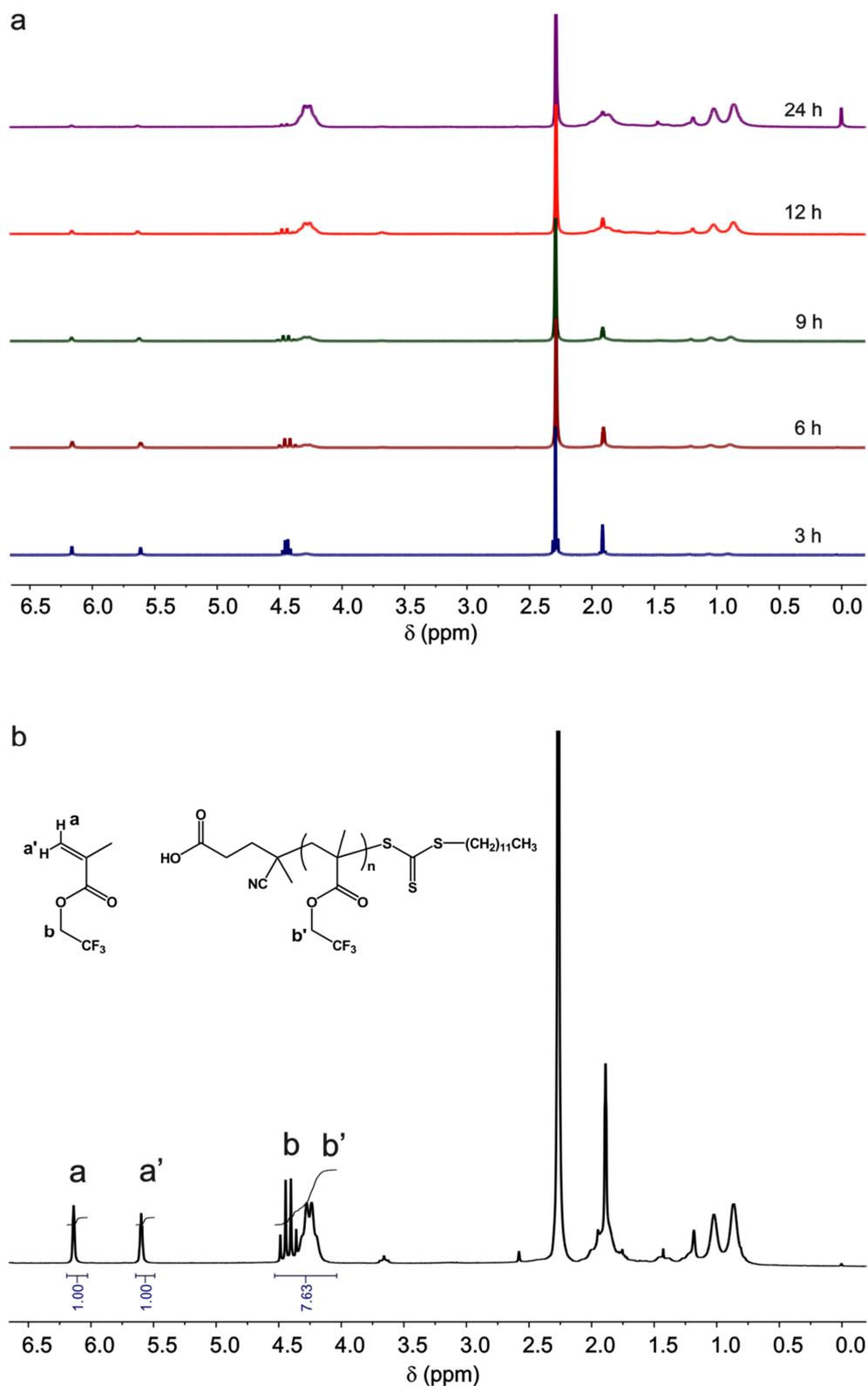


Figura 32 – a) Espectros de RMN ^1H correspondentes a cinética de polimerização de TFEMA, utilizando AIBN como iniciador, a 70 °C em tolueno, e b) Deslocamentos utilizados para cálculos de conversão por RMN ^1H ($M_n(\text{teo})$), correspondente ao espectro de RMN de ^1H , após 9h de reação, da Figura 32 a.

O mecanismo da polimerização RAFT mostrando as etapas de iniciação, propagação, transferência reversível de cadeia (também conhecido como pré equilíbrio, inicialização), reiniciação, equilíbrio de cadeia (também conhecido como equilíbrio principal) e terminação foi apresentado na Figura 14. O efeito do iniciador radicalar na cinética de polimerização RAFT é muito difícil de estabelecer devido à taxa de decomposição (T_d) ser característica de cada molécula, e também o fluxo de radicais. Para investigar o efeito dos iniciadores optou-se pelo Vazo[®] 88 ($T_d = 90\text{ °C}$) e AIBN ($T_d = 70\text{ °C}$) em suas temperaturas de decomposição típicas. A este respeito, vale a pena ressaltar que o aumento da temperatura da reação provoca um aumento da taxa de polimerização, com possíveis efeitos também sobre a dispersidade (\mathcal{D}).^{190,352} Além disso, quando se eleva a temperatura as reações de adição-fragmentação são preferidas em comparação com as reações intermoleculares.^{142,353} Por conseguinte, uma redução do tempo de inibição e/ou retardamento, e um aumento do controle da massa molecular pode ser obtido quando os radicais intermediários são estáveis.³⁵⁴

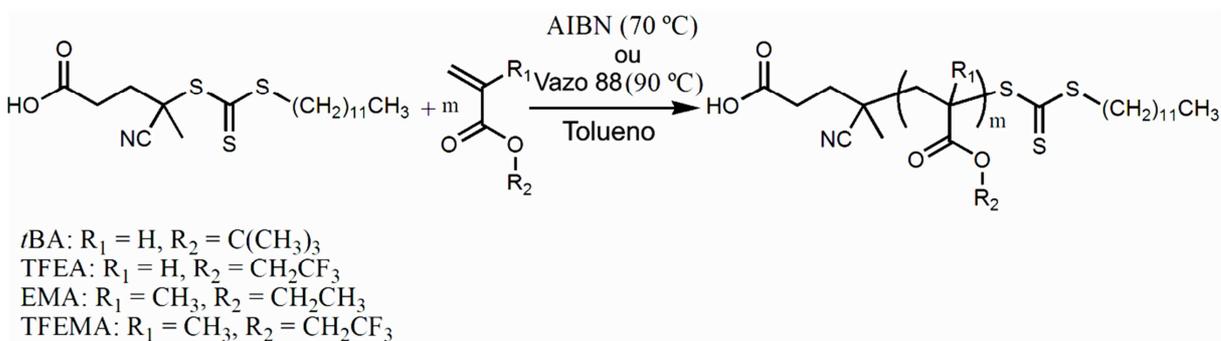


Figura 33 – Abordagem aplicada para estudar a cinética de polimerização RAFT de monômeros fluorado e não fluorados utilizando diferentes iniciadores térmicos

A Figura 34 apresenta a cinética de polimerização do monômero de t BA utilizando Vazo[®] 88 e AIBN a 90 °C e 70 °C , respectivamente, com reagentes nas razões estequiométricas fixadas de $[\text{CTA}]:[\text{I}]:[\text{M}] = 1,0:0,25:100$. Sob estas condições experimentais, a constante da taxa (velocidade) de polimerização aparente (k_p^{app}), a qual é derivada a partir da inclinação do gráfico de cinética de pseudo primeira

ordem, é visivelmente mais rápida a 70 °C, em comparação com a mesma reação quando realizada a 90 °C.

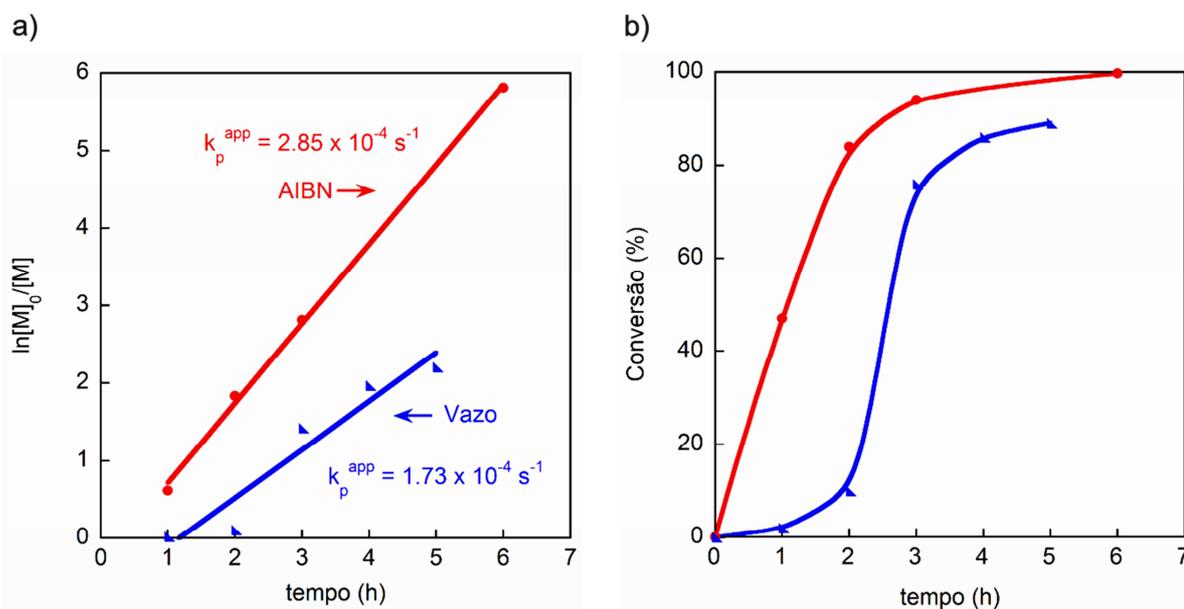


Figura 34 – Gráficos de pseudo primeira ordem (a) e conversão (b) para a polimerização RAFT de tBA usando AIBN em 70 °C e Vazo[®] 88 a 90 °C como iniciadores radicalares térmicos.

Curiosamente, quando o iniciador Vazo[®] 88 foi utilizado, um período de inibição/indução tornou-se evidente. O processo de inibição/indução é caracterizado por período de tempo com polimerização lenta, ou retardamento da taxa, durante o qual nenhuma ou pouco atividade de polimerização é observada. Por sua vez, isto resulta em uma taxa de polimerização mais baixa em comparação com as polimerizações radicalares convencionais “free” (ou seja: na ausência do agente RAFT). A inibição/indução é normalmente relacionada com o pré-equilíbrio, enquanto que o retardamento (não detectado) ocorre a partir do equilíbrio principal (ver Figura 14). Tal período de inibição/indução pode ter origem a partir de i) a taxa de fragmentação lenta do radical RAFT, e ii) uma re-iniciação lenta de radicais R[•] após a primeira reação de fragmentação do CTA durante o pré-equilíbrio. A fragmentação lenta pode ser prevista para monômeros acrilato, uma vez que eles formam radicais monoméricos menos estáveis em relação aos homólogos

metacrilato, apesar do fato de que os radicais intermediários reativos com baixo volume espacial resultariam em rápida polimerização durante o equilíbrio principal.^{137,149,355,356} Desde que o mesmo CTA foi utilizado em ambas as reações, a causa ii para a inibição/indução pode ser categoricamente descartada porque R• foi o mesmo em todas as reações realizadas neste estudo.

O fenômeno de retardação não foi observado nestas polimerizações, pois a partir do momento em que o período de inibição/indução é ultrapassado a polimerização ocorre rapidamente, como se pode concluir a partir dos dados mostrados na Figura 34. Os valores de conversão x tempo que podem ser vistos na Tabela 3 nos mostra que a polimerização, após o período de inibição/indução, ocorre sem retardação porque a conversão aumenta rapidamente com o tempo. Esta afirmação se baseia na proporção entre os valores de conversão que são muito similares para os dois monômeros acrilatos (*t*BA (76%/10% = 7.6) e TFEA (45%/6% = 7.5), valores de conversão obtidos nos tempos de reação de 2 e 3 h, respectivamente), indicando uma taxa de polimerização com cinética muito similar, embora com taxas globais de polimerizações claramente diferentes.

Portanto, somente o fluxo de radicais pode explicar essas diferenças em termos da taxa de polimerização aparente. Com efeito, o indicador mais importante da atividade de um iniciador é o seu tempo de meia-vida($t_{1/2}$). No caso de AIBN, na temperatura de 65 °C sua meia-vida é relatada como sendo de 10 h. No entanto, a meia-vida diminui para apenas 3 h a 70 ° C, que foi a temperatura na qual as reações foram realizadas, com este iniciador, neste estudo. Comparativamente, a temperatura para um tempo de meia-vida de 10 h é de 90 °C para o Vazo[®] 88.

Tabela 3 – Condições experimentais dos estudos cinéticos de polimerizações para os monômeros *t*BA, TFEA, TFEMA e EMA utilizando AIBN e Vazo® 88 como iniciadores térmicos.

Monômero	Iniciador AIBN		Iniciador Vazo® 88	
	tempo de reação (h)	conversão (%)	tempo de reação (h)	conversão (%)
<i>t</i>BA				
	1	46	1	2
	2	84	2	10
	3	94	3	76
	6	~100	4	86
TFEA				
	nd	nd	1	3
	nd	nd	2	6
	nd	nd	3	45
	nd	nd	4	53
TFEMA				
	3	32	1.5	26
	6	57	3	67
	9	74	4.5	94
	12	88	6	97
EMA				
	1.5	2	1.5	5
	3	13	3	24
	4.5	17	4.5	38
	6	19	6	47

O efeito é mais evidente na polimerização do monômero *t*BA com Vazo® 88. A baixa concentração inicial de radicais após a lenta decomposição térmica de Vazo® 88 impede o início da polimerização devido ao número insuficiente de espécies radicalares no meio reacional. Conseqüentemente, *t*BA não é promovido a um radical monomérico numa concentração mínima necessária para uma rápida polimerização. Como resultado, ou o equilíbrio é deslocado para os reagentes ou os radicais podem terminar de maneira irreversível. No caso de AIBN, este efeito é muito menos pronunciado porque a concentração de radicais iniciadores é elevada o suficiente para iniciar a polimerização de *t*BA rapidamente, gerando radicais oligoméricos que, por fim, adicionam-se ao CTA.

Quando a polimerização do monômero TFEA foi iniciada por Vazo® 88 o período de inibição/indução foi maior do que para *t*BA. Isto pode ser explicado pela

influência do substituinte $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ presente no monômero TFEA. Embora distante do grupo vinílico, o seu efeito sobre a reatividade de monômeros e a estabilidade radical pode ser inferida a partir dos desvios químicos em relação de hidrogênios vinílicos. A Figura 35a mostra os espectros de RMN de ^1H dos monômeros *t*BA e TFEA em CDCl_3 . A Figura 35b destaca o deslocamento químico e as constantes de acoplamento dos grupos vinílicos. Estes valores de constantes de acoplamento (J) são utilizados, neste caso, para corroborar na determinação dos hidrogênios vinílicos e podemos afirmar, sem sombra de dúvidas, a posição dos mesmos na estrutura dos monômeros. A partir destes espectros, é evidente que os deslocamentos químicos do TFEA aparecem em uma frequência maior em relação ao *t*BA, e isto é causado pela natureza do grupo CF_3 de atrair elétrons fortemente. Devido a este efeito, a adição de monômeros para o radical está desfavorecido (o monômero é menos reativo), impedindo a iniciação e as etapas de transferência reversíveis de cadeia e, conseqüentemente, estendendo ainda mais o período de inibição/indução.

O efeito do grupo fluorado também pode ser observado ao comparar características dos espectros de RMN de ^1H dos monômeros EMA e TFEMA (Figura 36), que diferem apenas pelo grupo terminal pendente ($-\text{CH}_2\text{CF}_3$ vs $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, respectivamente). Existe uma diferença clara nos respectivos deslocamentos químicos dos hidrogênios vinílicos, sendo os do TFEMA mais desblindados do que aqueles do EMA. Isto significa que o monômero TFEMA e os radicais derivados são mais estáveis devido ao efeito da atração de elétrons conferida pelo grupo fluorado. Considerando a etapa de equilíbrio de cadeia no mecanismo RAFT (Figura 14), um radical mais estável irá se adicionar ao CTA com um ritmo mais lento ($< k_{\text{addP}}$), implicando assim, na maior concentração de radicais poliméricos no estado estacionário (espécies P_m^\bullet e P_n^\bullet na Figura 14). Portanto, o equilíbrio principal é deslocado o suficiente do aduto macroradical RAFT intermediário **6** em favor dos radicais poliméricos P_m^\bullet e P_n^\bullet para consumir o monômero TFEMA mais rápido do que EMA. Isto é, uma maior $[\text{P}_m^\bullet]$ e $[\text{P}_n^\bullet]$ em sistemas contendo TFEMA permite mais oportunidades para a cadeia de polímero crescer pela adição de unidades de M (ou seja: propagação mais rápida, maiores valores de k_p). Adicionalmente, para espécies inativas **5** (agente poli-RAFT) gerarem **6** (aduto radical RAFT) a taxa de propagação K_p é proporcional a soma de $[\text{P}_m^\bullet]$ e $[\text{P}_n^\bullet]$ e seria de esperar que TFEMA polimerizasse mais rápido do que EMA. Na verdade, isto foi observado no presente

estudo. Independentemente do iniciador radicalar utilizado, a k_p^{app} para polimerização TFEMA é muito mais elevada do que para o EMA (Figura 37a e b).

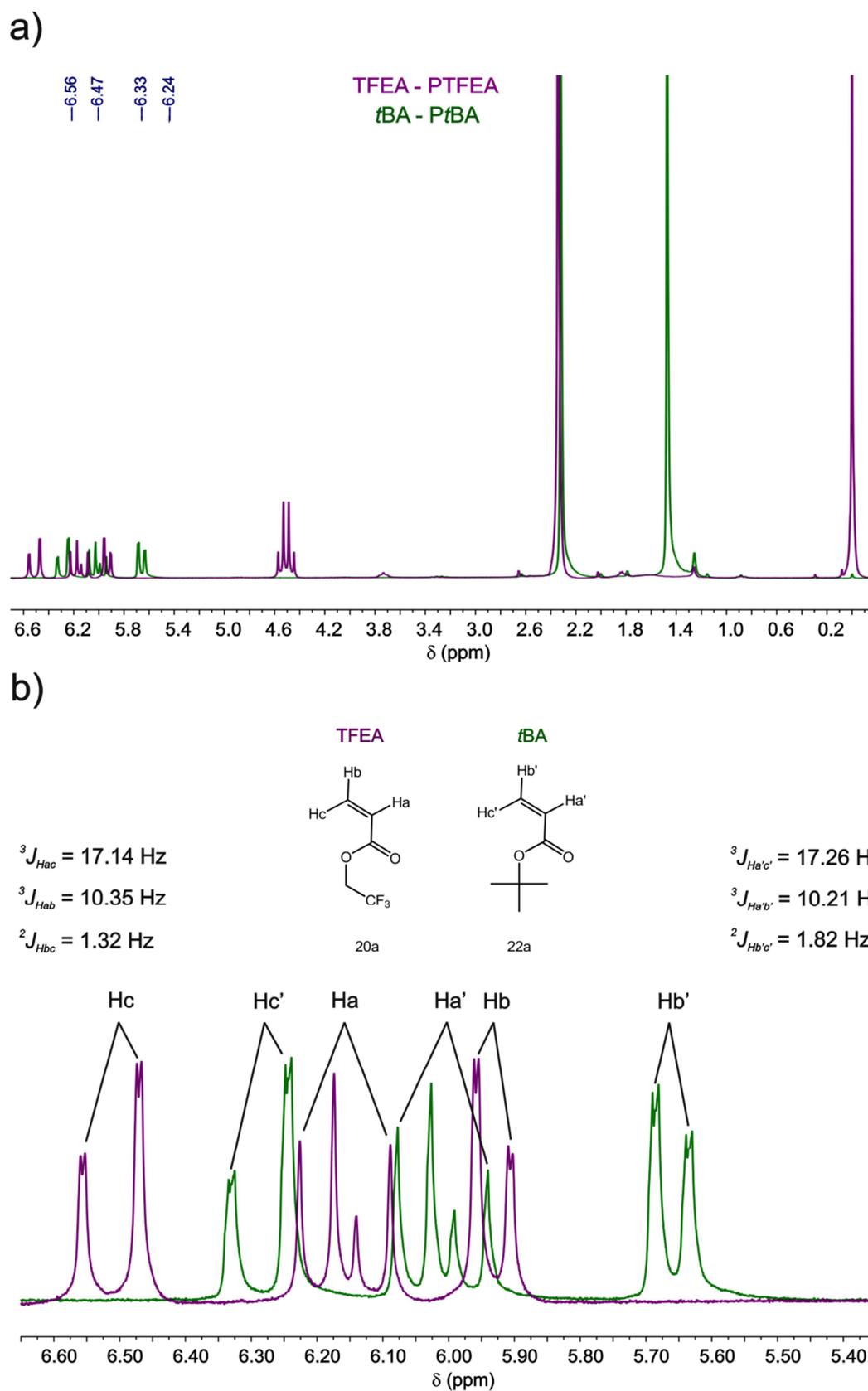


Figura 35 – Espectros de RMN de ^1H da polimerização RAFT dos monômeros TFEA (roxo) e tBA (verde) mostrando os respectivos picos de monômero (a) e destaque da região dos hidrogênios vinílicos dos respectivos monômeros (b).

É interessante notar na Figura 37 que a polimerização foi mais rápida quando iniciada por Vazo[®] 88 quando comparada ao AIBN, apesar de um fluxo muito menor do radicais fornecidos pelo Vazo[®] 88, como discutido acima. Este resultado é contrário ao que foi encontrado para *t*BA. Ao invés de fluxo radicais, o principal efeito que entra em jogo no caso atual está associado com a influência da temperatura de reação na termodinâmica do equilíbrio principal da RAFT. Polimerizações iniciadas por Vazo[®] 88 foram realizadas a 90 °C, enquanto que as que se iniciaram com AIBN foram conduzidas a 70 °C. A temperatura mais elevada favorece os produtos de fragmentação ($[P_m^\bullet]/[P_n^\bullet]$ e $P_mSC(S)Z/P_nSC(S)Z$) sobre o aduto RAFT macroradical ($P_mSC(Z)SP_n$), aumentando assim a taxa de polimerização aparente em virtude da maior concentração de cadeias em crescimento no estado estacionário. No caso de TFEMA, k_p^{app} aumentou de $5,28 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ com AIBN a 70 °C a $1,84 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ com Vazo[®] 88 a 90 °C. Comentários semelhantes aplicam-se igualmente para o monômero não fluorado EMA.

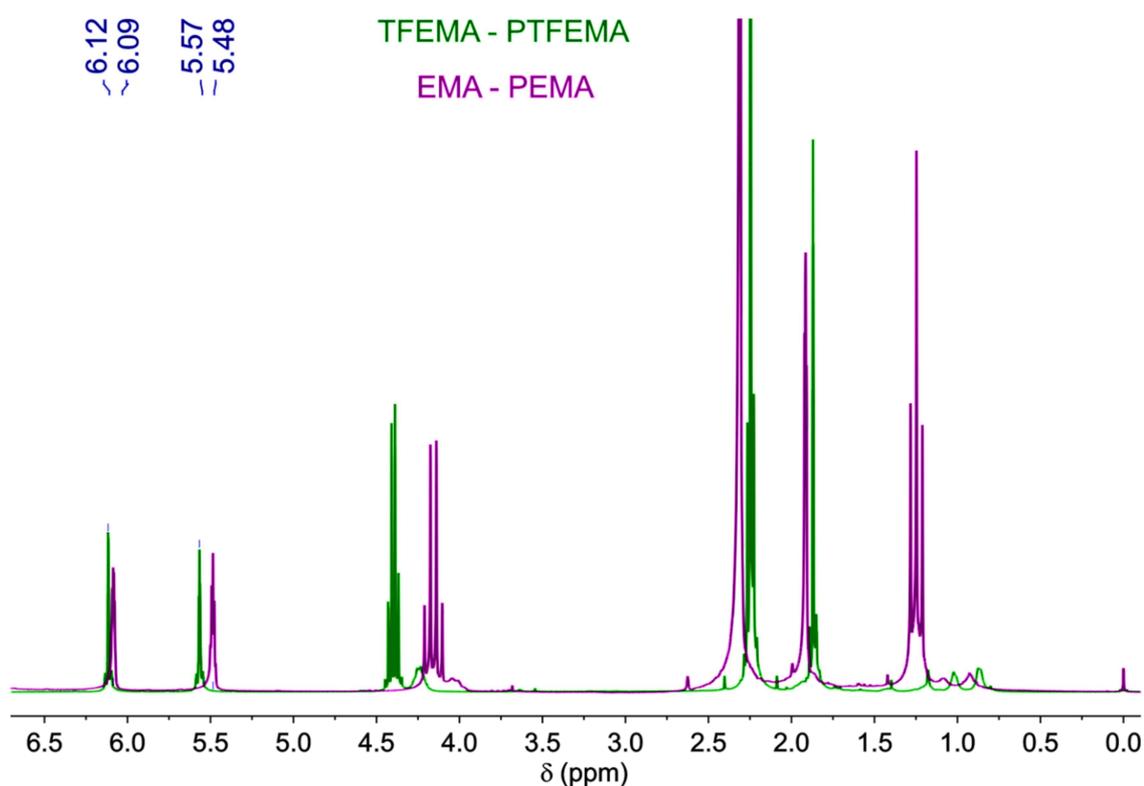


Figura 36 – Espectros de RMN de ¹H da polimerização RAFT dos monômeros EMA (roxo) e TFEMA (verde). Ambos os espectros mostram os respectivos picos de monômero e polímeros.

A cinética de polimerização dos monômeros fluorados acrilato e metacrilato seguiu o comportamento já bem estabelecido para estas classes; TFEMA ($k_p^{app} = 1,84 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) polimerizando mais rápido do que TFEA ($k_p^{app} = 7,58 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$), como observado na Figura 38, porque a etapa de fragmentação no principal equilíbrio da RAFT é favorecido para metacrilatos que levam a radicais de propagação terciários relativamente mais estáveis.

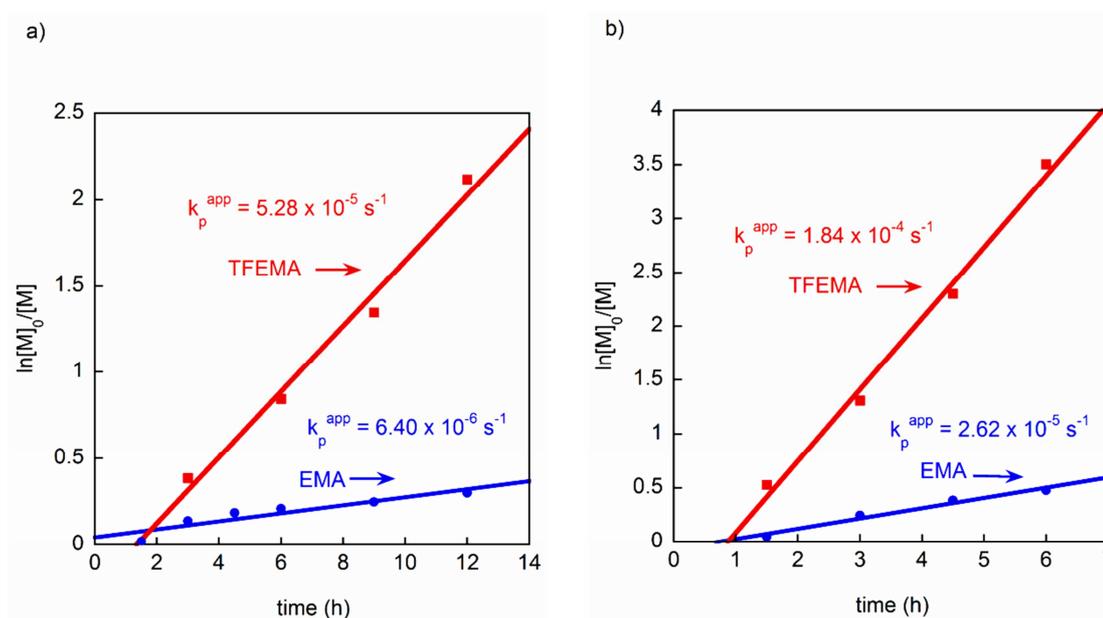


Figura 37 – Gráfico da cinética de polimerização RAFT de TFEMA e EMA utilizando AIBN (70 °C) (a) ou Vazo[®] 88 (90 °C) (b) como iniciadores radiculares e tolueno como solvente.

A presença de um grupo fluorado em monômeros acrilato e metacrilato induz mudanças significativas na etapa de equilíbrio de cadeia do mecanismo RAFT. A capacidade de remoção de elétrons dos grupos fluorados confere estabilidade suficiente para radicais (met)acrilóilas, de forma a modificar significativa as constantes de velocidade de adição-fragmentação. Pela substituição de um grupo pendente $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ por um grupo $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o equilíbrio principal é deslocado do aduto RAFT macroradical intermediário em favor dos radicais de propagação poliméricos P_m^\bullet e P_n^\bullet . Como resultado, o monômero fluorado polimeriza mais rapidamente uma vez que a taxa de propagação é proporcional à soma de $[P_m^\bullet]$ e

$[P_n^\bullet]$. Desvios de composição ao longo da cadeia, conforme a reação prossegue, podem portanto, serem esperados em reações de copolimerização envolvendo monômeros fluorados e não fluorados.

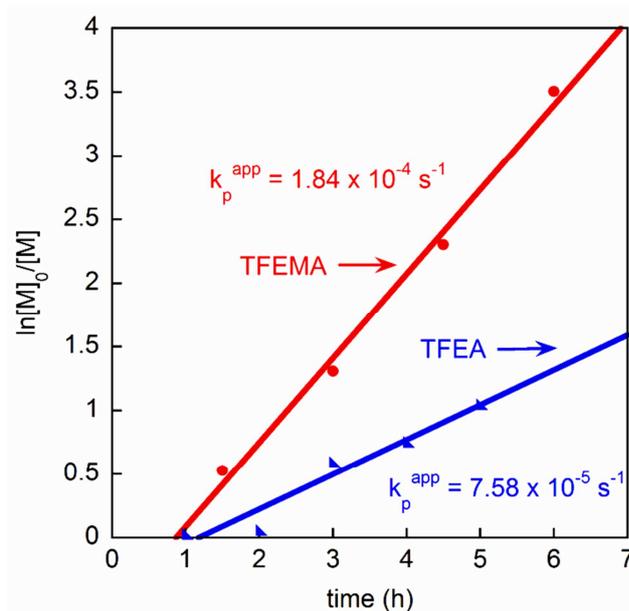


Figura 38 – Gráfico da cinética de polimerização RAFT de TFEMA e TFEA utilizando Vazo[®] 88 como iniciador radicalar e tolueno como solvente a 90 °C.

Embora o efeito do fluxo de radicais determine a taxa de polimerização aparente dos monômeros não fluorados, o seu efeito não foi tão importante como a temperatura da reação, no caso específico de monômeros fluorados. A temperatura mais elevada que é necessária para efetuar a polimerização utilizando Vazo[®] 88 favorece os produtos da fragmentação (radicais de propagação – $[P_m^\bullet]$ e $[P_n^\bullet]$ – e agentes poli-RAFT – $P_mSC(S)Z$ e $P_nSC(S)Z$ –) sobre o aduto macroradical ($P_mSC(Z)SP_n$). O mesmo também ocorre para monômeros fluorados. Quando ambas as contribuições estão presente em um sistema único, o resultado final é que a polimerização pode ser rápida, mesmo para iniciadores térmicos que proporcionam fluxo lento de radicais.

4.2 Síntese e caracterização de copolímeros anfífilos

Para obter copolímeros em bloco é importante utilizar um agente de transferência de cadeia, CTA, com capacidade para controlar a polimerização de ambos os monômeros. Neste trabalho foram utilizados três (03) diferentes CTA's, sendo que, dois (02) CTA's foram sintetizados como descrito na seção 3.8.1. A Figura 39 apresenta os esquemas reacionais utilizados para obtenção dos mesmos e na Figura 40 são mostrados os RMN de ^1H para os CTA's DTMPA (a) e MPTPA(b).

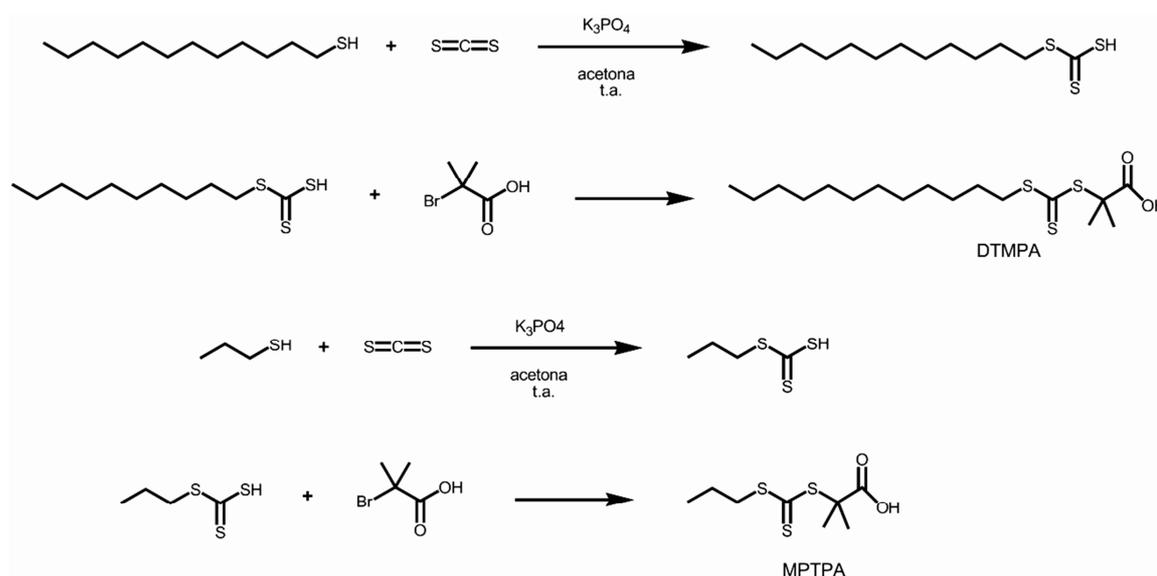


Figura 39 – Esquema de síntese do agente de transferência de cadeia DTMPA e MPTPA.³⁴⁸

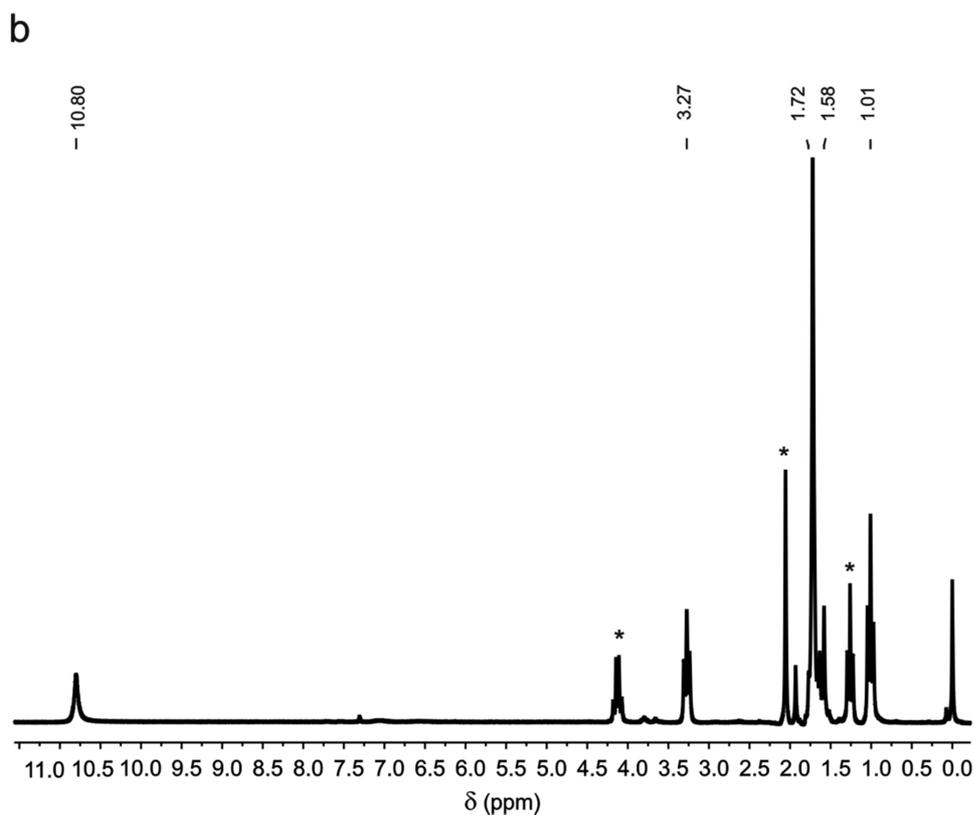
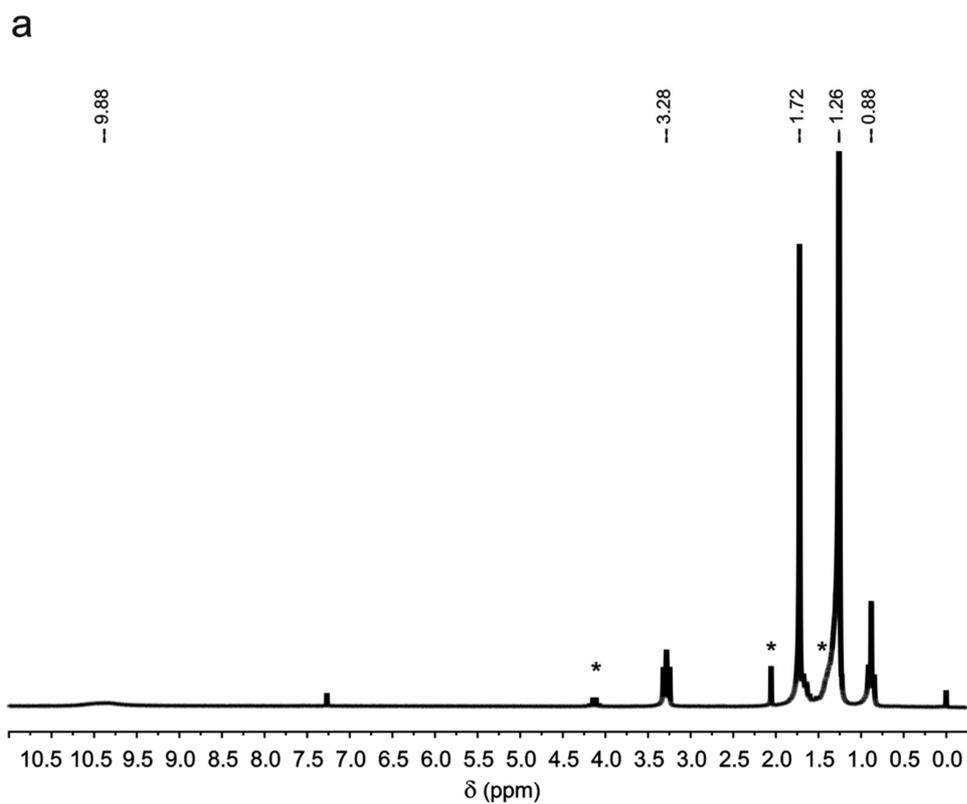


Figura 40 – RMN de ^1H , em CDCl_3 , correspondentes aos CTA's DTMPA (a) e MPTPA (b). * Solvente acetato de etila.

Tendo em vista a obtenção de um copolímero em bloco, a capacidade de fragmentar e reiniciar a polimerização são características importantes que devem estar presentes no primeiro monômero, uma vez que ele será o agente macro-RAFT da polimerização do segundo. Se o segundo monômero formar um radical relativamente estável – como um metacrilila – a síntese de um macro-RAFT com um grupo de saída que tenha capacidade maior ou igual é imprescindível. A Figura 41 apresenta um mecanismo genérico que demonstra a importância de escolher sempre como primeiro monômero aquele que formará um grupo de saída radicalar mais estável, fazendo com que o equilíbrio, na fragmentação do radical intermediário, **31** e **32** seja deslocado para a formação dos produtos, tornando possível a obtenção de copolímeros em bloco com dispersidades baixas e alto controle da massa molar.

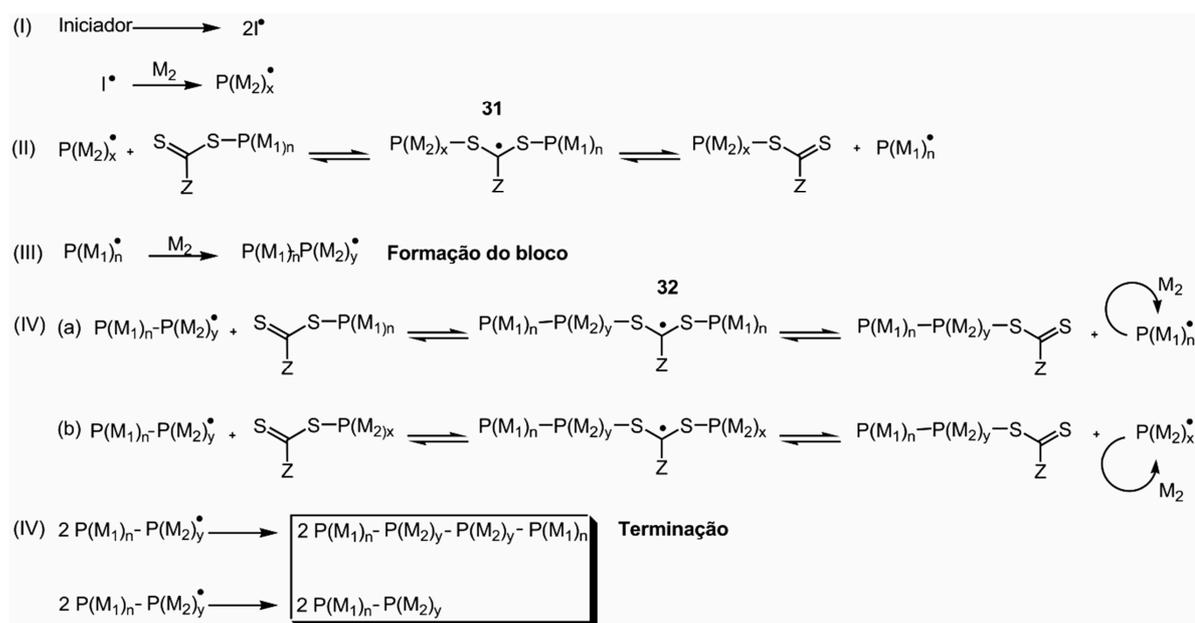


Figura 41 – Formação de copolímeros em bloco via extensão de cadeia. Figura adaptada de Stenzel.³⁵⁷

Com o objetivo de sintetizar um copolímero em bloco anfílico fluorado faz-se necessário iniciar a síntese pelo monômero metacrilato com posterior adição do monômero metacrilato ou acrilato, uma vez que a síntese de metacrilatos como segundo bloco, sendo o primeiro um acrilato, leva a altas dispersidades, formação

de homopolímeros e agentes macro-RAFT sem capacidade de controlar a polimerização. Isto ocorre devido a maior estabilidade do radical terciário formado por este grupo de saída em relação ao radical secundário do grupo abandonador do monômero acrilato. Sendo assim, o processo RAFT foi mediado por um agente de transferência de cadeia (CTA) da classe tritiocarbonatos que são agentes RAFT comuns para ambos os monômeros acrilato e metacrilato.³⁵⁷

Devido a estas especificidades as condições reacionais utilizadas neste trabalho foram baseadas nas cinéticas de polimerização dos monômeros demonstradas anteriormente, além de trabalhos da literatura.^{128,287,289,358} As estratégias de síntese desenvolvidas neste trabalho baseiam-se em um processo RAFT "*one-pot/two-step*" com a adição sequencial de monômeros e RAFT em miniemulsão, como mostram as Figura 30 e Figura 31.

Visando obter estruturas auto-organizadas na forma de micelas, as copolimerização escolhidas pretendem atingir a adequada proporção entre os blocos hidrofílico/hidrofóbico, na qual os copolímeros se auto-organizassem preferencialmente na forma desejada.³⁵⁹ Este assunto será discutido em mais detalhes posteriormente.

4.2.1 Copolímeros anfífilicos obtidos por reações sequências RAFT "*one-pot/two-step*"

A estratégia de síntese aplicada nesta etapa do trabalho é apresentada na Figura 30 e o procedimento experimental de síntese foi apresentado na subseção 3.8.2. As características dos copolímeros formados nesta etapa do trabalho estão sumarizadas nas Tabela 4 e Tabela 5.

Os copolímeros desta série foram sintetizados utilizando o CTA **25a** e Vazo[®] 88 (**30**) como iniciador em tolueno a 90 °C e a ordem de adição dos monômeros para a realização da polimerização RAFT respeita a ordem de reatividade dos monômeros e dos radicais monoméricos já discutidos anteriormente na seção 4.2, assim sendo, o primeiro bloco deverá ser formado sempre por um monômero metacrilato.

Neste estudo foram eleitas duas diferentes rotas que conduzem a diferentes conjuntos de amostras (**33a-e** e **34a-e**), os quais diferem entre si principalmente no que diz respeito à distribuição dos domínios hidrofóbicos e hidrofílicos. A função Z que ativa o CTA é um grupo hidrofóbico dodecil, bem conhecido para sofrer auto-organização, quando está ligado a um grupo com uma cabeça polar em uma pequena molécula anfifílica.³⁶⁰ No caso das amostras **33a-e** (PTFEMA-*b*-(TFEMA-co-OEG₉A)-C₁₂) a funcionalidade final da cadeias dodecil está localizada na extremidade do domínio rico em POEG₉MA hidrofílico, enquanto que na série de **34a-e** (POEG₉MA-*b*-(OEG₉MA-co-TFEA)-C₁₂) está ligado no bloco rico em flúor hidrofóbico. Esta diferença tem implicações significativas no comportamento de auto-organização, como veremos a seguir. O posicionamento do grupo tritioarbonato no final do segmento hidrofílico na **33a-e** é muito atraente, porque permite a funcionalização da superfície das nanopartículas para interagirem com alvos específicos via química de pós-polimerização envolvendo o grupo CTA.³⁶¹ O mesmo não se aplica para **34a-e**, nos quais os núcleos das partículas são funcionalizados e podem ser explorados para a fixação de ligantes com marcadores radioativos, especificamente nos núcleos, por exemplo.

Tabela 4 – Condições experimentais e propriedades dos copolímeros **33a-e**.

Exp.	Pol	[CTA]:[I]:[TFEMA]:[OEG ₉ A]	T (°C)	tempo (h)	A-(A- <i>ran</i> -B) ^a	M _n (alvo) g/mol	M _n (teo) g/mol	M _n (GPC) g/mol	M _w /M _n
1	33a	1:0,25:30:83	90	4-5	19-(11-52)	45 400	30 600	6 200	1,19
2	33b	1:0,25:30:83	90	4-5	26-(4-25)	45 400	17 400	3 900	1,18
3	33c	1:0,25:30:83	90	6-6	20-(10-73)	45 400	40 600	4 900	1,28
4	33d	1:0,25:30:83	90	3-5	15-(15-61)	45 400	34 600	5 100	1,33
5	33e	1:0,25:60:60	90	3-5	25-(9-10)	39 300	11 000	7 100	1,09

^a A corresponde ao bloco PTFEMA e B corresponde ao bloco POEGA.

Tabela 5 – Condições experimentais e propriedades dos copolímeros **34a-e**.

Exp.	Pol	[CTA]:[I]:[OEG ₉ MA]:[TFEA]	T (°C)	tempo (h)	A-(A- <i>ran</i> -B) ^a	M _n (alvo) g/mol	M _n (teo) g/mol	M _n (GPC) g/mol	M _w /M _n
6	34a	1:0,25:80:30	90	2-6	75-(5-30)	45 000	45 000	3 100	1,43
7	34b	1:0,25:135:100	90	4-6	130-(5-100)	83 300	81 800	3 200	1,34
8	34c	1:0,25:30:100	90	1-6	15-(15-87)	30 800	28 800	12 700	1,19
9	34d	1:0,25:30:100	90	2-6	24-(6-91)	30 800	29 400	8 400	1,17
10	34e	1:0,25:200:100	90	3-6	196-(4-80)	115 800	112 700	3 600	1,15

^a A corresponde ao bloco POEGMA e B corresponde ao bloco PTFEA.

Os cromatogramas de GPC relativos às amostras selecionadas a partir de ambas as séries são mostrados nas Figura 42 e Figura 43. Em todos os casos, os polímeros sintetizados por este método simples mostrou distribuições de massa molar estreitas, com valores de dispersidade (M_w/M_n) entre 1,15-1,43, conforme calculado a partir dos cromatogramas de GPC, indicando, portanto, um bom controle sobre a copolimerização em bloco. As distribuições uniformes demonstram que quase todos as cadeias de polímero continuaram a crescer após a adição do segundo monômero. Massas molares teóricas ($M_n(\text{teo})$) e o grau de polimerização ($D_p(\text{teo})$) foram calculadas através da combinação dos dados obtidos a partir de análises de conversão utilizando RMN ^1H das alíquotas da reação diluídas com CDCl_3 , assumindo reação quantitativa do CTA, Figura 44. Este foi validado pela boa concordância entre os valores de $M_n(\text{teo})$ e $M_n(\text{GPC})$ de homopolímeros POEG_9MA caracterizados por GPC aquoso calibrado com padrões de PEO. O $M_n(\text{RMN})$ não foi determinado porque os sinais dos hidrogênios obtidos a partir do fragmento do CTA se tornaram quase indetectáveis nas longas cadeias de polímeros Figura 44, devido a razões discutidas na literatura.²⁹⁵

Os valores de $M_n(\text{GPC})$ indicados nas Tabela 4 e Tabela 5 estão claramente bem abaixo dos valores reais de M_n simplesmente devido à utilização de padrões de PS com volume hidrodinâmico distinto do das amostras. Os dados revelam uma variação não linear de $M_n(\text{GPC})$ em função do $M_n(\text{alvo})$. Na verdade, a caracterização por GPC das amostras listadas nas Tabela 4 e Tabela 5 revelou-se difícil usando THF como eluente, como demonstrado nos estudos anteriores sob condições similares relatados por Rinaldi et al.³⁶² Tal comportamento tem origem a partir de propriedades de solubilidade de $\text{POEG}(\text{M})\text{A}$ em THF, e a sua eventual adsorção na coluna.³⁶² Infelizmente, não pudemos realizar as análises de GPC em um solvente melhor para $\text{POEG}(\text{M})\text{A}$, como DMF,³⁶³ por exemplo. Contudo, tendo verificado a reação quantitativa do agente RAFT como mencionado acima podemos, no entanto, acreditar totalmente nos valores de $M_n(\text{teo})$ e $D_p(\text{teo})$ para novas discussões neste trabalho.

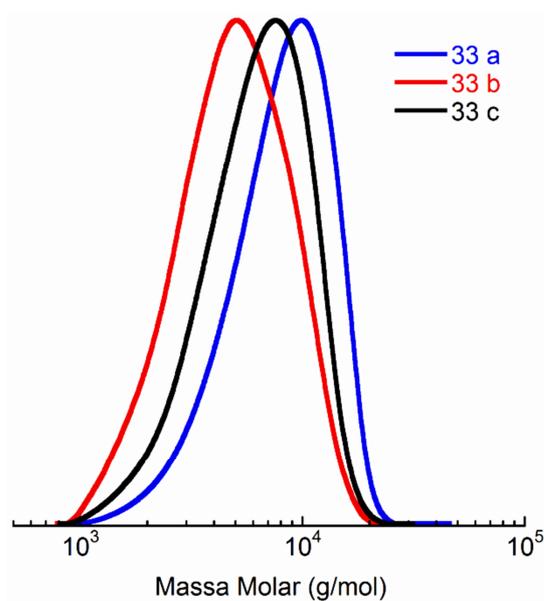


Figura 42 – Cromatograma GPC dos copolímeros **33a**, **33b** e **33c** sintetizados *via* polimerização RAFT pelo método "one-pot/two-step" utilizando Vazo[®] 88 como iniciador térmico em tolueno a 90 °C. Copolímeros com distribuição monomodal característico das copolimerizações RAFT.

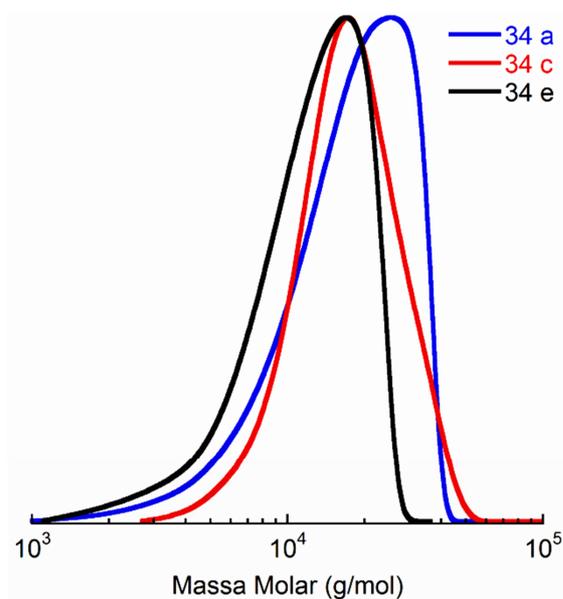


Figura 43 – Cromatograma GPC dos copolímeros **34a**, **34c** e **34e** sintetizados *via* polimerização RAFT pelo método "one-pot/two-step" utilizando Vazo[®] 88 como iniciador térmico em tolueno a 90 °C. Copolímeros com distribuição monomodal característico das copolimerizações RAFT.

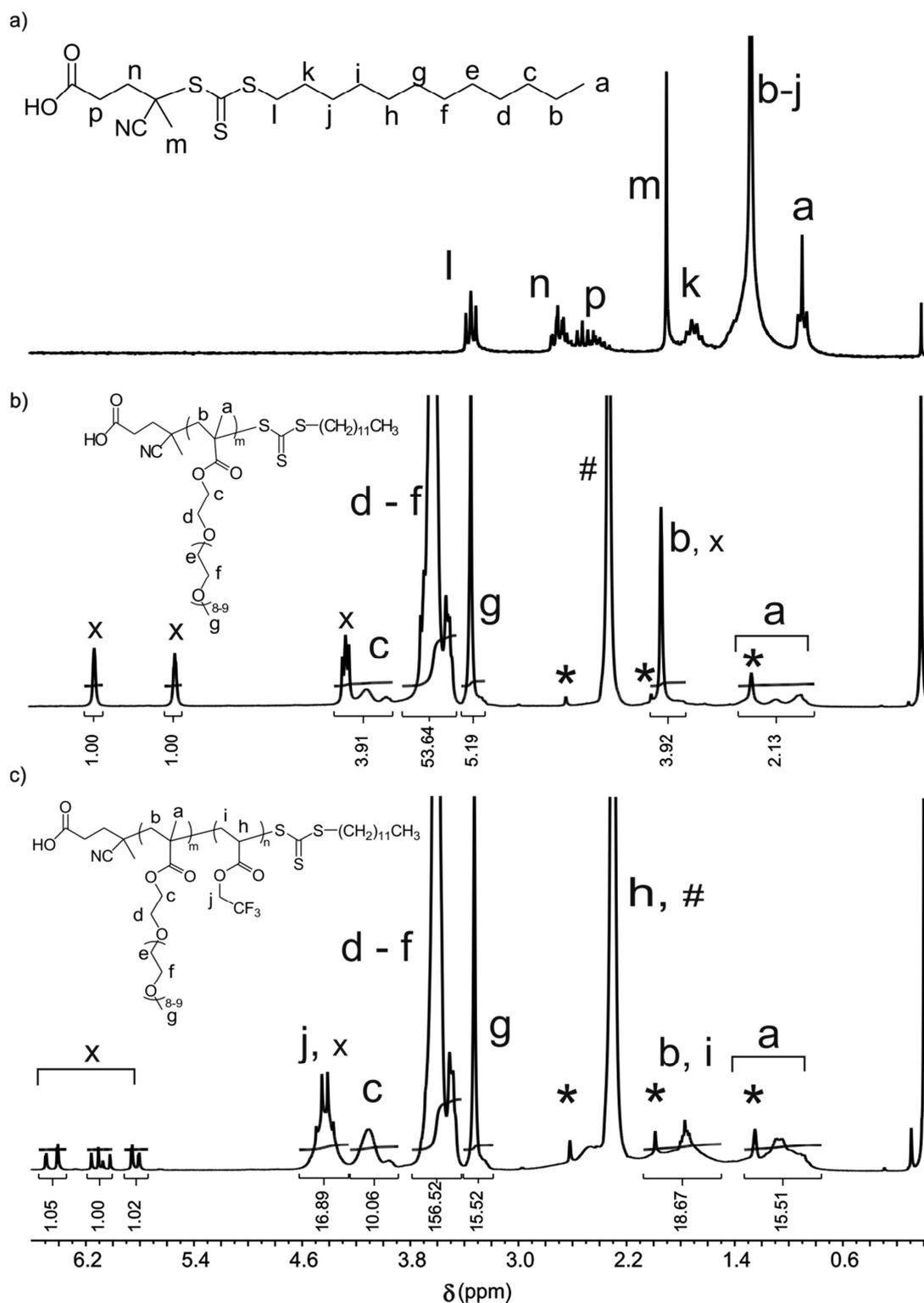


Figura 44 – Espectros RMN de ^1H CDCl_3 de (a) o agente CTA, (b) uma alíquota da reação após o primeiro passo para a reação de polimerização de um monômero metacrilato e (c) uma alíquota da reação no final do segundo passo de reação durante o qual ambos os monômeros acrilato e metacrilato, restante do primeiro passo, foram polimerizados. * = Sinais relativos ao CTA; # = solvente da reação (tolueno); X = sinais característicos de monômeros que não reagiram.

O monômero metacrilato foi polimerizado até conversões altas, na maioria dos casos, durante o primeiro passo. A fração que não reagiu em seguida incorporou-se totalmente no polímero após a segunda etapa, durante a qual a copolimerização de ambos os monômeros, o restante do metacrilato e o acrilato recentemente adicionado, ocorreu. A reação completa do metacrilato fica evidente a partir da razão 1:1:1 das integrais de RMN ^1H dos três deslocamentos característicos dos acrilatos entre 6,6 ppm e 5,7 ppm (Figura 44, espectro c), indicando assim, que não restou monômero metacrilato. O copolímero resultante tem uma arquitetura linear quase-bloco; o primeiro bloco é um homopolímero, enquanto que o segundo é um copolímero randômico. As atribuições no espectro de RMN de ^1H mostrado na Figura 45 é típico de copolímeros **33a-e** e **34a-e**, e estes dados podem ser utilizados para confirmar a composição dos copolímeros de cada uma das amostras através das relação entre as integrais correspondentes aos hidrogênios dos monômeros e polímeros.

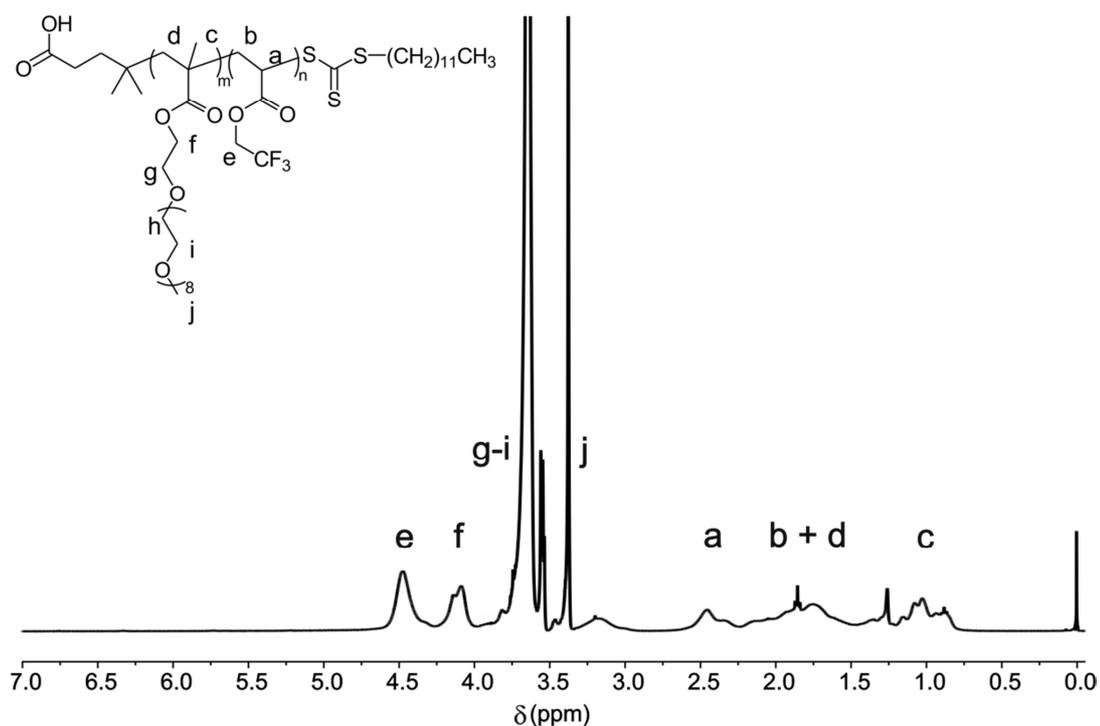


Figura 45 – Espectro RMN ^1H em CDCl_3 de $\text{POEG}_9\text{MA}-b\text{-(OEG}_9\text{MA-co-TFEA)-C}_{12}$ polímeros sintetizados em um processo de polimerização RAFT “one-pot/two-step” com adição sequencial de monômeros.

4.2.2 Copolímeros anfifílicos obtidos por reações RAFT em miniemulsão

A estratégia de síntese aplicada nesta etapa do trabalho é apresentada na Figura 31e o procedimento experimental de síntese foi apresentado na subseção 3.8.4. Os copolímeros desta série foram sintetizados utilizando diferentes CTA's e AIBN (**29**) como iniciador em emulsão a 75 °C. O primeiro bloco do copolímero foi formado sempre por um monômero metacrilato (POEGMA), respeitando a ordem de reatividade dos monômeros e dos radicais monoméricos já discutidos anteriormente na seção 4.2. Além disso, o monômero fluorado (TFEMA) hidrofóbico formaria um macro-CTA imiscível em água e o monômero POEGA, hidrofílico, não formaria uma gota na qual o iniciador e o co-estabilizador precisam estar alocados para que a reação de polimerização em miniemulsão possa ocorrer.

Neste estudo foram utilizados diferentes tipos de CTA's que formaram, conseqüentemente, diferentes macro-CTA's que atuam ao mesmo tempo como agentes de controle e surfactantes. Estes diferem entre si no tamanho do grupo **Z** e **R**. Os CTA's CDTPA (comercial) e DTMPA possuem como grupo **Z** um radical orgânico hidrofóbico dodecila e o CTA MPTPA um grupo propila. Na função **R** que fragmenta no CTA, o CDTPA possui um grupo ciano como substituinte do ácido pentanóico e os CTA's DTMPA e MPTPA possuem o grupo metil como substituinte do ácido propanoico, o que confere um pouco mais de polaridade a estes últimos. Em todos eles a função ácido estará, juntamente com o POEGMA, na fase aquosa agindo como um surfactante estabilizando a micela formada e no núcleo estará o grupo tiocarbonotioilto que pode ser utilizado para incorporação de marcadores radioativos. A síntese dos CTA's está descrita na seção 3.8.1.

A Tabela 6 apresenta as características dos copolímeros obtidos com diferentes CTA's. Nota-se que com CTA MPTPA obteve-se resultados menos expressivos, em relação a conversões totais, e que os melhores resultados neste sentido foram alcançados quando DTMPA foi utilizado com ambos os monômeros fluorados, TFEA e TFEMA, embora para o último a dispersidade (M_w/M_n) seja notadamente menor.

Tabela 6 – Condições experimentais e propriedades dos copolímeros sintetizados pelo método RAFT em miniemulsão.^a

Exp	Pol	[CTA]:[I]:[M]:[HD]	M	tempo (h)	A-b-B ^b	M _n (alvo) g/mol	M _n (teo) g/mol	M _n (grav) g/mol	M _n (GPC) g/mol	M _w /M _n
35 a-d: POEG₉MA-<i>b</i>-PTFE(M)A-CDTPA										
11	35a	1:4:330:7,75	TFEA	14	12-79	57 200	13 500	18 600	13 300	1,28
12	35b	1:4:330:7,75	TFEA	24	12-69	57 200	13 000	17 100	13 900	1,40
13	35c	1:4:310:7,75	TFEMA	14	14-139	59 500	17 800	30 800	10 300	1,28
14	35d	1:4:310:7,75	TFEMA	24	14-186	59 500	46 000	38 700	32 000	1,20
35 e-h: POEG₉MA-<i>b</i>-PTFE(M)A-DTMPA										
15	35e	1:4:330:7,75	TFEA	14	14-150	61 300	29 000	30 600	25 500	1,23
16	35f	1:4:330:7,75	TFEA	24	14-210	61 300	46 200	39 800	31 100	1,21
17	35g	1:4:310:7,75	TFEMA	14	14-220	59 500	44 900	44 400	44 200	1,11
18	35h	1:4:310:7,75	TFEMA	24	14-211	59 500	32 400	42 800	43 700	1,10
35 i-l: POEG₉MA-<i>b</i>-PTFE(M)A-MPTPA										
19	35i	1:4:330:7,75	TFEA	14	14-25	61 100	37 900	11 000	3 000	1,16
20	35j	1:4:330:7,75	TFEA	24	14-77	61 100	14 800	19 100	15 000	1,27
21	35k	1:4:310:7,75	TFEMA	14	14-124	59 300	8 200	28 000	36 600	1,15
22	35l	1:4:310:7,75	TFEMA	24	14-124	59 300	9 500	28 000	62 000	1,20

^a Todas as reações foram realizadas utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C, com 2 min de ultrasonicação.

^b Tamanho dos blocos foram calculados utilizando os valores de conversão por gravimetria.

Os cromatogramas de GPC relativos às amostras selecionadas são mostrados na Figura 46. Em todos os casos, os polímeros sintetizados por este método simples mostraram distribuições de massas molares estreitas, com valores de dispersidade (M_w/M_n) entre 1,10-1,40, conforme calculado a partir dos cromatogramas de GPC, indicando, portanto, um bom controle sobre a copolimerização em bloco. No entanto, nos cromatogramas relativos aos polímeros **35a** e **35c** percebe-se um ombro de baixa massa molar indicando que o CTA CDTPA, que foi utilizado na síntese do macro-CTA correspondente, não é muito eficiente em polimerizações RAFT em miniemulsão, ao menos com os monômeros e metodologia utilizada.

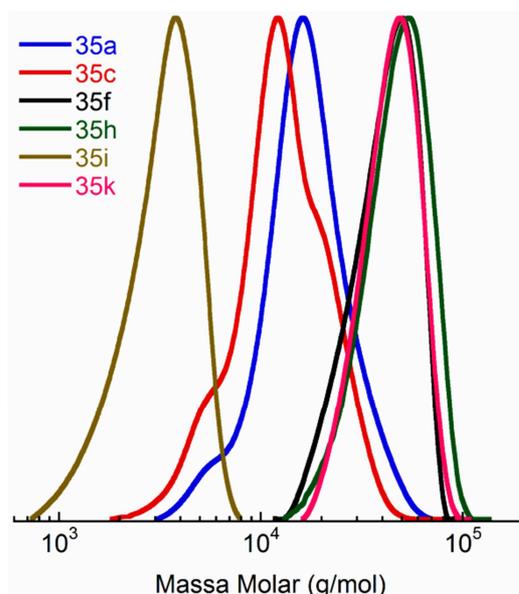


Figura 46 – Cromatograma GPC dos copolímeros da série **35** sintetizados via polimerização RAFT em miniemulsão utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C. Copolímeros com distribuição monomodal característico das copolimerizações RAFT.

As distribuições uniformes demonstram que quase todas as cadeias de polímero cresceram de maneira uniforme sugerindo que o iniciador e o macro-CTA encontravam-se igualmente distribuídos nas gotas do monômero. Massas molares ($M_n(\text{grav})$) e o grau de polimerização ($D_p(\text{grav})$) foram calculadas através da massa resultante após liofilização das amostras selecionadas. Massas molares teóricas

($M_n(\text{teo})$) foram calculadas através da combinação dos dados obtidos a partir de análises de conversão utilizando RMN ^1H das alíquotas da reação diluídas com CDCl_3 , assumindo reação quantitativa do CTA, Figura 47. O $M_n(\text{RMN})$ não foi determinado porque os sinais dos hidrogênios obtidos a partir do fragmento do CTA se tornaram quase indetectáveis nas longas cadeias de polímero, Figura 47, devido a razões discutidas na literatura.²⁹⁵

Os valores de $M_n(\text{GPC})$ indicados na Tabela 6 estão, na maioria dos casos, abaixo dos valores reais de M_n simplesmente devido à utilização de padrões de PS com volume hidrodinâmico distinto do das amostras. Os dados revelam uma variação não linear de $M_n(\text{GPC})$ em função do $M_n(\text{alvo})$. As explicações para este fato foram anteriormente explicadas na seção 4.2.1 e portanto, serão omitidas doravante e sempre que se fizer necessário a seção na qual a explicação se encontra será citada.

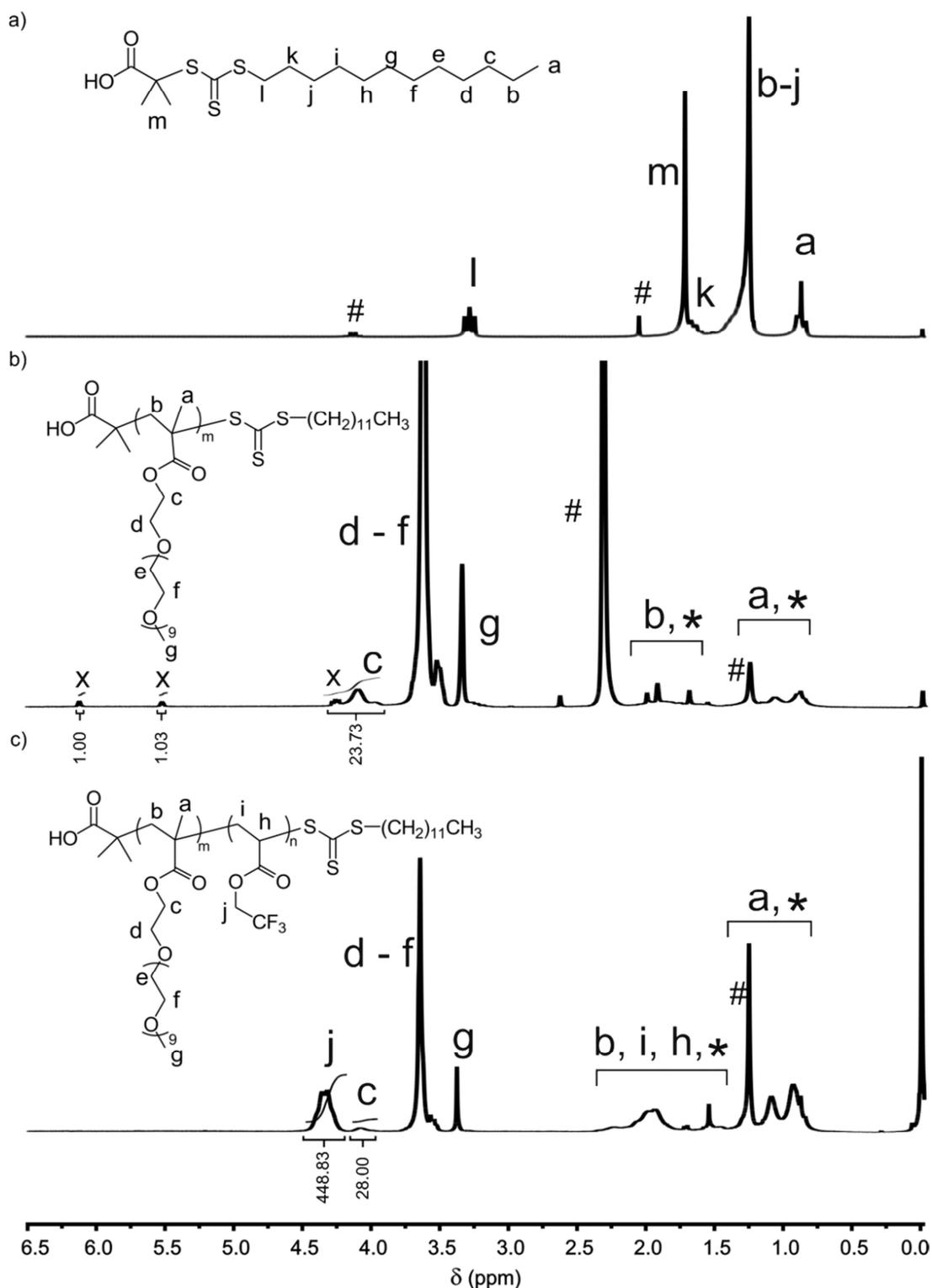


Figura 47 – Espectros RMN de ^1H CDCl_3 de (a) o agente CTA, (b) uma alíquota da reação de obtenção do macro-CTA para cálculos de conversão e (c) uma alíquota do final da reação. * = Sinais relativos ao CTA; # = solvente da reação (acetato de etila, tolueno e graxa de silicone); X = sinais característicos de monômeros que não reagiram.

Alguns cuidados são necessários quando se deseja obter copolímeros em bloco utilizando macro-CTA's, que por conseguinte, serão o primeiro bloco dos copolímeros. A escolha do agente RAFT para o primeiro bloco bem como a concentração do monômero e do iniciador devem ser levadas em consideração. Uma elevada concentração do iniciador durante a síntese do macro-CTA pode resultar em uma significativa quantidade de produtos de terminação. Essas cadeias de polímeros inativados perdem a capacidade de estender a cadeia polimérica, resultando na formação de homopolímeros no produto final.^{357,364} Outro ponto importante e que deve ser levado em consideração na síntese do macro-CTA's é a estabilidade do grupo terminal tiocarbonotioilto. A perda da atividade RAFT dos CTA's é influenciada pela temperatura,¹²⁴ luz,¹⁷³ alguns valores de pH³⁶⁵ e solventes que contenham espécies oxidantes como dioxano e THF.³⁶⁶ Esses fatores podem levar a destruição do grupo tiocarbonotioilto durante a polimerização, estocagem ou purificação.

Os valores de dispersidade, Tabela 6, demonstram que o número de cadeias inativas do macro-CTA foram praticamente irrelevantes em relação ao número total de cadeias ativas. Para corroborar esta afirmação na Figura 48 estão apresentados os cromatogramas de GPC de um macro-CTA e seu respectivo copolímero estendido. Como pode ser visto pelo aumento da massa molar e pela distribuição monomodal dos cromatogramas de GPC a extensão de cadeia foi efetiva ou seja, a síntese do macro-CTA foi realizada de maneira eficiente.

Além de diferentes CTA's, a proporção de co-estabilizador hexadecano (HD) foi modificada para avaliarmos o comportamento da polimerização RAFT em miniemulsão de monômeros fluorados. Asua²²⁴ afirma em seu trabalho que a concentração de co-estabilizador deve variar entre 2-4% (em massa, em relação a massa do monômero) e que nenhum benefício é obtido quando se utiliza uma concentração maior que esta. Segundo Landfester,²⁴⁷ após adição do co-estabilizador não haverá aumento ou diminuição do tamanho das gotas, elas somente serão estabilizadas. Além disso, é importante lembrar, que nas polimerizações em miniemulsão, ao contrário do que ocorre nas outras técnicas de polimerização, há a presença de um co-estabilizador no *locus* de polimerização que pode afetar a viscosidade e, conseqüentemente, a taxa de polimerização. Para verificar o efeito da concentração de co-estabilizador na polimerização RAFT em miniemulsão foi escolhido o CTA DTMPA como precursor do macro-CTA e o

monômero TFEMA, pois estes demonstraram ser eficientes e produziram copolímeros com baixas dispersidades. Os resultados deste estudo estão listados na Tabela 7.

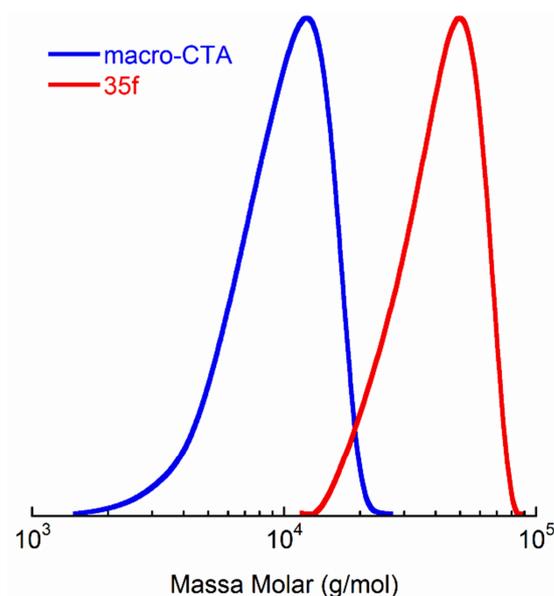


Figura 48 – Cromatograma de GPC do copolímero **35f** sintetizado via polimerização RAFT em miniemulsão utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C e POEGMA-DTMPA como macro-CTA revelando um aumento da massa molar comprovando a eficiência do mesmo para iniciar as reações de polimerizações RAFT.

Outro fator que pode alterar o resultado da polimerização em miniemulsão é o tempo de ultrassom. Segundo Assua,²²⁴ o processo de dispersão é fortemente dependente do tempo de ultrassom e quanto mais hidrofóbico o monômero é, maior tempo de ultrassom é necessário. A Tabela 8 apresenta os resultados de polimerizações RAFT em miniemulsão realizadas com diferentes tempos de ultrassom.

Tabela 7 – Condições experimentais e propriedades dos copolímeros sintetizados pelo método RAFT em miniemulsão variando a concentração de HD.

Exp	Pol	[CTA]:[I]:[M]:[HD]	tempo (h)	A-b-B ^b	M _n (alvo) g/mol	M _n (teo) g/mol	M _n (grav) g/mol	M _n (GPC) g/mol	M _w /M _n
23	35m	1:4:310:6,25	14	14-186	59 500	31 400	38 700	33 000	1,18
24	35n	1:4:310:6,25	24	14-186	59 500	28 200	38 700	32 700	1,22
25	35o	1:4:310:9,25	14	14-186	59 500	34 500	38 700	30 300	1,25
26	35p	1:4:310:10,75	14	14-152	59 500	23 600	32 900	23 800	1,25

^a Todas as reações foram realizadas utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C, com 120 s de ultrasonicação.

^b Tamanho dos blocos foram calculados utilizando os valores de conversão por gravimetria.

Tabela 8 – Condições experimentais e propriedades dos copolímeros sintetizados pelo método RAFT em miniemulsão variando o tempo de ultrassom.

Exp	Pol	[CTA]:[I]:[M]:[HD]	M	Tempo de ultrassom (s)	A-b-B ^b	M _n (alvo) g/mol	M _n (teo) g/mol	M _n (grav) g/mol	M _n (GPC) g/mol	M _w /M _n
27	35q	1:4:350:7,75	TFEA	150	14-35	61 300	9 200	12 800	4 700	1,22
28	35r	1:4:350:7,75	TFEA	180	14-32	61 300	9 800	12 300	13 400	1,06
29	35s	1:4:310:7,75	TFEMA	150	14-68	59 500	31 400	18 900	13 500	1,16
30	35t	1:4:310:7,75	TFEMA	180	14-50	59 500	8 400	15 700	8 200	1,21

^a Todas as reações foram realizadas utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C, com duração de 14 h e diferentes tempos de ultrasonicação.

^b Tamanho dos blocos foram calculados utilizando os valores de conversão por gravimetria.

Alguns trabalhos utilizaram 2% em peso de HD em relação ao monômero foram publicados.^{270,283} Estudos utilizando uma relação de 4%²²⁶ e 5%^{281,287} de HD em relação ao monômero também obtiveram bons resultados. Em nossos estudos optamos por utilizar uma relação de $\cong 3\%$, em peso de HD em relação ao monômero ([HD] = 7,25) pois o macro-CTA POEG₉MA é bem solúvel em água e o grupo **Z**, constituído por uma cadeia carbônica hidrofóbica possuem uma grande capacidade de estabilização da micela, como ficou comprovado pelos resultados das análises. Diferentemente dos trabalhos acima citados que necessitam utilizar um surfactante juntamente com HD, na tentativa de obterem miniemulsões estáveis. Os resultados, em termos de conversão, obtidos quando a concentração de HD foi modificada de 7,25, tanto para valores menores ou maiores formam inferiores, embora próximos aos valores obtidos no experimento **17**, excetuando o polímero **35p** (experimento **26**). Portanto, ficou comprovado que uma pequena variação da concentração de HD interfere, mesmo que pouco, na polimerização em miniemulsão e que valores acima de 3% em peso de HD não trazem nenhum benefício para as polimerizações apresentadas neste trabalho.

A variação do tempo de ultrassom não se mostrou eficaz para os experimentos realizados neste trabalho. A análise de DLS para o experimento **30**, revelou que além de não ter ocorrido diminuição no tamanho das gotas da miniemulsão uma nova população surgiu no produto final quando comparado aos experimentos **35a-I**, ver (continua)

Tabela 11.

Para os outros experimentos não foi realizado análises de DLS pois como a conversão foi muito baixa, em todos eles (**27-30**), o aumento do tempo de ultrassom se mostrou ineficiente e inviabiliza a polimerização. Este tempo maior de ultrassom está desestabilizando a miniemulsão e conseqüentemente dificultando a formação de gotas com condições para que a reação possa ocorrer. Para os sistemas testados ficou evidente que um tempo maior de ultrassom não é viável, tanto em termos de conversão como em termos de tamanho médio e do número de populações das partículas formadas.

Outra tentativa de sintetizar copolímeros anfifílicos utilizando o método a miniemulsão e polimerização RAFT foi a utilização de um macro-PEO₁₁₃ como agente de transferência de cadeia. O CTA utilizado para formar o macro-CTA PEO₁₁₃ foi DTMPA e as condições experimentais foram as mesmas dos

experimentos **35e-35h** pois estes apresentaram melhores resultados. A Tabela 9 apresenta as características dos copolímeros obtidos nesta etapa do trabalho.

Os cromatogramas de GPC relativos à amostras selecionadas de copolímeros da série **36** são mostrados na Figura 49.

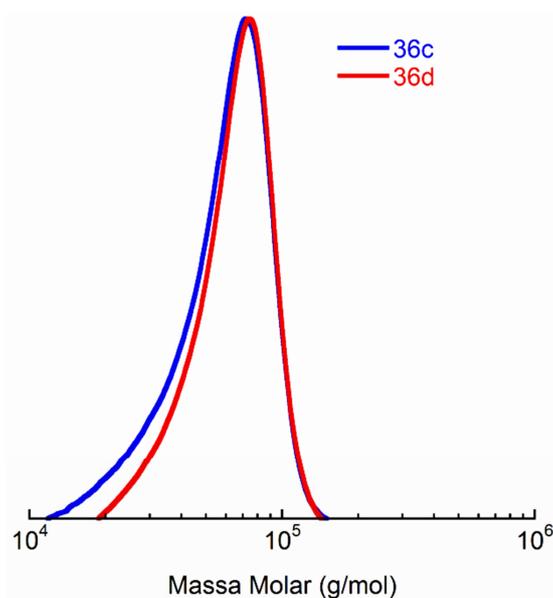


Figura 49 – Cromatograma de GPC de copolímeros da série **36** sintetizados via polimerização RAFT em miniemulsão utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C e PEO-DTMPA como macro-CTA. Copolímeros com distribuição monomodal característico das copolimerizações RAFT.

Tabela 9 – Condições experimentais e propriedades dos copolímeros sintetizados pelo método RAFT em miniemulsão utilizando macro-PEO₁₁₃ como CTA.^a

Exp	Pol	[CTA]:[I]:[M]:[HD]	M	tempo (h)	A-b-B ^b	M _n (alvo) g/mol	M _n (teo) g/mol	M _n (grav) g/mol	M _n (GPC) g/mol	M _w /M _n
31	36a	1:4:350:7,75	TFEA	14	113-16	59 300	13 000	14 000	25 000	1,16
32	36b	1:4:350:7,75	TFEA	24	113-88	59 300	33 400	18 900	21 300	1,07
33	36c	1:4:310:7,75	TFEMA	14	113-34	57 500	13 200	11 100	51 100	1,19
34	36d	1:4:310:7,75	TFEMA	24	113-140	57 500	17 400	28 900	57 000	1,15

^a Todas as reações foram realizadas utilizando AIBN como iniciador térmico a 75 °C, com 2 min de ultrasonicação.

^b Tamanho dos blocos foram calculados utilizando os valores de conversão por gravimetria.

Em todos os casos, os polímeros sintetizados por este método simples, RAFT em miniemulsão utilizando macro-PEO₁₁₃, mostraram distribuições de massas molares muito estreitas, com valores de dispersidade (M_w/M_n) entre 1,06-1,22, conforme calculado a partir dos cromatogramas de GPC, indicando, portanto, um bom controle sobre a copolimerização em bloco. As distribuições uniformes demonstram que quase todas as cadeias de polímero cresceram de maneira uniforme sugerindo que o iniciador e o macro-CTA encontravam-se igualmente distribuídos nas gotas do monômero. Massas molares ($M_n(\text{grav})$) e o grau de polimerização ($D_p(\text{grav})$) foram calculadas através da massa resultante após liofilização das amostras selecionadas. Massas molares teóricas ($M_n(\text{teo})$) foram calculadas através da combinação dos dados obtidos a partir de análises de conversão utilizando RMN de ¹H das alíquotas da reação diluídas com CDCl₃, assumindo reação quantitativa do CTA, Figura 50. O $M_n(\text{RMN})$ não foi determinado porque os sinais dos hidrogênios obtidos a partir do fragmento do CTA se tornaram quase indetectáveis nas longas cadeias de polímero, Figura 50, devido a razões discutidas na literatura.²⁹⁵

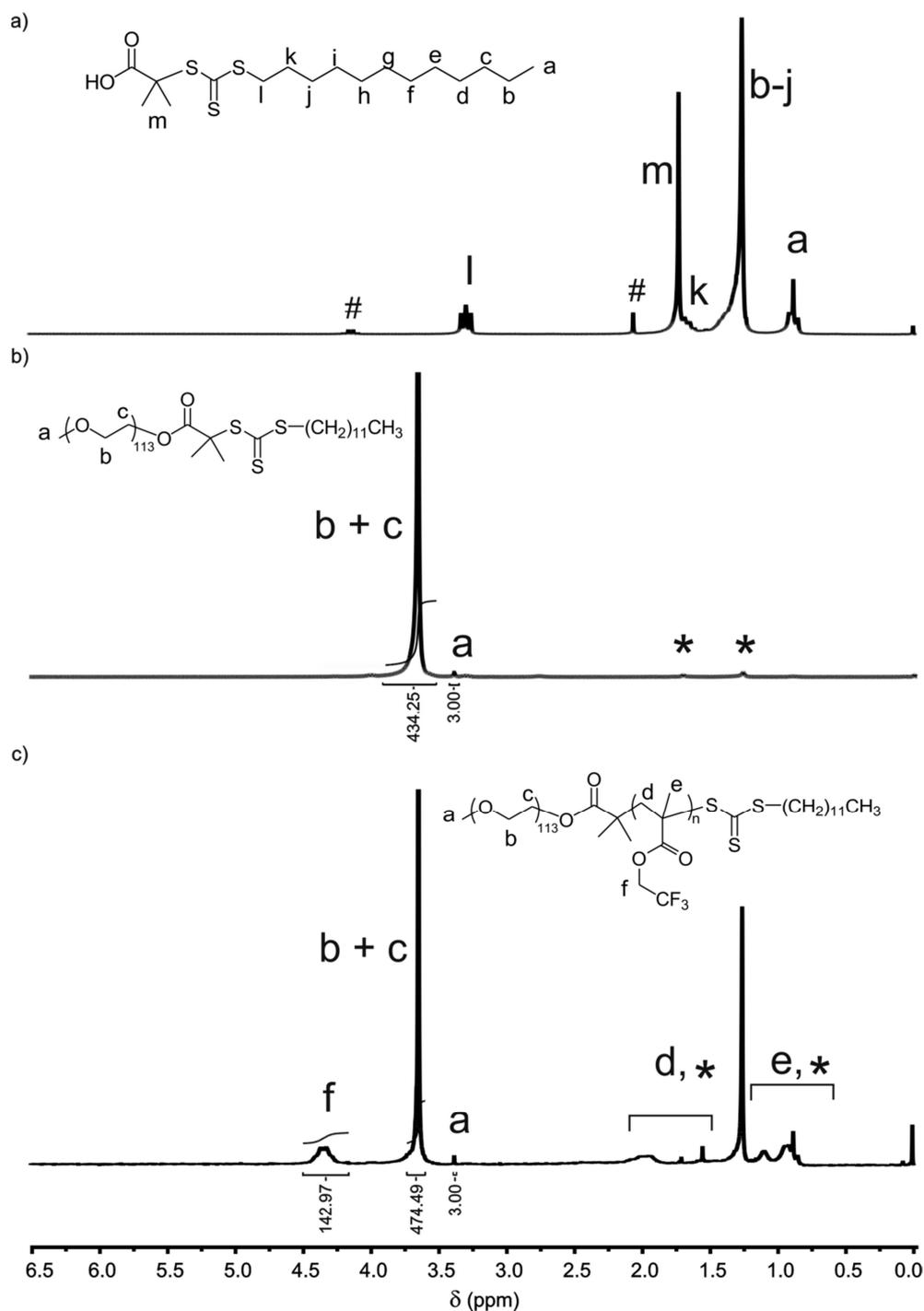


Figura 50 – Espectros RMN de ^1H CDCl_3 de (a) o agente CTA, (b) reação de obtenção do macro-CTA e (c) uma alíquota do final da reação. * = Sinais relativos ao CTA; # = solvente da reação (tolueno, graxa de silicone).

Os valores de $M_n(\text{GPC})$ indicados na Tabela 9 estão acima dos valores reais de M_n simplesmente devido à utilização de padrões de PS com volume hidrodinâmico distinto do das amostras. Os dados revelam uma variação não linear

de $M_n(\text{GPC})$ em função do $M_n(\text{alvo})$. As explicações para este fato foram anteriormente explicadas e na seção 4.2.1.

4.3 Auto-organização de copolímeros em bloco anfifílicos

A auto-organização de copolímeros em bloco ocorre em materiais sólidos puros e também em solução diluída, especialmente quando o solvente é bom para apenas um dos blocos. Esta propriedade permite a criação de objetos com estruturas de esferas (incluindo estrelas, *crew-cut* e micelas compostas grandes), objetos elípticos leves, cilindros e cilindros micrométricos, vesículas, vesículas compostas grandes, discos, camadas bicontínuas e tubos já foram observados em automontagem macromolecular. Dentre essas morfologias as três mais comuns são micelas núcleo-corona, cilindros e vesículas. A formação de uma dessas estruturas depende das características e propriedades do copolímero.¹¹⁵

Duas forças opostas são as principais responsáveis por essa separação das cadeias de polímero. A primeira força é uma atração entre os blocos insolúveis, que induz agregação. A segunda força é uma repulsão entre os blocos solúveis, levando a uma limitação no tamanho dos agregados.³⁶⁷ O balanço entre essas duas forças é geralmente definido pelo alongamento das cadeias do polímero no núcleo, a tensão superficial na interface núcleo-corona, as interações entre as cadeias que formam a coroa micelar, a força de interação entre os blocos (representado pelo parâmetro de interação Flory-Huggins, (χ) e a fração de volume (ϕ) de cada segmento constituinte.³⁶⁸ O processo de micelização leva a formação de estruturas ordenadas em que o contato entre o bloco insolúvel e o solvente é minimizado. O bloco solúvel é então orientado para a fase contínua do solvente e torna-se a “coroa” da micela formada, enquanto que a parte insolúvel forma o “núcleo” da estrutura e, portanto, protegida do ambiente externo.¹¹³

4.4 Análise das soluções micelares obtidas pela auto-organização dos polímeros sintetizados pelo método RAFT “one-pot”

Um dos parâmetros que guiaram o processo de design dos polímero foi o pequeno volume da fração hidrofóbica. Ao mantê-los bem baixos, nanopartículas micelares com núcleos fluorados parcialmente hidratado podem ser obtidas para o melhor desempenho em RMN/IRM de ^{19}F . As soluções micelares investigadas a seguir foram preparadas ou pela dissolução indireta utilizando etanol como um solvente orgânico não-tóxico (polímeros **33a-e**) ou pela dissolução direta (polímeros **34a-e**).³⁶⁸ É interessante notar que as soluções micelares de **34a-e** pode também ser preparadas utilizando o mesmo procedimento tal como é aplicado a **33a-e**, sem alterações significativas no tamanho das partículas resultantes, Figura 51. No entanto, é possível notar um aumento na intensidade de espalhamento para as partículas menores quando etanol é utilizado na preparação das soluções. Isto ocorre devido ao fato de o etanol ser um melhor solvente, em relação a água, e intumescer as partículas menores aumentando o seu tamanho. O efeito nas partículas maiores, provavelmente, é uma reorganização dos sistemas e conseqüentemente uma diminuição da intensidade de luz espalhada. A formação das chamados micelas cabeludas (hairy) ou tipo estrelas (largura de coroa (W) \gg raio do núcleo (R_c)) está prevista para a maioria das amostras listadas na Tabela 10, devido ao baixo volume das frações hidrofóbicas ($0,11 \leq \phi_{\text{hydrophobic}} \leq 0,53$).

Tabela 10 – Características de nanopartículas esféricas em água originadas na auto-organização dos copolímeros anfifílicos **33a-e** e **34a-e**

Exp	Código	A-b(A-co-B)	ϕ Hidrofóbica ^a	mol% mon ¹⁹ F	R_H^b (nm)	T_1 (ms)	I1/I3
33a-e: PTFEMA-b-P(TFEMA-co-OEG₉A)-C₁₂							
35	33a	19-(11-52)	0,18	37	48	375±4	1,51
36	33b	26-(4-25)	0,31	54	24	385±4 ^c 323±5 ^c	1,43
37	33c	20-(10-73)	0,13	29	32	402±5 ^c 328±4 ^c	1,53
38	33d	15-(15-61)	0,16	33	28	385±5	1,48
39	33e	25-(9-10)	0,53	77	42	356±3	1,49
34a-e: POEG₉MA-b-P(OEG₉MA-co-TFEA)-C₁₂							
40	34a	75-(5-30)	0,11	27	10 – 87	460±12	1,66
41	34b	130-(5-100)	0,19	43	7 – 32	475±10	1,57
42	34c	15-(15-87)	0,48	74	8 – 80	404±4	1,58
43	34d	24-(6-91)	0,49	75	10 – 91	390±4	1,68
44	34e	196-(4-80)	0,11	29	10 – 101	391±2 ^c 405±5 ^c	1,74

^a A fração hidrofóbica foi calculada assumindo que a densidade dos polímeros é igual a 1,0 g/mL.

^b Raio hidrodinâmico das partículas auto-organizadas, obtidos por DLS.

^c Sinais de ¹⁹F medidos separadamente.

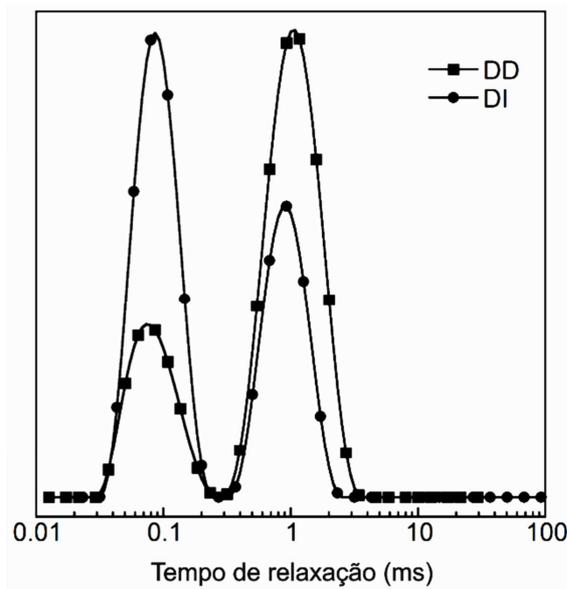


Figura 51 – Distribuição de tempos de relaxação no ângulo de espalhamento de 90° , como revelado pela análise do CONTIN de uma solução 2,0 mg/mL de **34c** preparado por dissolução direta (DD) ou dissolução indireta seguido pelo método de diálise (DI/diálise), conforme indicado.

Os experimentos de DLS foram realizados a fim de determinar as propriedades dimensionais das dispersões dos nano-objetos encontrados em soluções aquosas de **33a-e** e **34a-e**. A Figura 52 mostra as funções típicas de auto-correlação em diferentes ângulos de espalhamento e distribuição dos tempos de relaxação em ângulos de 90° de soluções aquosas contendo os copolímeros **33c** (PTFEMA₂₀-*b*-(TFEMA₁₀-co-OEG₉A₇₃)-C₁₂) e **34c** (POEG₉MA₁₅-*b*-(OEG₉MA₁₅-co-TFEA₈₇)C₁₂). Todos os processos de relaxação corresponderam ao movimento difusivo das partículas em solução, tal como caracterizado pela dependência da frequência de relaxamento (Γ) em relação ao q^2 , Figura 53.³⁶⁹ Uma única distribuição de partículas dominante com R_H variando entre 24 e 50 nm foi observada para **33a-e**. Em contraste, duas distribuições foram sistematicamente evidenciadas para **34a-e**, o que corresponde a dispersão de partículas com $R_H = 7-10$ nm (modo rápido) e $R_H = 80 - 100$ nm (modo lento).

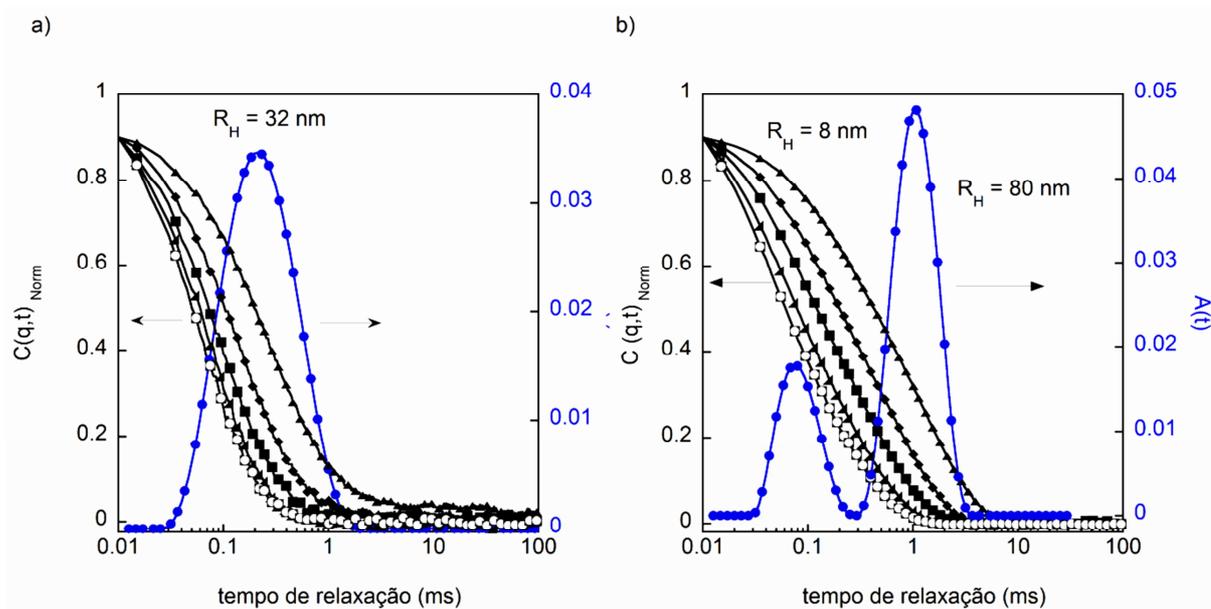


Figura 52 – Funções de autocorrelação $C(q,t)$ medidas em diferentes ângulos de espalhamento entre 50° e 130° , e distribuição dos tempos de relaxação $A(t)$ a 90° , como revelado pelo algoritmo CONTIN para soluções aquosas a 25°C contendo 2 mg/mL dos copolímero **33c** e **34c**.

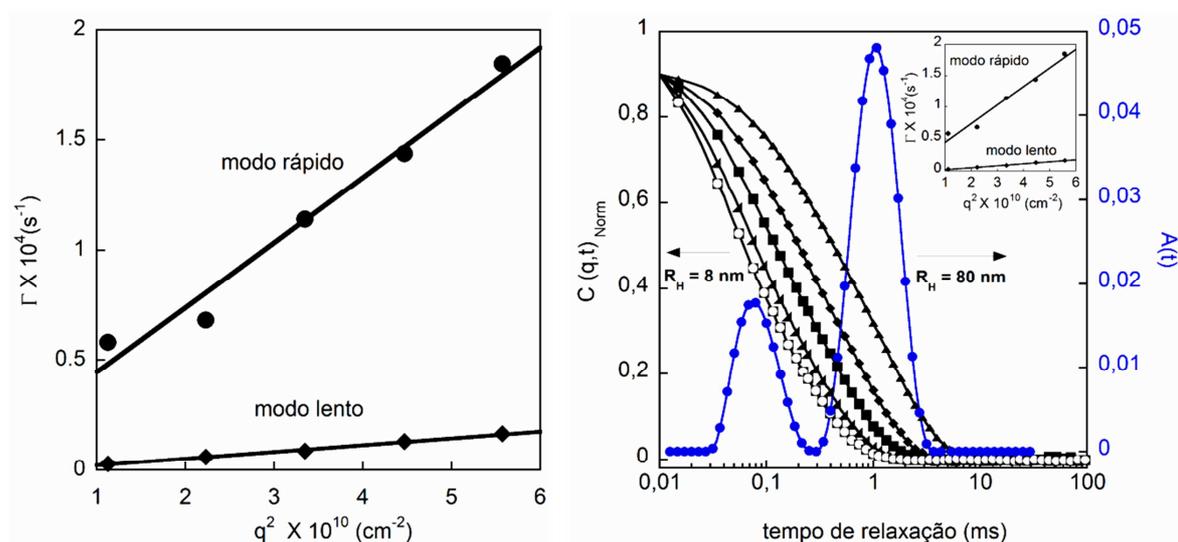


Figura 53 – Dependência típica da frequência de relaxação (Γ) em função de q^2 para espalhamento de partículas em modo de difusão presentes em soluções com 2,0 mg/mL de **34c**.

As pequenas partículas detectadas nas soluções de **34a-e** muito provavelmente consistem em colóides de associação formados por algumas poucas cadeias. Esta conclusão é apoiada pelas seguintes observações. (i) Os valores experimentais de D_H ($D_H = 2R_H$) são muito maiores do que a distância média entre os finais de cadeia para uma cadeia polimérica não perturbada $\langle r \rangle$ (do inglês, *theoretical average unperturbed end-to-end distance*) (o valor de $\langle r \rangle$ é dada por $\langle r \rangle = bN^{1/2}$, onde b é o comprimento do segmento estatístico e N é o número de unidades de repetição). Portanto, estas partículas não são apenas cadeias molecularmente dissolvidas. (ii) A relação da intensidade entre as bandas I1 e I3 do espectro de fluorescência de pireno indicou que a sonda está em um microambiente ligeiramente hidrofóbico (ver valores I1/I3 fornecidos na Tabela 10). (iii) Os espectros de RMN de ^{19}F apresentam sinais com valores de largura à meia altura do pico de RMN significativamente maiores, em comparação com grupos fluorados bem solvatados, sugerindo uma mobilidade menor devido à associação (ver discussão da Figura 55). (iv) Partículas com um número maior de agregação também existem na solução de **34a-e**, dando origem ao modo lento com $R_H = 80 - 100$ nm. No entanto, as pequenas partículas são dominante em termos de número de objetos. Isto é assim porque, embora eles dispersam muito menos, devido à menor massa ($I_{sc} = M_w \cdot C_p$ no regime diluído³²⁹), a sua contribuição correspondente à intensidade da luz dispersada é pronunciada, como se vê na curva de distribuição do tempo de relaxamento a 90° apresentado na Figura 52b. Com base nestes quatro argumentos, podemos concluir que a pequena fração de partículas grandes (resultado do DLS) não pode, por si só, pelo menos, explicar o sinal largo dominante no RMN ^{19}F em torno -73 ppm (resultado do RMN). Este último deve, em vez disso, estar relacionado com as pequenas partículas formadas pela auto-organização de algumas poucas cadeias poliméricas.

No entanto, deveria existir um equilíbrio dinâmico entre os dois tipos de auto-organização, com as pequenas sendo capazes de se reorganizar para formar seus análogos grandes. Experimentos com imagens AFM de soluções diluídas em matriz de mica clivada revelaram uma distribuição muito uniforme do tamanho das partículas, Figura 54. Os diâmetros médios das partículas, observados em micrografias AFM são claramente menores do que os determinados por medidas de DLS, em relação às grandes partículas. Por exemplo, $2R(\text{AFM}) = 50\text{-}120$ nm e $2R_H(\text{DLS}) = 160\text{-}200$ nm. Esta discrepância é, em parte, devido à desidratação

micelar causada pela evaporação do solvente durante a secagem. No entanto, as discrepâncias também são esperadas porque o DLS relata um diâmetro de intensidade média, enquanto a AFM relata um diâmetro médio em número. Assim, para uma dada distribuição de tamanho de dispersidade finita, imagens de AFM terão, geralmente, tamanhos menores comparados aos valores obtidos no DLS.

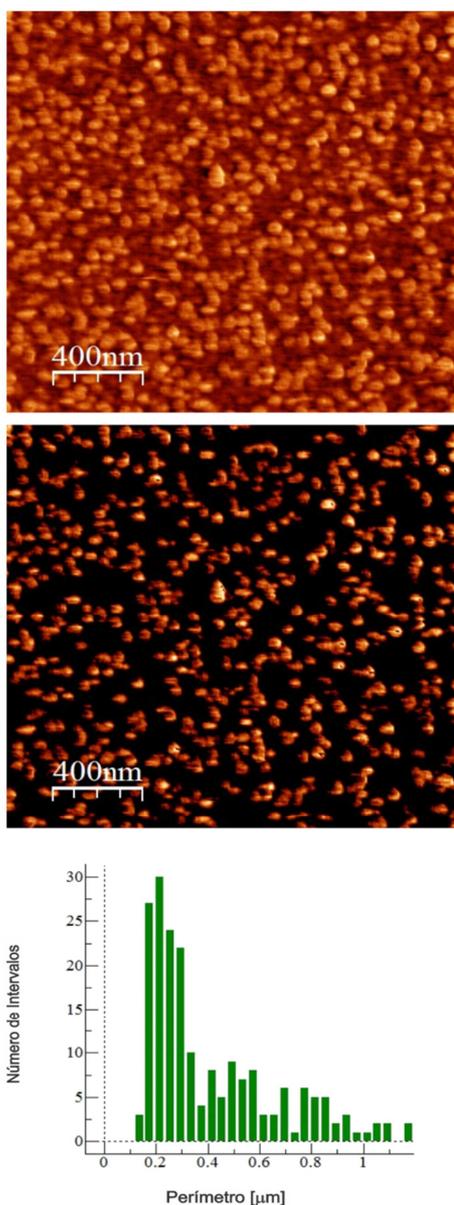


Figura 54 – Imagens de AFM de nanopartículas micelares obtidas pela evaporação da solução diluída de **34c** em mica clivada.

Um ponto interessante em relação a auto-organização acima descrita é que o comportamento de uma solução aquosa da séries **34a-e**, com uma cadeia alquila ligada à parte hidrofóbica (isto é, uma sequência hidrofílico-fluorado- C_{12}) é, de fato, menos complexo do que aquelas obtidas com **33a-e**, com uma cadeia alquila ligada à parte hidrofílica (isto é, uma sequência fluorado-hidrofílico- C_{12}). Seria esperado um comportamento oposto pelo fato da desvantagem energética envolvida na auto-montagem das cadeias da série **33a-e**, as quais são susceptíveis à três tipos de associação: i) um mecanismo de associação fechado produzindo micelas do tipo flor (do inglês, *flowerlike micelles*) constituídos por um bloco central em loop com os dois blocos externos tomando parte do mesmo núcleo micelar; ii) o mecanismo de associação livre resultando na formação de uma estrutura ramificada, devido à possibilidade de os segmentos hidrofóbicos exteriores estarem localizados em diferentes núcleos micelares; e iii) uma situação intermediária, em que uma das extremidades está oscilando insolúvel no reservatório, também é possível.³⁷⁰ A única população de partículas com $R_H = 24 - 50$ nm observada no DLS para **33a-e** é consistente com a formação de micelas esféricas coroa-núcleo através de um mecanismo de associação fechado.

Considerando os resultados apresentados acima para as amostras **34a-e** outras experiências de dispersão foram realizados para esclarecer o comportamento dos dois tipos de partículas. A Figura 55 mostra os efeitos da concentração de polímero (a), a força iônica (b), e diferentes quantidades de etanol como co-solvente (c), no perfil de distribuição de tamanho de partícula. Duas distribuições principais foram consistentemente evidenciadas em todas as condições experimentais, sendo responsável pelas partículas pequenas ($R_H = 7-10$ nm) e grandes ($R_H = 80-100$ nm). Nenhuma mudança significativa foi observada com o aumento da concentração de 2 mg/mL até 20 mg/mL, Figura 55a. Assim, o equilíbrio entre partículas pequenas e grandes é deslocado no sentido da espécie maior (detectada na Figura 52b, e visto na Figura 54) em um meio altamente concentrado, como esperado durante secagem da amostra para análise de imagem de AFM devido à evaporação gradual do solvente. Tentativas de simular essas condições não foram bem sucedidas porque, eventualmente, as soluções se tornaram impróprio para medidas de DLS.

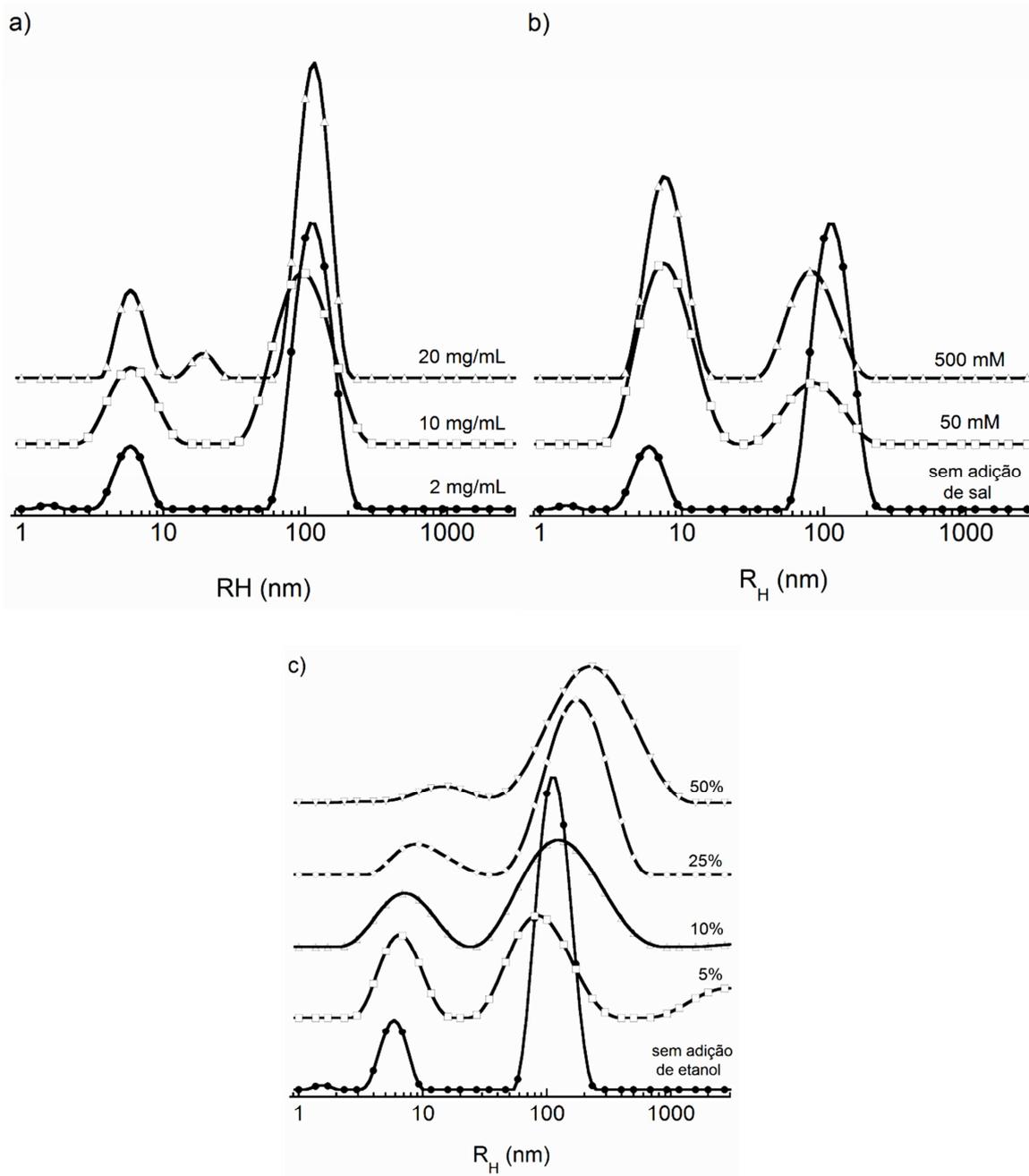


Figura 55 – Perfil da distribuição dos tempo de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o polímero **34c** como mostrado pelos experimentos de DLS realizados em função da concentração de (a), força iônica (b) e na presença de etanol como co-solvente (c).

Experimentos de espalhamento realizados em presença de sal (NaCl) revelaram perfis de distribuição de tamanho com intensidades relativas deslocando-se para as pequenas populações de partículas. Também ficou claro que o tamanho das partículas pequenas permanece praticamente inalterado durante a adição de

sal, ao passo que ocorre uma redução no caso das partículas maiores. Estas observações experimentais são atribuídas à maior mobilidade (ou seja, uma maior intensidade de luz espalhada) dos pequenos objetos dispersos quando na presença de sal e um re-arranjo das partículas grandes.

A prova de que as pequenas partículas consistem da auto-organização de algumas cadeias de polímero também foi confirmada através de experimentos de espalhamento realizados em soluções hidro-alcoólicas. O etanol é um solvente melhor do que a água para o copolímero. O álcool induziu intumescimento e dissociação de pequenos agregados, tal como avaliado a partir da evolução dos perfis de distribuição como uma função do teor de etanol (Figura 55c) que foi acompanhado por uma diminuição notável no total da intensidade da luz espalhada. De fato, a intensidade da luz dispersada total diminuiu para metade do valor medido em água pura quando 10% do etanol esteve presente. Em etanol puro, agregados grande, não compactos (baixa dispersão), e agregados dinâmicos (que não pode ser removida por filtração) existem em solução.

Os espectros de RMN de ^{19}F de 2,0 mg/mL dos copolímeros **33a-e** (a) e **34a-e** (b) de soluções aquosas são apresentados na Figura 56. Os resultados de estudos de RMN das nanopartículas micelares **33a-e** indicaram que a sequência PTFEMA-*b*-(TFEMA-co-OEG₉A)-C₁₂ é claramente mais atrativa para aplicações de IRM. Em primeiro lugar, os sinais de RMN são significativamente mais estreitos, e a presença de múltiplos ombros é minimizada. Na verdade, um único pico é visto em amostras selecionadas (**33a**, **33d** e **33e**). A largura do pico a meia altura do sinal de RMN característico das partículas **33a** (37 mol% de TFEMA) e **33d** (33 mol% de TFEMA) é, respectivamente, 164 e 154 Hz. Esses valores são semelhantes aos relatados para fluoropolímeros hiperamificados,³³⁴ e significativamente inferiores aos medidos para PAA-*b*-(nBA-co-TFEA) em água pura.³³⁶ A amostra **33c** (29 mol% de TFEMA) contém menos monômero fluorado e aproximadamente os mesmos graus de polimerização que **33a**. Um pequeno ombro tornou-se, no entanto, evidente para **33c** devido a razões ainda desconhecidas; **33d** também apresentou fracos sinais relativos ao ombro. A alta proporção de monômero fluorado em **33e** (77 mol% de TFEMA) levou ao sinal centrado em -72,3 ppm (deslocando um pouco o sinal para campo mais alto do que as outras amostras em -72,0 ppm) com uma grande largura a meia altura do sinal de RMN de 350 Hz. Os valores de T1 dadas na Tabela 10 para **33a-e** variaram entre 323-354 ms (média = 365 ms).

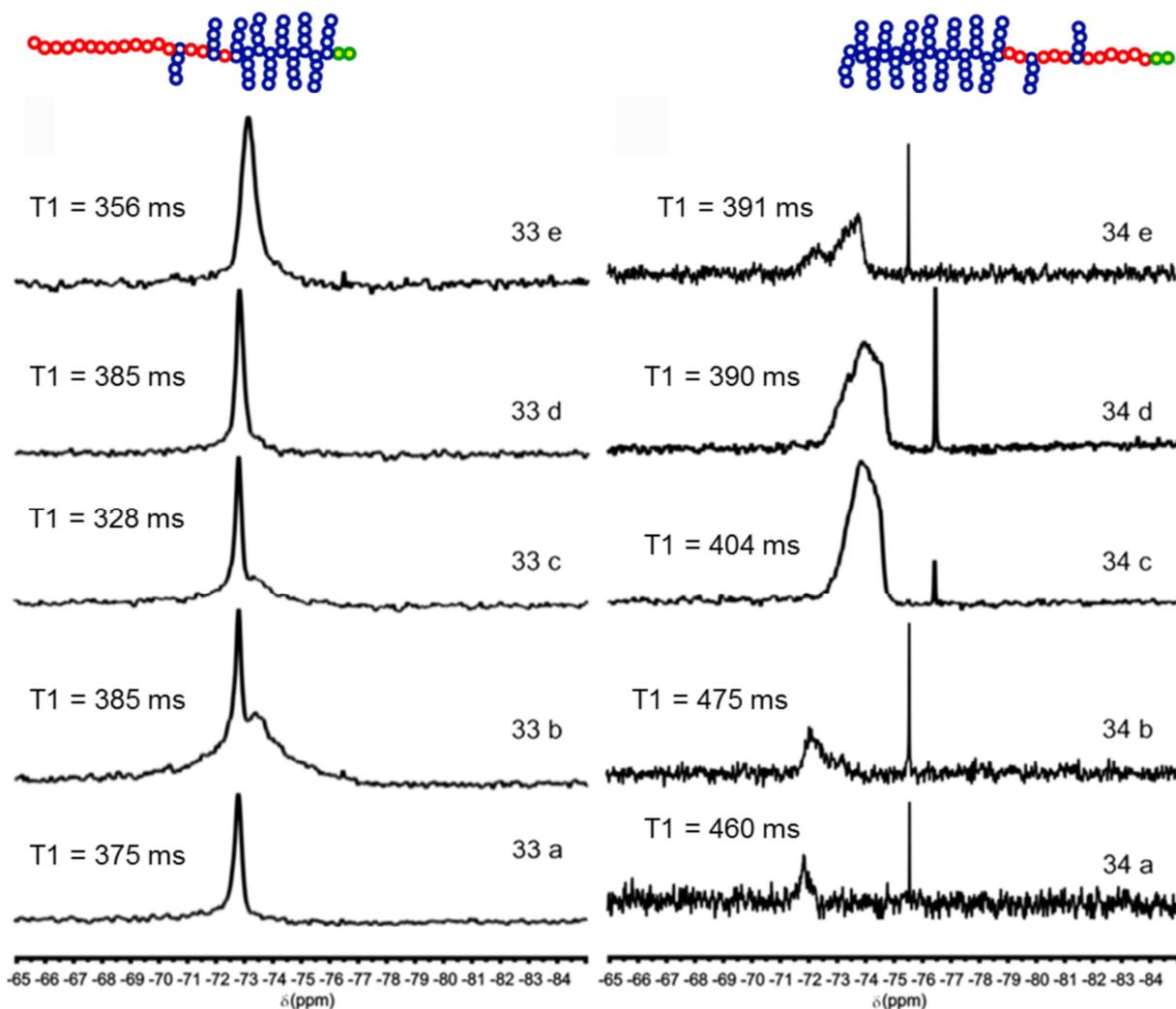


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{19}F de nanopartículas dos copolímeros **33a-e** (a) e **34a-e** (b) a 2 mg/mL em água.

As características espectrais são, obviamente, muito diferente entre os dois conjuntos de amostras. No caso de **34a-e**, foram observados dois tipos principais de sinais de RMN. O pico estreito (média da largura a meia altura do sinal de RMN ~ 14 Hz) à $-75,6$ ppm é atribuída a grupos fluorados bem solvatados com elevado grau de mobilidade. Deve notar-se que não estão absolutamente relacionados com monômeros que não reagiram (residual), uma vez que não há hidrogênios vinílicos detectados no espectro de RMN de ^1H de polímeros purificados, Figura 45. Portanto, este sinal origina-se a partir de um pequeno número (pequena área integrada; menos de 10%) de unidades TFEA incorporados aleatoriamente no polímero, em conjunto com as restantes unidades OEGMA, no início da segunda fase de

polimerização. O conteúdo local reduzido de TFEA destas regiões justifica a alta mobilidade segmentar.

No entanto, com o segundo passo da polimerização, a composição das cadeias crescentes muda de segmentos ricos em OEGMA para TFEA. Os segmentos ricos em flúor tendem a segregar a partir de segmentos hidrofílicos, originando assim as nanopartículas com núcleos parcialmente desidratados. Átomos de flúor localizados no núcleo originam um sinal largo no RMN de ^{19}F (média da largura a meia altura do sinal de RMN cerca de 530 Hz) que aparece em torno -73,0 ppm, com ombros associados. Este comportamento indica que o núcleo das micelas devem ser constituídos por regiões de densidade de empacotamento variável e/ou o sinal pode vir de cada uma das duas diferentes populações de partículas (partículas pequenas e partículas grandes). Os múltiplos picos e as muitas diferentes características dos sinais de RMN já são suficientes para julgar essas partículas impróprias para aplicações de imagens de ressonância magnética.⁴ O ideal seria, se não necessário, que picos individuais fossem obtidos para qualificar esses copolímeros como agentes de contraste para ressonância magnética.

Vale ainda ressaltar dois aspectos do sistema de **34a-e**. Em primeiro lugar, a composição da cadeia e a repetição de unidades na sequência dos polímeros **34a-e** (POEG₉MA-*b*-(OEG₉MA-*co*-TFEA)-C₁₂) requer mais do que 50 mol% das unidades repetitivas fluoradas para melhorar a relação sinal-ruído, como pode ser qualitativamente visto na Figura 56b. Em segundo lugar, os valores de tempo de relaxação spin-rede (estrutura) (T₁) variaram entre 390-460 ms (média = 420 ms) quando calculados considerando todo o pico largo. Embora eles não devam ser interpretados de forma restrita, pois alguns grupos de flúor estão claramente experimentando ambientes físico-químicos ligeiramente diferentes (sinal de RMN com os ombros), eles estão na faixa normalmente encontrada para os agentes nanoscópicos auto-organizados utilizados em IRM de ^{19}F .^{4,313-315,328,332,334-338,371}

O T₁ depende dos movimentos moleculares, e quanto mais rápidos estes movimentos são maior é o valor de T₁.²⁹⁵ A comparação dos valores de T₁ revela que os movimentos moleculares dentro do microambiente local dos átomos de flúor são ligeiramente mais rápidos nas partículas **34a-e** ($2R_{\text{H}}(\text{méd}) = 20 \text{ nm}$) do que nas partículas **33a-e** ($2R_{\text{H}}(\text{méd}) = 35 \text{ nm}$). Tal resultado é, de fato, esperado porque (i) **33a-e** apresenta colóides constituídos por um maior número de cadeias associadas, impedindo assim os movimentos moleculares, e (ii) a elevada transição

vítrea de PTFEMA ($T_g = 72\text{ }^\circ\text{C}$) provavelmente leva a núcleos congelados enquanto microambientes tipo borracha estão previstas para PTFEA ($T_g = -10\text{ }^\circ\text{C}$). Ainda assim, os valores de T_1 para ambos os sistemas foram bastante inferiores aos publicados anteriormente por outros grupos. A arquitetura e a distribuição das unidades repetitivas dos fluoropolímeros hiper-ramificados sintetizados por Du et al.³³⁴ é certamente atraente para aumentar movimentos moleculares pela diminuição da forte segregação dos segmentos fluorados. E no caso de copolímeros dibloco anfifílicos parcialmente fluorados estudados por Peng et al.³³⁷, na presença de acrilato de *n*-butila ajuda na plastificação do núcleo da partícula devido à presença de *Pn*BA como um componente de baixa temperatura de transição vítrea ($T_g = -54\text{ }^\circ\text{C}$). Além disso, nota-se que DMF foi utilizada para preparar as partículas por diálise nesses estudos. Presumivelmente, o solvente orgânico é completamente removido durante a diálise extensa. Vestígios poderiam, em princípio, plastificar o núcleo micelar, favorecendo movimentos moleculares.

A análise de viabilidade celular dos copolímeros **33a** e **34d**, em diferentes concentrações (0,001, 0,005, 0,05 e 0,5 mg/ml), pelo tempo de 1 e 4 horas não foram capazes de induzir morte nas células, mostrando-se atóxicas, independente do tempo de exposição, conforme Figura 57. Os valores de células expostas ao meio de cultura (controle da viabilidade) e a estímulo capaz de induzir morte estão representados pela linha pontilhada e pela barra branca, respectivamente.

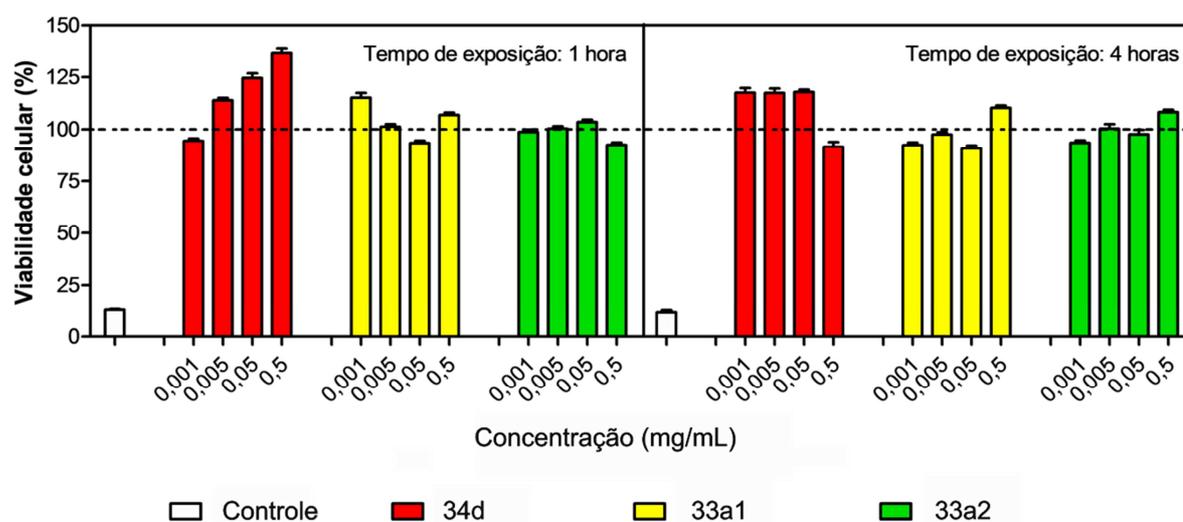


Figura 57 – Análise de viabilidade celular de soluções com diferentes concentrações dos copolímeros **33a** e **34d**.

A solução do copolímero **33a** foi preparada por DI em etanol. Para verificar a ação do monômero que pode estar presente juntamente com o copolímero, duas preparações foram realizadas para o copolímero **33a**. A primeira, **33a1** foi preparada por DI sem diálise subsequente e a solução **33a2** foi preparada por DI seguida de diálise contra água. A solução do copolímero **34d** foi preparada por DD em água.

4.5 Análise das soluções micelares obtidas pela auto-organização dos polímeros sintetizados pelo método RAFT em miniemulsão

As análises de DLS das soluções obtidas através da polimerização RAFT em miniemulsão foram realizadas para determinar as propriedades dimensionais das dispersões dos nano-objetos encontrados em soluções aquosas de **35a-t** e **36a-d** e estão listadas na Tabela 11.

As Figura 58 -Figura 60 mostram as funções típicas de auto-correlação em diferentes ângulos de espalhamento e distribuição dos tempos de relaxação em ângulos de 90° de soluções aquosas contendo os copolímeros **35d** (POEG₉MA₁₄-*b*-TFEMA₁₈₆)-C₁₂), Figura 58a, **35g** (POEG₉MA₁₄-*b*-TFEMA₂₂₀)-C₁₂), Figura 58b, **35i** (POEG₉MA₁₄-*b*-TFEMA₁₂₄)-C₃), Figura 59a, **35m** (POEG₉MA₁₄-*b*-TFEMA₁₈₆)-C₁₂), Figura 60a, e **36d** (PEO₁₁₃-*b*-PTFEMA₁₄₀)-C₁₂), Figura 59b . Todos os processos de relaxação corresponderam ao movimento difusivo das partículas em solução, tal como caracterizado pela dependência da frequência de relaxamento (Γ) em relação ao q^2 , Figura 60b.³⁶⁹ Duas distribuições foram evidenciadas para a maioria das soluções dos polímeros **35a-t** e **36a-d**, o que corresponde a dispersão de partículas com $R_H = 4-71$ nm (modo rápido) e $R_H = 92 - 377$ nm (modo lento). Alguns experimentos apresentaram apenas uma população como por exemplo **35d**, **35g**, **35h**, **35i** e **36d**. Este fato pode ser explicado pois as frações hidrofóbicas são maiores para estes polímeros, Tabela 11, quando comparado a outros da mesma série, ou seja, quando comparamos polímeros que foram sintetizados utilizando as mesmas condições experimentais os que possuem fração hidrofóbica maior apresentam apenas uma população.

Um ponto interessante em relação aos sistemas **35a-I** é que o valor do R_H das estruturas auto-organizadas, sejam elas uma população ou duas, Tabela 11, são sempre maiores para os sistemas polimerizados com o CTA MPTPA, o qual possui como grupo **Z** um radical propil, enquanto que os CTA's CDTPA e DTMPA possuem grupo **Z** dodecil. Este fato está ligado diretamente a estabilidade da micela, que depende diretamente da capacidade de estabilização do surfactante que recobre parcialmente a superfície das gotas reduzindo a probabilidade de colisões e impedindo que estas se tornem gotículas maiores.^{231,247} Um bom surfactante precisa ter uma cabeça com boa solubilidade em água e uma parte lipofílica que seja capaz de interagir com a gota do monômero fluorado, neste caso específico, fornecendo estabilidade eletrostática ou estérica às gotas.²²⁸ Quando se utiliza do CTA MPTPA, a parte lipofílica é formada por uma cadeia C_3 que por sua vez não possui capacidade de estabilizar adequadamente as gotículas de monômero permitindo assim um aumento do tamanho das mesmas, em relação aos outros CTA's utilizados neste trabalho.

(continua)

Tabela 11 – Características de nanopartículas esféricas originadas na polimerização RAFT em miniemulsão dos copolímeros anfifílicos **35a-t** e **36a-d**.

Exp	Código	A-b-B	ϕ Hidrofóbica ^a	mol% mon ¹⁹ F	R_H^b (nm)	T_1 (ms)
45	35a	12-79	0,68	87	13-132	431±1
46	35b	12-69	0,65	85	15-150	
47	35c	14-139	0,77	91	10-377	
48	35d	14-186	0,82	93	114	
49	35e	14-150	0,77	91	4-140	343±1
50	35f	14-210	0,82	93	58-126	
51	35g	14-220	0,84	94	77	332±2
52	35h	14-211	0,83	94	80	334±1
53	35i	14-25	0,38	64	14-200	
54	35j	14-77	0,64	85	22-156	
55	35k	14-124	0,75	90	25-183	
56	35l	14-124	0,75	90	152	
57	35m	14-186	0,82	93	41-98	372±8
58	35n	14-186	0,82	93	50-156	432±1
59	35o	14-186	0,82	93	71-126	
60	35p	14-152	0,79	91	37-114	
61	35q	14-35	0,46	71	nd	

(conclusão)

Tabela 10 – Características de nanopartículas esféricas originadas na polimerização RAFT em miniemulsão dos copolímeros anfifílicos **35a-t** e **36a-d**.

Exp	Código	A-b-B	ϕ Hidrofóbica ^a	mol% mon ¹⁹ F	R_H^b (nm)	T_1 (ms)
62	35r	14-32	0,44	69	nd	
63	35s	14-68	0,63	83	14-265-468	
64	35t	14-50	0,56	78	nd	
65	36a	113-16	0,37	12	31-98	
66	36b	113-88	0,74	44	52-95	403±1
67	36c	113-34	0,55	23	41-92	
68	36d	113-140	0,83	55	94	421±2

^a A fração hidrofóbica foi calculada assumindo que a densidade dos polímeros é igual a 1,0 g/mL.^b Raio hidrodinâmico das partículas auto-organizadas, obtidos por DLS.^c Sinais de ¹⁹F medidos separadamente

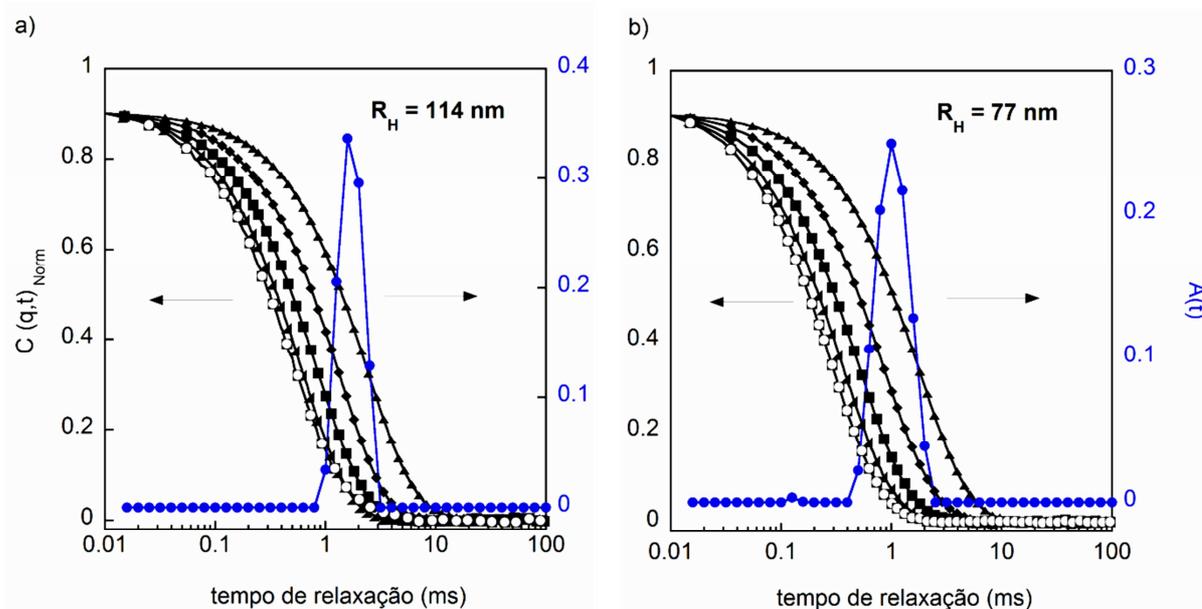


Figura 58 – Função de autocorrelação $C(q,t)$ medida para diferentes ângulos de espalhamento entre 50° e 130° , e distribuição dos tempos de relaxação $A(t)$ a 90° , como revelado pelo algoritmo CONTIN para soluções aquosas a 25°C contendo $0,5\text{ mg/mL}$ dos copolímero **35d** e **35g**.

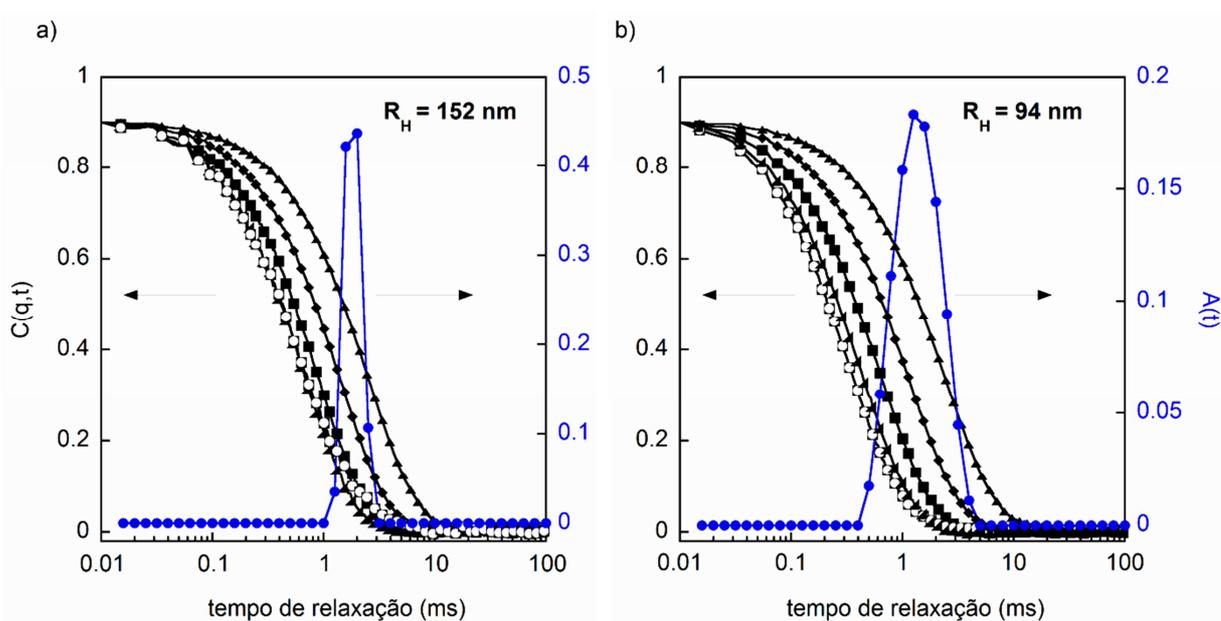


Figura 59 – Função de autocorrelação $C(q,t)$ medida para diferentes ângulos de espalhamento entre 50° e 130° , e distribuição dos tempos de relaxação $A(t)$ a 90° , como revelado pelo algoritmo CONTIN para soluções aquosas a 25°C contendo $0,5\text{ mg/mL}$ dos copolímero **35l** e **36d**.

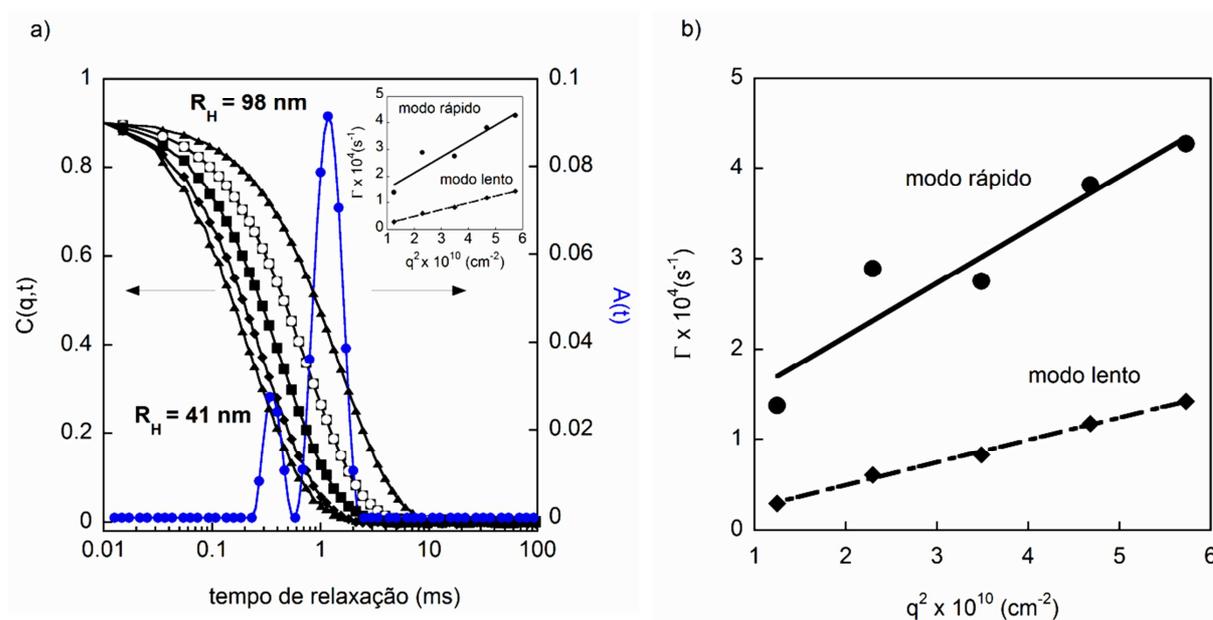


Figura 60 – Típica dependência da frequência de relaxação (Γ) em relação ao q^2 para espalhamento difusivos de partículas presentes em soluções com 0,5 mg/mL de **35m**.

Assim como no sistema **34**, duas populações com tamanhos distintos são observadas para alguns polímeros dos sistemas **35** e **36**. As partículas menores detectadas nas nestas soluções de muito provavelmente consistem em colóides de associação formados por algumas poucas cadeias. A conclusão para esta afirmação já foi discutida acima, nos incisos (i, iii e iv). Os espectros de RMN de ^{19}F referentes a estas séries de compostos são apresentados na Figura 64. Com base nos argumentos já citados podemos concluir que a pequena fração de partículas grandes (resultado do DLS) não pode, por si só, pelo menos, explicar o sinal largo dominante no RMN ^{19}F em -72,4 e -74,8 ppm. Este último deve, em vez disso, estar relacionado com as pequenas partículas formadas pela auto-organização de algumas poucas cadeias poliméricas. Além disso, o fato de estar presente na micela final, mesmo em pequena quantidade (60-90 μL), o hexadecano interfere no deslocamento do sinal relativo ao ^{19}F e na largura do sinal. Para o sinal largo daquelas amostras com apenas uma população este último fator pode ser o determinante para o sinal um pouco mais largo do aqueles dos sistemas **33** e **34**.

Nenhuma mudança significativa foi observada com o aumento da concentração de 0,1 mg/mL até 0,5 mg/mL, Figura 61. Em concentrações maiores não foi possível realizar análises de DLS pois a intensidade de espalhamento é muito alta não permitindo portanto a realização dos experimentos. Assim, o equilíbrio entre partículas pequenas e grandes é deslocado no sentido da espécie maior (detectada na Figura 60) em um meio altamente concentrado, como esperado durante secagem da amostra para análise de imagem de AFM devido à evaporação gradual do solvente. Tentativas de simular essas condições não foram bem sucedidos porque, eventualmente, as soluções se tornaram impróprio para medidas de DLS.

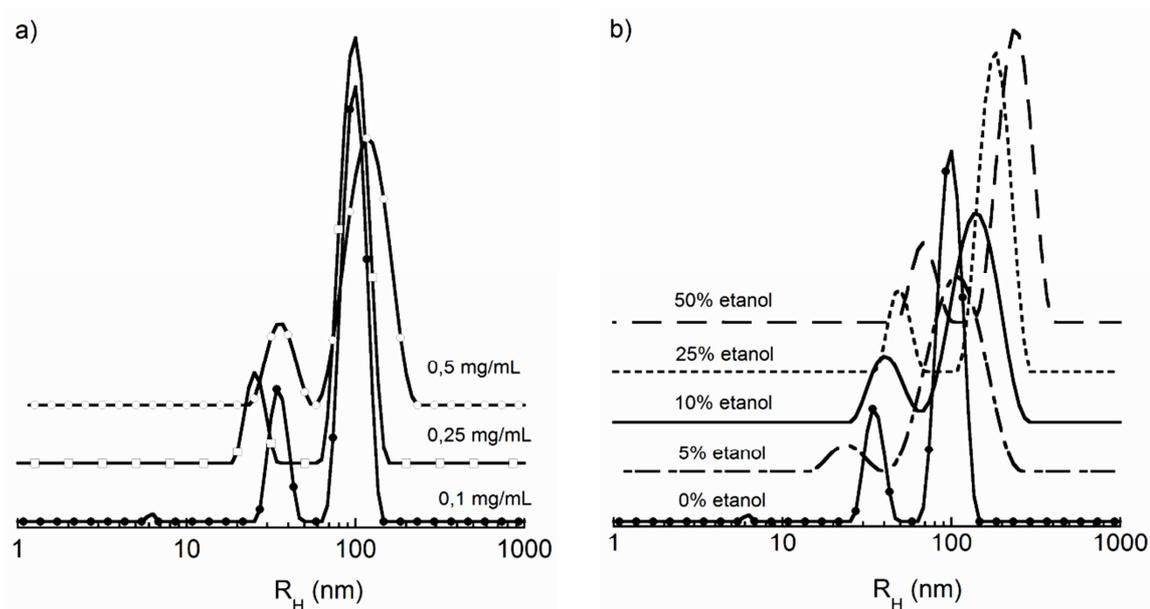


Figura 61 – Perfil da distribuição dos tempo de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o polímero **35m** como mostrado pelos experimentos de DLS realizados em função da concentração de (a) e na presença de etanol como co-solvente (b).

A afirmação de que as pequenas partículas consistem da auto-organização de algumas cadeias de polímero fica evidente através de experimentos de espalhamento realizados em soluções hidro-alcoólicas. O etanol é um solvente melhor do que a água para o copolímero. O álcool induziu intumescimento e

dissociação de pequenos agregados, tal como avaliado a partir da evolução dos perfis de distribuição como uma função do teor de etanol (Figura 61b) que foi acompanhado por uma diminuição notável no total da intensidade da luz espalhada. Em etanol puro, agregados grande, não compactos (baixa dispersão), e agregados dinâmicos (que não pode ser removida por filtração) existem em solução.

Experimentos de espalhamento realizados em presença de sal (NaCl), Figura 62, revelaram perfis de distribuição de tamanho com intensidades relativas deslocando-se para as pequenas populações de partículas. Também ficou claro que o tamanho das partículas pequenas permanece praticamente inalterado durante a adição de sal, exceto com concentração 1,0 mg/mL, Figura 62a, ao passo que ocorre uma redução no caso das partículas maiores. Estas observações experimentais são atribuídas à maior mobilidade (ou seja, uma maior intensidade de luz espalhada) dos pequenos objetos dispersos quando na presença de sal e um rearranjo das partículas grandes. Além disso, é possível notar claramente uma diminuição total da intensidade de luz espalhada com aumento da concentração de sal, principalmente para soluções com maior concentração de polímeros, Figura 62b e Figura 62c.

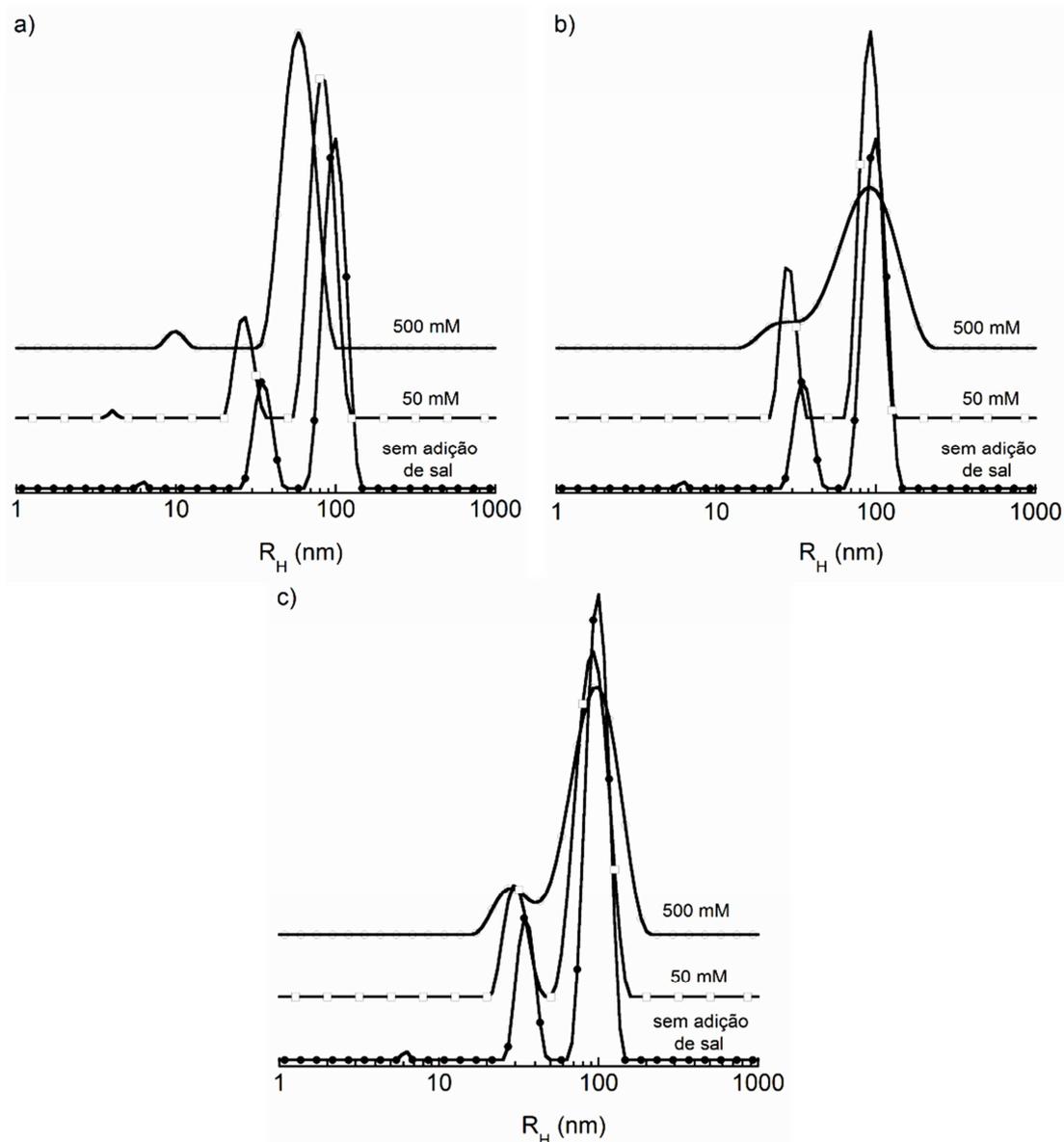


Figura 62 – Perfil da distribuição dos tempo de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o polímero **35m** como mostrado pelos experimentos de DLS realizados em função da força iônica em solução (NaCl) com concentração 1 mg/mL (a), 1,5 mg/mL (b) e 2,0 mg/mL (c).

Análises de espalhamento com concentração 0,5 mg/mL do polímero **35m** e variação da concentração de sal (NaCl) foram realizadas porém, nenhum espalhamento foi observado. Este fato pode estar diretamente relacionado ao índice de refração que, pode ser igual para a solução e para a partícula micelar. Somente a presença de NaCl dificilmente teria o efeito de desestabilizar estes sistemas auto-organizados principalmente porque os blocos do polímeros são não iônicos. Esta

afirmação pode ser comprovada pela análise de DLS de soluções micelares do polímero **35m** com a presença de sal K_3PO_4 , apresentada na Figura 63. Diferentemente da solução com concentração de 0,5 mg/mL e NaCl, quando se utilizou K_3PO_4 foi possível identificar os sistemas auto-organizados, corroborando a afirmação de que a presença de sal (NaCl) dificilmente destruiria a micela.

Com a adição de K_3PO_4 fica evidente que ocorre a formação de agregado com $2R_H \cong 2000$ nm, exceto para concentração de 2,0 mg/mL, Figura 63d, e que o tamanho da partícula menor permanece praticamente inalterado em todos os experimentos com adição de 500 mM de K_3PO_4 . Quando a adição de sal K_3PO_4 foi de apenas 50 mM ocorreu uma modificação no tamanho médio das partículas em concentrações de 0,5 e 1,0 mg/mL ocasionando a formação de apenas uma população de partículas. Em concentrações mais elevadas não foi possível verificar nenhuma alteração no perfil da distribuição das espécies com adição de 50 mM de K_3PO_4 .

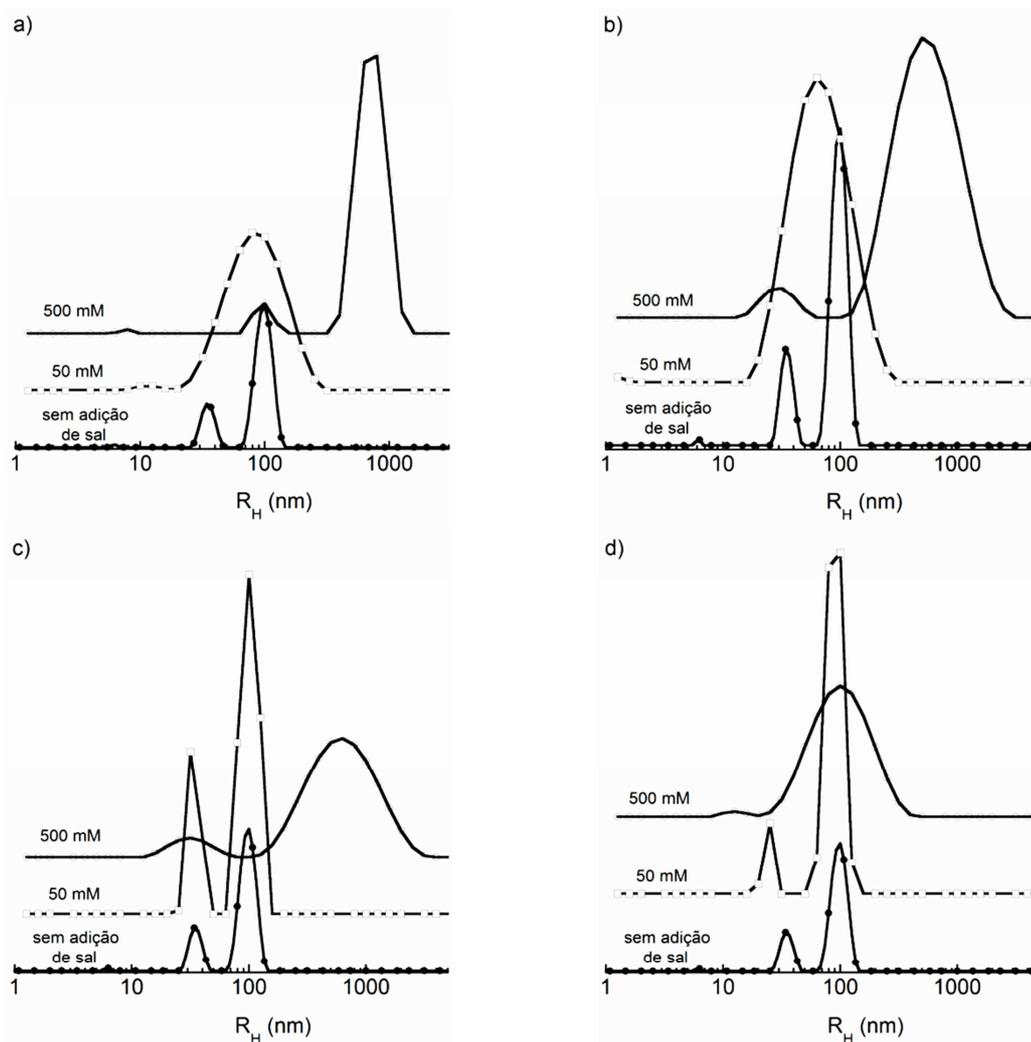


Figura 63 – Perfil da distribuição dos tempo de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o polímero **35m** como mostrado pelos experimentos de DLS realizados em função da força iônica em solução (K_3PO_4) com concentração 0,5 mg/mL (a), 1 mg/mL (b), 1,5 mg/mL (c) e 2,0 mg/mL (d).

Os espectros de RMN de ^{19}F com concentração 20,0 mg/mL de soluções aquosas dos copolímeros **35** e **36** são apresentados na Figura 64. Os resultados de estudos de RMN das nanopartículas micelares indicaram que os sinais de RMN são significativamente estreitos e somente um sinal sem a presença de múltiplos ombros é visto nos espectros de RMN ^{19}F para estes sistemas. A largura do pico a meia altura do sinal de RMN característico das partículas **35g** (94 mol% de TFEMA) e **36d** (55 mol% de TFEMA) é, respectivamente, 208 e 950 Hz. Esses valores são significativamente inferiores aos medidos para PAA-*b*-(nBA-*co*-TFEA) em água pura.³³⁶ A alta proporção de monômero fluorado em todos os polímeros das séries

35 (> 87 mol% de TFEMA) levou ao sinal centrado em -74,8 ppm (deslocando um pouco o sinal para campo mais alto em relação aos valores obtidos para as amostras dos sistemas **33** e **34**). Somente as soluções dos polímeros **35g** e **35h** apresentaram deslocamentos químicos relativos ao sinal de ^{19}F deslocados para campo mais baixo -72,8 ppm e uma largura a meia altura do sinal de RMN de 208 e 365 Hz, respectivamente. Esses valores de deslocamento são semelhantes aos deslocamentos medidos para os sistemas **33** e podem estar relacionados ao fato de que estas duas soluções auto-organizadas são as únicas do sistema **35**, que foram utilizadas para medição de RMN de ^{19}F , que apresentam apenas uma população ($R_H = 77$ e 80 nm, **35g** e **35h**, respectivamente).

Para a amostra **36d**, embora apenas uma população seja encontrada, o sinal relativo ao ^{19}F aparece em -74,8 ppm. Contudo, as séries **35** e **36** diferenciam-se no que diz respeito ao macro-CTA que ao mesmo tempo é o surfactante da miniemulsão e isto pode ser o motivo para a variação no comportamento frente ao RMN de ^{19}F . Além disso, o polímero **36d** apresenta uma %mol monômero substancialmente menor em relação aos compostos da série **35** possibilitando uma maior mobilidade dos grupos fluorados e modificando seu comportamento frente a análise de RMN. Um núcleo micelar com uma ocupação maior de elementos altamente eletronegativos pode causar uma maior repulsão eletrônica entre estes elementos e portanto, deslocar sua densidade eletrônica para o elemento ao qual estão ligados. Este efeito de repulsão eletrônica diminui a densidade eletrônica nos átomos, nestes casos flúor, levando ao deslocamento do sinal para campos mais baixos, como ocorre para os sistemas envolvendo os polímeros **35g** e **35h**. Nesse sentido, outro dado importante é o valor de T1 da solução micelar do composto **36d** que é de 421 ms, Tabela 11, o qual é muito maior do que os obtidos nas medidas das soluções micelares dos compostos **35g** e **35h** e muito similar aos valores obtidos para soluções de copolímeros que apresentam duas populações em suas soluções micelares o que, possivelmente, leva a núcleos com menor ocupação de átomos de flúor e conseqüentemente a núcleos com maior mobilidade de cadeias acarretando aumento nos valores de T1. Os valores de T1 apresentados na Tabela 11 para o sistema **35** variaram entre 332-432 ms (média = 359 ms) e para o sistema **36b** e **36d** são, respectivamente, 403 e 421 ms (média = 412 ms).

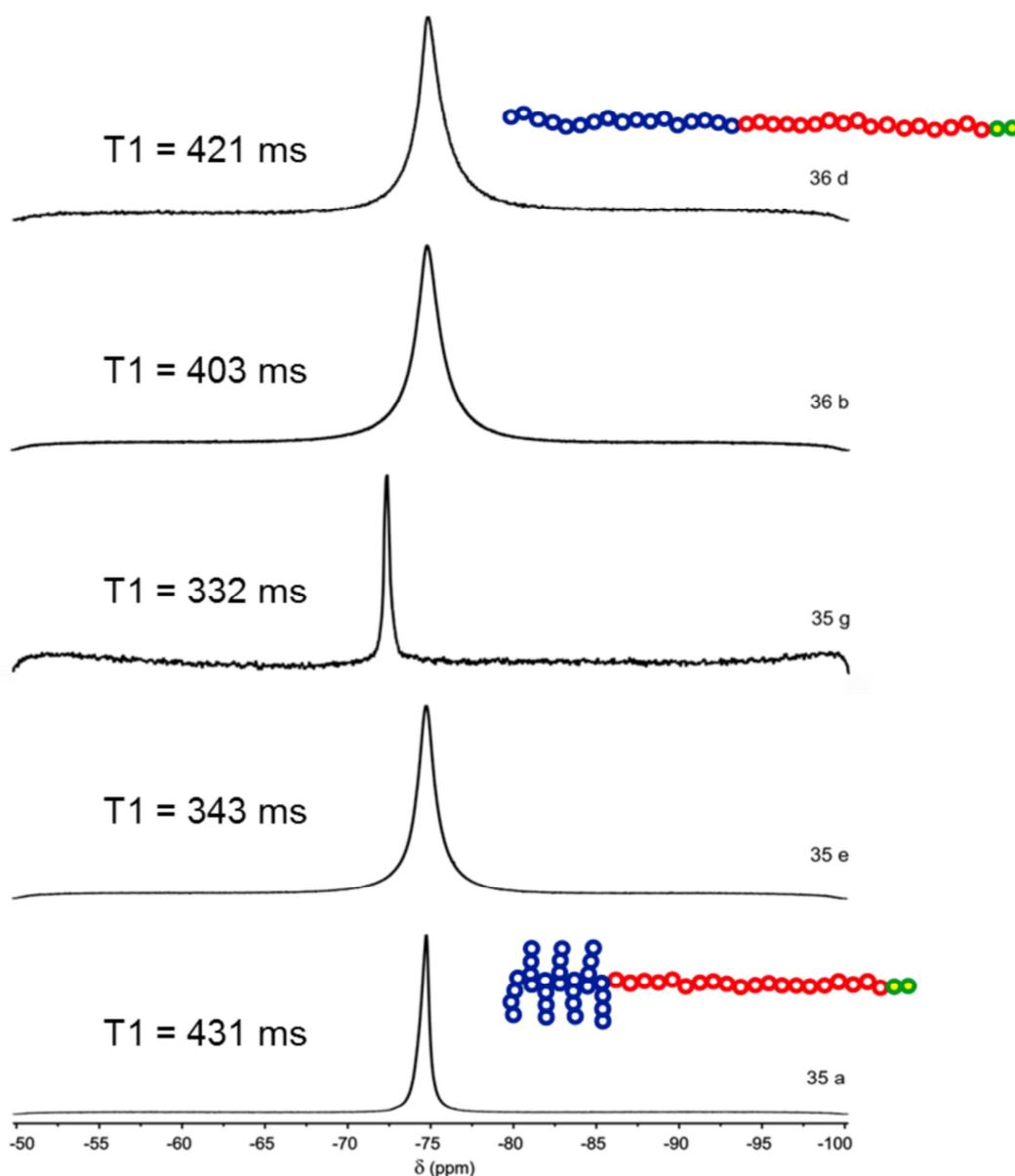


Figura 64 – Espectro de RMN de ^{19}F de nanopartículas dos copolímeros **35** e **36** a 20,0 mg/mL em água.

Como discutido anteriormente o T1 depende dos movimentos moleculares, e quanto mais rápidos estes movimentos maior é o valor de T1.²⁹⁵ A comparação dos valores de T1 revela que os movimentos moleculares dentro do microambiente local dos átomos de flúor são ligeiramente mais rápidos nas partículas do sistema **35** do que nas partículas dos sistemas **33** e **34**. Tal resultado é, de fato, esperado porque **35** apresenta coloides constituídos por um maior número de cadeias associadas e uma % mol monômero fluorado muito maior, impedindo assim os movimentos

moleculares. Os valores de T1 para os sistemas **35** e **36** foram bastante inferiores aos publicados anteriormente por outros grupos e estão na faixa normalmente encontrada para os agentes nanoscópicos auto-organizados utilizados em IRM de ^{19}F . 4,289,313-316,328,332,334-338,371

Assim como nas amostras analisadas dos copolímeros obtidos pelo método “*one-pot/two-step*” aqueles que são sintetizadas, em miniemulsão, com o monômero TFEMA apresentam menores valores de T1, Tabela 10 e Tabela 11, devido as Tg dos monômeros, como explicado anteriormente. Contudo, para os sistemas auto-organizados obtidos a partir dos polímeros **35m** e **35n**, sintetizados com TFEMA, no qual a menor proporção de HD foi utilizada, os maiores valores de T1 foram obtidos. Presumivelmente, o solvente orgânico hexadecano poderia, em princípio, plastificar o núcleo micelar, favorecendo movimentos moleculares e consequentemente aumentar o valor de T1. Como o volume de HD utilizado foi apenas microlitros não tem efeito determinante na plastificação do núcleo das micelas.

Estes dois experimentos realizados com menor volume de HD apesar de terem frações hidrofóbicas e % mol monômeros fluorados muito similares aos sistemas obtidos com os polímeros **35g** e **35h** apresentam como resultado de análise de DLS duas populações. Este fato pode estar associado a menor concentração de co-estabilizador (HD) que foi utilizado visto que todas as outras variáveis experimentais foram mantidas, principalmente o monômero (TFEMA) que como pode ser observado na Tabela 11 normalmente apresentam apenas uma população nos sistemas auto-organizados onde estão presentes, principalmente quando alta concentração do mesmo se encontra presente no polímero final.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Como conclusões pode-se afirmar que é possível obter nanopartículas fluoradas prontas para serem utilizadas como sondas de contraste em IRM em apenas duas etapas principais. Para os compostos obtidos pelo método RAFT “*one-pot/two-step*”: 1) síntese de polímeros “*one-pot*” seguido por precipitação/purificação e 2) auto-organização dos polímeros a partir de etanol, induzido pela adição de água (solvente seletivo) e posterior evaporação do etanol. Para os compostos obtidos utilizando a metodologia RAFT em miniemulsão: 1) síntese do macro-CTA e 2) síntese do polímero por miniemulsão, o que já resulta em sistemas auto-organizados.

Os copolímeros parcialmente fluorados podem ser sintetizados facilmente pelos métodos “*one-pot*”, com adição sequencial de monômeros e miniemulsão, utilizando um homopolímero como macro-CTA. Em ambos os casos é preferível que iniciar a copolimerização RAFT com um monômero metacrilato. Nas copolimerizações “*one-pot*” dois diferentes sistemas foram obtidos, os quais se diferenciam principalmente em termos da distribuição das unidades repetitivas fluoradas e da posição do grupo ativador **Z** do CTA (uma cadeia dodecil linear hidrofóbica, neste caso). Nas sínteses realizadas em miniemulsão diferentes tentativas de ajustes foram realizadas, mantendo-se sempre como macro-CTA um homopolímero metacrilato, exceto quando macro-PEO foi utilizado.

Os resultados nos mostraram que os polímeros POEG₉MA-*b*-P(OEG₉MA-*co*-TFEA)-C₁₂ (**34a-e**) apesar de se submeterem a auto-organização diretamente em água não são adequados para preparação de nanopartículas fluoradas para uso em IRM, isso porque o sinal de RMN de ¹⁹F consiste de múltiplos picos com baixa razão sinal-ruído e alto valor da largura a meia altura. Por outro lado, as cadeias PTFEMA-*b*-P(TFEMA-*co*-OEG₉A)-C₁₂ (**33a-e**) são uma opção mais atraente para IRM de ¹⁹F. Essas cadeias de polímeros se auto-organizam para formar nanopartículas esféricas bem definidas em torno de 100 nm após dissolução indireta seguida evaporação do solvente (etanol foi utilizado como solvente orgânico). Essas partículas são caracterizadas por gerarem picos estreitos no espectro de RMN de ¹⁹F quando são formadas por 35 mol% de monômeros fluorados.

Um ponto forte em relação às nanopartículas obtidas com PTFEMA-*b*-P(TFEMA-*co*-OEG₉A)-C₁₂ é que, se necessário, a função terminal pode ser convenientemente modificada, após a segunda etapa de polimerização, de modo a gerar partículas com a superfície funcionalizada para biodistribuição direcionada.

Quando se analisa a sequência de unidades repetitivas dos compostos obtidos por miniemulsão (**35** e **36**) percebe-se que eles se assemelham aos polímeros **34**. Mesmo assim, o comportamento frente ao RMN de ¹⁹F é similar ao encontrado para os compostos **33**. Essa diferença se deve ao fato de que os polímeros sintetizados em miniemulsão não apresentam gradiente de composição de unidades repetitivas de flúor ao longo de suas cadeias, ou seja, todos os ¹⁹F estão em um mesmo ambiente químico e com isto apenas um sinal é observado, para cada polímero, fazendo com que estes apresentem potencialidade para aplicação em IRM. Além disso, a síntese RAFT em miniemulsão traz consigo uma vantagem intrínseca que é o fato de possuir um forte apelo ambiental pela redução na quantidade de solventes orgânicos, tanto na síntese quanto na purificação, uma vez que esta última etapa não é necessária.

Como perspectivas de trabalho, experimentos para adequar a síntese de copolímeros anfifílicos fluorados pelo método de RAFT em miniemulsão podem ser realizados na tentativa de se obter micelas com um bloco hidrofílico maior e, conseqüentemente, uma diminuição na fração hidrofóbica para verificar a modificação na auto-organização e sua resposta frente ao RMN de ¹⁹F. Outro enfoque interessante seria a síntese RAFT em miniemulsão tendo um composto de interesse adicionado na mistura reacional para verificar a viabilidade e a capacidade de se obter sistemas auto-organizados contendo em seu núcleo uma sonda e também, a possibilidade de sua biodistribuição controlada.

Sínteses utilizando ácido (met)acrílico também poderiam ser realizadas, utilizando a técnica RAFT em miniemulsão, para sintetizar sistemas auto-organizados com propriedades distintas e que possivelmente apresentem comportamentos, em solução, distintos dos sistemas já estudados. Nesse sentido, seria de grande importância o estudo da polimerização RAFT em miniemulsão em diferentes pH's.

Outro enfoque seria a síntese de copolímeros, pelo método "one-pot", que apresentassem frações hidrofóbicas e tamanho dos blocos semelhantes a dos copolímeros obtidos por miniemulsão. O interesse neste caso seria verificar se o

aumento na fração hidrofóbica permite manter a auto-organização destes sistemas e analisar seu comportamento frente ao RMN de ^{19}F .

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qiu, J.; Charleux, B.; Matyjaszewski, K. *Progress in Polymer Science* **2001**, 26, 2083-2134.
2. Matyjaszewski, K. Controlled Radical Polymerization: State-of-the-Art in 2011 In *Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques*; American Chemical Society: **2012**; Vol. 1100, p 1-13.
3. Krzysztof, M. Controlled Radical Polymerization: State-of-the-Art in 2011 In *Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques*; American Chemical Society: **2012**; Vol. 1100, p 1-13.
4. Powell, K. T.; Cheng, C.; Wooley, K. L. *Macromolecules* **2007**, 40, 4509-4515.
5. Du, W.; Xu, Z.; Nyström, A. M.; Zhang, K.; Leonard, J. R.; Wooley, K. L. *Bioconjugate Chemistry* **2008**, 19, 2492-2498.
6. Lodge, T. P.; Pudil, B.; Hanley, K. J. *Macromolecules* **2002**, 35, 4707-4717.
7. Gnanou, Y.; Taton, D. Macromolecular Engineering by Controlled/Living Radical Polymerization In *Handbook of Radical Polymerization*; John Wiley & Sons, Inc.: **2003**, p 775-844.
8. Ahrens, E. T.; Flores, R.; Xu, H.; Morel, P. A. *JA - Nat Biotech* **2005**, 23, 983-987.
9. Neubauer, A. M.; Myerson, J.; Caruthers, S. D.; Hockett, F. D.; Winter, P. M.; Chen, J.; Gaffney, P. J.; Robertson, J. D.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. *Magnetic Resonance in Medicine* **2008**, 60, 1066-1072.
10. Procissi, D.; Claus, F.; Burgman, P.; Kozirowski, J.; Chapman, J. D.; Thakur, S. B.; Matei, C.; Ling, C. C.; Koutcher, J. A. *Clinical Cancer Research* **2007**, 13, 3738-3747.
11. Du, W.; Nyström, A. M.; Zhang, L.; Powell, K. T.; Li, Y.; Cheng, C.; Wickline, S. A.; Wooley, K. L. *Biomacromolecules* **2008**, 9, 2826-2833.

12. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Australian Journal of Chemistry* **2005**, *58*, 379-410.
13. Moad, G.; Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Krstina, J.; Mayadunne, R. T. A.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Polymer International* **2000**, *49*, 993-1001.
14. Matyjaszewski, K.; Davis, T. P. *Handbook of Radical Polymerization* John Wiley & Sons, Inc., **2002**.
15. Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. *Progress in Polymer Science* **2007**, *32*, 93-146.
16. Matyjaszewski, K.; Spanswick, J. *Materials Today* **2005**, *8*, 26-33.
17. Matyjaszewski, K. General Concepts and History of Living Radical Polymerization In *Handbook of Radical Polymerization*; John Wiley & Sons, Inc.: **2003**, p 361-406.
18. Bengough, W. I.; Fairservice, W. H. *Transactions of the Faraday Society* **1965**, *61*, 1206-1215.
19. Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, *78*, 2656-2657.
20. Leibler, L. *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, 898-914.
21. WEBSTER, O. W. *Science* **1991**, *251*, 887-893.
22. Fréchet, J. M. J. *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, 844-857.
23. Gandini, A.; Plesch, P. H. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1965**, 4826-4830.
24. Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1978**, *11*, 501-504.
25. Webster, O. W.; Hertler, W. R.; Sogah, D. Y.; Farnham, W. B.; RajanBabu, T. V. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105*, 5706-5708.
26. Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1993**, *26*, 1787-1788.
27. Litvinenko, G.; Müller, A. H. E. *Macromolecules* **1997**, *30*, 1253-1266.
28. Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 3661-3688.
29. Destarac, M. *Macromolecular Reaction Engineering* **2010**, *4*, 165-179.
30. Wayland, B. B.; Poszmik, G.; Mukerjee, S. L.; Fryd, M. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 7943-7944.

31. Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, 28, 1721-1723.
32. Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1998**, 31, 5559-5562.
33. Charmot, D.; Corpart, P.; Adam, H.; Zard, S. Z.; Biadatti, T.; Bouhadir, G. *Macromolecular Symposia* **2000**, 150, 23-32.
34. Yamago, S.; Iida, K.; Yoshida, J.-i. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 2874-2875.
35. Lacroix-Desmazes, P.; Severac, R.; Boutevin, B. *Macromolecules* **2005**, 38, 6299-6309.
36. Bengough, W. I.; Fairservice, W. H. *Transactions of the Faraday Society* **1971**, 67, 414-419.
37. Boutevin, B. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000**, 38, 3235-3243.
38. Mikulášová, D.; Chrástová, V.; Citovický, P. *European Polymer Journal* **1974**, 10, 551-556.
39. Charleux, B. *Macromolecules* **2000**, 33, 5358-5365.
40. Lee, M.; Minoura, Y. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **1978**, 74, 1726-1737.
41. Lambrinos, P.; Tardi, M.; Polton, A.; Sigwalt, P. *European Polymer Journal* **1990**, 26, 1125-1135.
42. Mayadunne, R. T. A.; Rizzardo, E.; Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Moad, G.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, 32, 6977-6980.
43. Turner, S. R.; Blevins, R. W. *Macromolecules* **1990**, 23, 1856-1859.
44. Fischer, H. *Chemical Reviews* **2001**, 101, 3581-3610.
45. Goto, A.; Fukuda, T. *Progress in Polymer Science* **2004**, 29, 329-385.
46. Bertin, D.; Gimes, D.; Marque, S. R. A.; Tordo, P. *Chemical Society Reviews* **2011**, 40, 2189-2198.
47. Moad, G.; Thang, S. H. *Australian Journal of Chemistry* **2009**, 62, 1379-1381.
48. Nicolaÿ, R.; Kwak, Y.; Matyjaszewski, K. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49, 541-544.

49. Matyjaszewski, K. *Progress in Polymer Science* **2005**, 30, 858-875.
50. Matyjaszewski, K. *Polymer International* **2003**, 52, 1559-1565.
51. Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Progress in Polymer Science* **2001**, 26, 337-377.
52. Pyun, J.; Matyjaszewski, K. *Chemistry of Materials* **2001**, 13, 3436-3448.
53. Luzinov, I.; Minko, S.; Tsukruk, V. V. *Progress in Polymer Science* **2004**, 29, 635-698.
54. Zhao, B.; Brittain, W. J. *Progress in Polymer Science* **2000**, 25, 677-710.
55. Klok, H.-A. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2005**, 43, 1-17.
56. Chaduc, I.; Lansalot, M.; D'Agosto, F.; Charleux, B. *Macromolecules* **2012**, 45, 1241-1247.
57. Nicolas, J.; Charleux, B.; Guerret, O.; Magnet, S. *Macromolecules* **2004**, 37, 4453-4463.
58. Li, M.; Min, K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2004**, 37, 2106-2112.
59. McLeary, J. B.; Tonge, M. P.; de Wet Roos, D.; Sanderson, R. D.; Klumperman, B. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2004**, 42, 960-974.
60. Sumerlin, B. S.; Donovan, M. S.; Mitsukami, Y.; Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2001**, 34, 6561-6564.
61. Tsarevsky, N. V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2004**, 37, 9768-9778.
62. Sumerlin, B. S.; Lowe, A. B.; Thomas, D. B.; Convertine, A. J.; Donovan, M. S.; McCormick, C. L. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2004**, 42, 1724-1734.
63. Carmichael, A. J.; Haddleton, D. M.; Bon, S. A. F.; Seddon, K. R. *Chemical Communications* **2000**, 1237-1238.
64. Xia, J.; Johnson, T.; Gaynor, S. G.; Matyjaszewski, K.; DeSimone, J. *Macromolecules* **1999**, 32, 4802-4805.
65. Georges, M. K.; Veregin, R. P. N.; Kazmaier, P. M.; Hamer, G. K. *Macromolecules* **1993**, 26, 2987-2988.
66. Benoit, D.; Grimaldi, S.; Robin, S.; Finet, J.-P.; Tordo, P.; Gnanou, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 5929-5939.

67. Steenbock, M.; Klapper, M.; Müllen, K.; Bauer, C.; Hubrich, M. *Macromolecules* **1998**, 31, 5223-5228.
68. Chung, T. C.; Janvikul, W.; Lu, H. L. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 705-706.
69. Otsu, T. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000**, 38, 2121-2136.
70. Hawker, C. J. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 11185-11186.
71. Puts, R. D.; Sogah, D. Y. *Macromolecules* **1996**, 29, 3323-3325.
72. Sciannamea, V.; Jérôme, R.; Detrembleur, C. *Chemical Reviews* **2008**, 108, 1104-1126.
73. Matyjaszewski, K. *Chemistry – A European Journal* **1999**, 5, 3095-3102.
74. Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, 5614-5615.
75. Ando, T.; Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1996**, 29, 1070-1072.
76. Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, 38, 538-540.
77. Haddleton, D. M.; Jasieczek, C. B.; Hannon, M. J.; Shooter, A. J. *Macromolecules* **1997**, 30, 2190-2193.
78. Patten, T. E.; Xia, J.; Abernathy, T.; Matyjaszewski, K. *Science* **1996**, 272, 866-868.
79. Ando, T.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1997**, 30, 4507-4510.
80. Matyjaszewski, K.; Wei, M.; Xia, J.; McDermott, N. E. *Macromolecules* **1997**, 30, 8161-8164.
81. Uegaki, H.; Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1998**, 31, 6756-6761.
82. Moineau, G.; Minet, M.; Dubois, P.; Teyssié, P.; Senninger, T.; Jérôme, R. *Macromolecules* **1998**, 32, 27-35.
83. Moineau, G.; Granel, C.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Teyssié, P. *Macromolecules* **1998**, 31, 542-544.

84. Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1999**, 32, 2420-2424.
85. Patten, T. E.; Matyjaszewski, K. *Advanced Materials* **1998**, 10, 901-915.
86. J. Ashford, E.; Naldi, V.; O'Dell, R.; C. Billingham, N.; P. Armes, S. *Chemical Communications* **1999**, 1285-1286.
87. Xia, J.; Zhang, X.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1999**, 32, 3531-3533.
88. Tugulu, S.; Barbey, R.; Harms, M.; Fricke, M.; Volkmer, D.; Rossi, A.; Klok, H.-A. *Macromolecules* **2006**, 40, 168-177.
89. Masci, G.; Giacomelli, L.; Crescenzi, V. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, 25, 559-564.
90. Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 2270-2299.
91. Hong, S. C.; Paik, H.-j.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2001**, 34, 5099-5102.
92. Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 4482-4486.
93. Tang, H.; Arulsamy, N.; Radosz, M.; Shen, Y.; Tsarevsky, N. V.; Braunecker, W. A.; Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 16277-16285.
94. Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J. S.; Wistrand, A.; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M. J.; Monteiro, M. J.; Sahoo, S. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 14156-14165.
95. Espenson, J. H. *Accounts of Chemical Research* **1992**, 25, 222-227.
96. Matyjaszewski, K.; Gaynor, S.; Wang, J.-S. *Macromolecules* **1995**, 28, 2093-2095.
97. Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1996**, 29, 7717-7726.
98. Destarac, M.; Alric, J.; Boutevin, B. *Macromolecular Rapid Communications* **2000**, 21, 1337-1341.
99. Matyjaszewski, K.; Kubisa, P.; Penczek, S. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* **1974**, 12, 1333-1336.
100. Higashimura, T.; Miyamoto, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1985**, 18, 611-616.

101. Desbois, P.; Fontanille, M.; Deffieux, A.; Warzelhan, V.; Lätsch, S.; Schade, C. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1999**, 200, 621-628.
102. Lewis, S. N.; Miller, J. J.; Winstein, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, 37, 1478-1485.
103. Meijs, G. F.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1988**, 21, 3122-3124.
104. Yamada, B.; Kobatake, S. *Progress in Polymer Science* **1994**, 19, 1089-1131.
105. Colombani, D. *Progress in Polymer Science* **1997**, 22, 1649-1720.
106. Krstina, J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Winzor, C. L.; Berge, C. T.; Fryd, M. *Macromolecules* **1995**, 28, 5381-5385.
107. Barner-Kowollik, C. Introduction In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 1-4.
108. McCormick, C. L.; Lowe, A. B. *Accounts of Chemical Research* **2004**, 37, 312-325.
109. Rizzardo, E.; Moad, G.; Thang, S. H. RAFT Polymerization in Bulk Monomer or in (Organic) Solution In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 189-234.
110. Moad, G.; Chong, Y. K.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Polymer* **2005**, 46, 8458-8468.
111. Urbani, C. N.; Monteiro, M. J. RAFT-Mediated Polymerization in Heterogeneous Systems In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 285-314.
112. Chong, Y. K.; Le, T. P. T.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, 32, 2071-2074.
113. Giacomelli, C. Nouveaux Développements dans l'Encapsulation de Molécules Hydrophobes via l'Auto-Assemblage de Copolymères à Blocs Amphiphiles, L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1, **2007**.
114. Förster, S.; Plantenberg, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41, 688-714.
115. Bucknall, D. G.; Anderson, H. L. *Science* **2003**, 1904-1905.
116. Moad, G.; Barner-Kowollik, C. The Mechanism and Kinetics of the RAFT Process: Overview, Rates, Stabilities, Side Reactions, Product Spectrum and Outstanding Challenges In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 51-104.

117. Moad, G.; Solomon, D. H. 9 - Living Radical Polymerization In *The Chemistry of Radical Polymerization (Second Edition)*; Moad, G., Solomon, D. H., Eds.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 451-585.
118. Toy, A. A.; Chaffey-Millar, H.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H.; Izgorodina, E. I.; Coote, M. L.; Barner-Kowollik, C. *Chemical Communications* **2006**, 835-837.
119. Chaffey-Millar, H.; Izgorodina, E. I.; Barner-Kowollik, C.; Coote, M. L. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, 2, 1632-1645.
120. Junkers, T.; Stenzel, M. H.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28, 746-753.
121. David, G.; Boyer, C.; Tonnar, J.; Ameduri, B.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. *Chemical Reviews* **2006**, 106, 3936-3962.
122. Yamago, S. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, 44, 1-12.
123. Greszta, D.; Mardare, D.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1994**, 27, 638-644.
124. Xu, J.; He, J.; Fan, D.; Tang, W.; Yang, Y. *Macromolecules* **2006**, 39, 3753-3759.
125. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Australian Journal of Chemistry* **2009**, 62, 1402-1472.
126. Roa-Luna, M.; Jaramillo-Soto, G.; Castañeda-Flores, P. V.; Vivaldo-Lima, E. *Chemical Engineering & Technology* **2010**, 33, 1893-1899.
127. Moad, G.; Solomon, D. H. 3 - Initiation In *The Chemistry of Radical Polymerization (Second Edition)*; Moad, G., Solomon, D. H., Eds.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 49-166.
128. Hoogenboom, R.; Schubert, U. S.; Van Camp, W.; Du Prez, F. E. *Macromolecules* **2005**, 38, 7653-7659.
129. Jones, E. R.; Semsarilar, M.; Blanazs, A.; Armes, S. P. *Macromolecules* **2012**, 45, 5091-5098.
130. Lansalot, M.; Davis, T. P.; Heuts, J. P. A. *Macromolecules* **2002**, 35, 7582-7591.
131. Mishra, V.; Kumar, R. *Journal of Scientific Research* **2012**, 56, 141-176.
132. Lowe, A. B.; McCormick, C. L. RAFT Polymerization in Homogeneous Aqueous Media: Initiation Systems, RAFT Agent Stability, Monomers and Polymer Structures In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 235-284.

133. Moad, G.; Solomon, D. H. 4 - Propagation In *The Chemistry of Radical Polymerization (Second Edition)*; Moad, G., Solomon, D. H., Eds.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 167-232.
134. Moad, G.; Solomon, D. H. 5 - Termination In *The Chemistry of Radical Polymerization (Second Edition)*; Moad, G., Solomon, D. H., Eds.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 233-278.
135. Tang, C.; Kowalewski, T.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2003**, 36, 8587-8589.
136. Lai, J. T.; Shea, R. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, 44, 4298-4316.
137. Schilli, C.; Lanzendörfer, M. G.; Müller, A. H. E. *Macromolecules* **2002**, 35, 6819-6827.
138. Liu, J.; Hong, C.-Y.; Pan, C.-Y. *Polymer* **2004**, 45, 4413-4421.
139. Wang, R.; McCormick, C. L.; Lowe, A. B. *Macromolecules* **2005**, 38, 9518-9525.
140. Laus, M.; Papa, R.; Sparnacci, K.; Alberti, A.; Benaglia, M.; Macciantelli, D. *Macromolecules* **2001**, 34, 7269-7275.
141. Alberti, A.; Benaglia, M.; Laus, M.; Macciantelli, D.; Sparnacci, K. *Macromolecules* **2003**, 36, 736-740.
142. Favier, A.; Charreyre, M.-T. *Macromolecular Rapid Communications* **2006**, 27, 653-692.
143. Coote, M. L.; Izgorodina, E. I.; Cavigliasso, G. E.; Roth, M.; Busch, M.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecules* **2006**, 39, 4585-4591.
144. Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Progress in Polymer Science* **2007**, 32, 283-351.
145. Coote, M. L.; Krenske, E. H.; Izgorodina, E. I. Quantum-Chemical Studies of RAFT Polymerization: Methodology, Structure-Reactivity Correlations and Kinetic Implications In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 5-49.
146. Destarac, M.; Bzducha, W.; Taton, D.; Gauthier-Gillaizeau, I.; Zard, S. Z. *Macromolecular Rapid Communications* **2002**, 23, 1049-1054.
147. Keddie, D. J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2012**, 45, 5321-5342.

148. Destarac, M.; Charmot, D.; Franck, X.; Zard, S. Z. *Macromolecular Rapid Communications* **2000**, 21, 1035-1039.
149. Donovan, M. S.; Lowe, A. B.; Sumerlin, B. S.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2002**, 35, 4123-4132.
150. Donovan, M. S.; Lowe, A. B.; Sanford, T. A.; McCormick, C. L. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2003**, 41, 1262-1281.
151. Benaglia, M.; Chen, M.; Chong, Y. K.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2009**, 42, 9384-9386.
152. Chong, Y. K.; Krstina, J.; Le, T. P. T.; Moad, G.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2003**, 36, 2256-2272.
153. Rizzardo, E.; Chen, M.; Chong, B.; Moad, G.; Skidmore, M.; Thang, S. H. *Macromolecular Symposia* **2007**, 248, 104-116.
154. Li, C.; Benicewicz, B. C. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2005**, 43, 1535-1543.
155. Fischer, H.; Radom, L. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 1340-1371.
156. Stenzel, M. H.; Cummins, L.; Roberts, G. E.; Davis, T. P.; Vana, P.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2003**, 204, 1160-1168.
157. Coote, M. L.; Radom, L. *Macromolecules* **2003**, 37, 590-596.
158. Biccocchi, E.; Chong, Y. K.; Giorgini, L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2010**, 211, 529-538.
159. Nebhani, L.; Sinnwell, S.; Lin, C. Y.; Coote, M. L.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2009**, 47, 6053-6071.
160. Coote, M. L.; Henry, D. J. *Macromolecules* **2005**, 38, 1415-1433.
161. Perrier, S.; Takolpuckdee, P. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2005**, 43, 5347-5393.
162. Boyer, C.; Granville, A.; Davis, T. P.; Bulmus, V. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2009**, 47, 3773-3794.
163. Lowe, A. B.; Sumerlin, B. S.; Donovan, M. S.; McCormick, C. L. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 11562-11563.
164. Posner, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1950**, 38, 646.

165. Emori, E.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 4043-4044.
166. Carlqvist, P.; Svedendahl, M.; Branneby, C.; Hult, K.; Brinck, T.; Berglund, P. *ChemBioChem* **2005**, 6, 331-336.
167. Favier, A.; Ladavière, C.; Charreyre, M.-T.; Pichot, C. *Macromolecules* **2004**, 37, 2026-2034.
168. Roth, P. J.; Boyer, C.; Lowe, A. B.; Davis, T. P. *Macromolecular Rapid Communications* **2011**, 32, 1123-1143.
169. Grover, G. N.; Alconcel, S. N. S.; Matsumoto, N. M.; Maynard, H. D. *Macromolecules* **2009**, 42, 7657-7663.
170. Moad, G.; Solomon, D. H. 1 - Introduction In *The Chemistry of Radical Polymerization (Second Edition)*; Moad, G., Solomon, D. H., Eds.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 1-9.
171. Uzulina, I.; Kanagasabapathy, S.; Claverie, J. *Macromolecular Symposia* **2000**, 150, 33-38.
172. Monteiro, M. J.; de Barbeyrac, J. *Macromolecules* **2001**, 34, 4416-4423.
173. Quinn, J. F.; Barner, L.; Barner-Kowollik, C.; Rizzardo, E.; Davis, T. P. *Macromolecules* **2002**, 35, 7620-7627.
174. Lu, L.; Zhang, H.; Yang, N.; Cai, Y. *Macromolecules* **2006**, 39, 3770-3776.
175. You, Y.-Z.; Bai, R.-K.; Pan, C.-Y. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2001**, 202, 1980-1985.
176. Chen, G.; Zhu, X.; Zhu, J.; Cheng, Z. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, 25, 818-824.
177. Millard, P.-E.; Barner, L.; Stenzel, M. H.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Müller, A. H. E. *Macromolecular Rapid Communications* **2006**, 27, 821-828.
178. Zhou, Y.; Zhu, J.; Zhu, X.; Cheng, Z. *Radiation Physics and Chemistry* **2006**, 75, 485-492.
179. Arita, T.; Buback, M.; Janssen, O.; Vana, P. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, 25, 1376-1381.
180. You, Y.-Z.; Hong, C.-Y.; Bai, R.-K.; Pan, C.-Y.; Wang, J. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2002**, 203, 477-483.
181. Bai, R.-K.; You, Y.-Z.; Pan, C.-Y. *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, 22, 315-319.

182. Quinn, J. F.; Barner, L.; Rizzardo, E.; Davis, T. P. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2002**, 40, 19-25.
183. Chiefari, J.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Postma, A.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2003**, 36, 2273-2283.
184. Mertoglu, M.; Laschewsky, A.; Skrabania, K.; Wieland, C. *Macromolecules* **2005**, 38, 3601-3614.
185. Baussard, J.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Laschewsky, A.; Mertoglu, M.; Storsberg, J. *Polymer* **2004**, 45, 3615-3626.
186. Perrier, S.; Davis, T. P.; Carmichael, A. J.; Haddleton, D. M. *Chemical Communications* **2002**, 2226-2227.
187. Arita, T.; Beuermann, S.; Buback, M.; Vana, P. *e-polymers* **2004**, 1-14.
188. Arita, T.; Beuermann, S.; Buback, M.; Vana, P. *Macromolecular Materials and Engineering* **2005**, 290, 283-293.
189. Rzyayev, J.; Penelle, J. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, 1691-1694.
190. Chiefari, J.; Rizzardo, E. Control of Free-Radical Polymerization by Chain Transfer Methods In *Handbook of Radical Polymerization*; John Wiley & Sons, Inc.: **2003**, p 629-690.
191. Quinn, J. F.; Rizzardo, E.; Davis, T. P. *Chemical Communications* **2001**, 1044-1045.
192. Ray, B.; Isobe, Y.; Matsumoto, K.; Habaue, S.; Okamoto, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **2004**, 37, 1702-1710.
193. Lutz, J.-F.; Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, 25, 486-492.
194. Lutz, J.-F.; Neugebauer, D.; Matyjaszewski, K. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 6986-6993.
195. Chong, Y. K.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Skidmore, M. A.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2007**, 40, 9262-9271.
196. Brown, S. L.; Rayner, C. M.; Perrier, S. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28, 478-483.
197. Brown, S. L.; Rayner, C. M.; Graham, S.; Cooper, A.; Rannard, S.; Perrier, S. *Chemical Communications* **2007**, 2145-2147.
198. Assem, Y.; Greiner, A.; Agarwal, S. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28, 1923-1928.

199. An, Z.; Shi, Q.; Tang, W.; Tsung, C.-K.; Hawker, C. J.; Stucky, G. D. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 14493-14499.
200. Zhu, J.; Zhu, X.; Zhang, Z.; Cheng, Z. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, 44, 6810-6816.
201. Paulus, R. M.; Becer, C. R.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Australian Journal of Chemistry* **2009**, 62, 254-259.
202. Zhang, H.; Deng, J.; Lu, L.; Cai, Y. *Macromolecules* **2007**, 40, 9252-9261.
203. Li, Y.; Tang, Y.; Yang, K.; Chen, X.; Lu, L.; Cai, Y. *Macromolecules* **2008**, 41, 4597-4606.
204. Jiang, W.; Lu, L.; Cai, Y. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28, 725-728.
205. Quinn, J. F.; Davis, T. P.; Barner, L.; Barner-Kowollik, C. *Polymer* **2007**, 48, 6467-6480.
206. Lovestead, T. M.; Hart-Smith, G.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecules* **2007**, 40, 4142-4153.
207. Johnston-Hall, G.; Harjani, J. R.; Scammells, P. J.; Monteiro, M. J. *Macromolecules* **2009**, 42, 1604-1609.
208. Puttick, S.; Irvine, D. J.; Licence, P.; Thurecht, K. J. *Journal of Materials Chemistry* **2009**, 19, 2679-2682.
209. Kanagasabapathy, S.; Sudalai, A.; Benicewicz, B. C. *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, 22, 1076-1080.
210. Severac, R.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. *Polymer International* **2002**, 51, 1117-1122.
211. Taton, D.; Wilczewska, A.-Z.; Destarac, M. *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, 22, 1497-1503.
212. Thomas, D. B.; Sumerlin, B. S.; Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2003**, 36, 1436-1439.
213. Vasilieva, Y. A.; Thomas, D. B.; Scales, C. W.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2004**, 37, 2728-2737.
214. Mitsukami, Y.; Donovan, M. S.; Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2001**, 34, 2248-2256.
215. Convertine, A. J.; Sumerlin, B. S.; Thomas, D. B.; Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2003**, 36, 4679-4681.

216. Lowe, A. B.; Sumerlin, B. S.; McCormick, C. L. *Polymer* **2003**, 44, 6761-6765.
217. Thomas, D. B.; Convertine, A. J.; Hester, R. D.; Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2004**, 37, 1735-1741.
218. van Herk, A. *Chemistry and Technology of Emulsion Polymerisation*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, **2005**; 328 p.
219. Lovell, P. A. E.; El-Aasser, M. S. E. *Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers*. Chichester: Wiley, **1997**; 826 p.
220. Asua, J. M. e. *Polymeric dispersions: Principles and applications*, **1997**; 565 p.
221. Gromov, V. F.; Bune, E. V.; Teleshov, E. N. *Russian Chemical Reviews* **1994**, 63, 507-517.
222. Fuchs, A. V. The Encapsulation of Gold Nanoparticles Using RAFT, ATRP and Miniemulsion Polymerization Techniques, Queensland University of Technology, Queensland, **2010**.
223. Smith, W. V.; Ewart, R. H. *The Journal of Chemical Physics* **1948**, 16, 592-599.
224. Asua, J. M. *Progress in Polymer Science* **2002**, 27, 1283-1346.
225. Bechthold, N.; Tiarks, F.; Willert, M.; Landfester, K.; Antonietti, M. *Macromolecular Symposia* **2000**, 151, 549-555.
226. Landfester, K. *Macromolecular Symposia* **2000**, 150, 171-178.
227. Landfester, K. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 4488-4507.
228. Antonietti, M.; Landfester, K. *Progress in Polymer Science* **2002**, 27, 689-757.
229. Asua, J. M. *Polymeric dispersions: Principles and applications*. Elizondo: Springer, **1997**; 565 p.
230. Chen, H.; Luo, Y. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2011**, 212, 737-743.
231. Landfester, K. *Annual Review of Materials Research* **2006**, 36, 231-279.
232. Chou, Y. J.; El-Aasser, M. S.; Vanderhoff, J. W. *Journal of Dispersion Science and Technology* **1980**, 1, 129-150.
233. Schork, F. J.; Luo, Y.; Smulders, W.; Russum, J. P.; Butté, A.; Fonteno, K. *Adv. Polym. Sci.* **2005**, 175, 129-255.

234. Landfester, K. Miniemulsions for Nanoparticle Synthesis In *Colloid Chemistry II*; Antonietti, M., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: **2003**; Vol. 227, p 75-123.
235. Ugelstad, J.; El-Aasser, M. S.; Vanderhoff, J. W. *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition* **1973**, 11, 503-513.
236. Schork, F. J.; Luo, Y.; Smulders, W.; Russum, J.; Butté, A.; Fontenot, K. Miniemulsion Polymerization In *Polymer Particles*; Okubo, M., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: **2005**; Vol. 175, p 129-255.
237. Ugelstad, J.; Kaggerud, K. H.; Hansen, F. K.; Berge, A. *Die Makromolekulare Chemie* **1979**, 180, 737-744.
238. Ugelstad, J.; Mfutakamba, H. R.; Mørk, P. C.; Ellingsen, T.; Berge, A.; Schmid, R.; Holm, L.; Jørgedal, A.; Hansen, F. K.; Nustad, K. *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia* **1985**, 72, 225-240.
239. Abismaïl, B.; Canselier, J. P.; Wilhelm, A. M.; Delmas, H.; Gourdon, C. *Ultrasonics Sonochemistry* **1999**, 6, 75-83.
240. Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry (Ellis Horwood Series in Physical Chemistry)*. Chichester: Prentice Hall, **1989**; 580 p.
241. Suslick, K. S. *Science* **1990**, 247, 1439-1445.
242. Suslick, K. S. *Sci. Am* **1989**, 260, 80-86.
243. Suslick, K. S.; Hammerton, D. A.; Cline, R. E. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108, 5641-5642.
244. Borges, S. d. S.; Korn, M. *Química Nova* **2002**, 25, 558-562.
245. Samer, C. J.; Schork, F. J. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1999**, 38, 1801-1807.
246. Zhou, X.; Ni, P.; Yu, Z. *Polymer* **2007**, 48, 6262-6271.
247. Landfester, K.; Bechthold, N.; Tiarks, F.; Antonietti, M. *Macromolecules* **1999**, 32, 5222-5228.
248. Ouzineb, K.; Graillat, C.; McKenna, T. F. *Journal of Applied Polymer Science* **2005**, 97, 745-752.
249. Ouzineb, K.; Graillat, C.; McKenna, T. *Journal of Applied Polymer Science* **2004**, 91, 2195-2207.
250. Samer, C. J.; Schork, F. J. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1999**, 38, 1792-1800.

251. Oh, J. K.; Perineau, F.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, 39, 8003-8010.
252. Keoshkerian, B.; MacLeod, P. J.; Georges, M. K. *Macromolecules* **2001**, 34, 3594-3599.
253. Yu, Z.-Q.; Ji, X.-L.; Ni, P. *Colloid Polym Sci* **2006**, 285, 211-218.
254. Chemtob, A.; Gilbert, R. G. *Macromolecules* **2005**, 38, 6796-6805.
255. Crespy, D.; Landfester, K. *Macromolecules* **2005**, 38, 6882-6887.
256. Kagawa, Y.; Minami, H.; Okubo, M.; Zhou, J. *Polymer* **2005**, 46, 1045-1049.
257. Tillier, D. L.; Meuldijk, J.; Koning, C. E. *Polymer* **2003**, 44, 7883-7890.
258. Weiss, C. K.; Ziener, U.; Landfester, K. *Macromolecules* **2007**, 40, 928-938.
259. Cauvin, S.; Ganachaud, F.; Moreau, M.; Hemery, P. *Chemical Communications* **2005**, 2713-2715.
260. Quémener, D.; Héroguez, V.; Gnanou, Y. *Macromolecules* **2005**, 38, 7977-7982.
261. Quémener, D.; Héroguez, V.; Gnanou, Y. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, 44, 2784-2793.
262. Held, A.; Kolb, L.; Zuideveld, M. A.; Thomann, R.; Mecking, S.; Schmid, M.; Pietruschka, R.; Lindner, E.; Khanfar, M.; Sunjuk, M. *Macromolecules* **2002**, 35, 3342-3347.
263. Wehrmann, P.; Zuideveld, M.; Thomann, R.; Mecking, S. *Macromolecules* **2006**, 39, 5995-6002.
264. Pecher, J.; Mecking, S. *Macromolecules* **2007**, 40, 7733-7735.
265. Wehrmann, P.; Mecking, S. *Macromolecules* **2006**, 39, 5963-5964.
266. Gooch, J. W.; Dong, H.; Schork, F. J. *Journal of Applied Polymer Science* **2000**, 76, 105-114.
267. Wang, C.; Chu, F.; Graillat, C.; Guyot, A.; Gauthier, C.; Chapel, J. P. *Polymer* **2005**, 46, 1113-1124.
268. Tiarks, F.; Landfester, K.; Antonietti, M. *Langmuir* **2001**, 17, 5775-5780.
269. Zhang, S.-W.; Zhou, S.-X.; Weng, Y.-M.; Wu, L.-M. *Langmuir* **2005**, 21, 2124-2128.
270. Tiarks, F.; Landfester, K.; Antonietti, M. *Langmuir* **2001**, 17, 908-918.

271. Erdem, B.; Sudol, E. D.; Dimonie, V. L.; El-Aasser, M. S. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000**, 38, 4431-4440.
272. Monteiro, M. J.; Hodgson, M.; De Brouwer, H. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000**, 38, 3864-3874.
273. Prescott, S. W.; Ballard, M. J.; Rizzardo, E.; Gilbert, R. G. *Australian Journal of Chemistry* **2002**, 55, 415-424.
274. McLeary, J. B.; Klumperman, B. *Soft Matter* **2006**, 2, 45-53.
275. Smulders, W.; Monteiro, M. J. *Macromolecules* **2004**, 37, 4474-4483.
276. Farcet, C.; Charleux, B.; Pirri, R. *Macromolecules* **2001**, 34, 3823-3826.
277. Tsavalas, J. G.; Schork, F. J.; de Brouwer, H.; Monteiro, M. J. *Macromolecules* **2001**, 34, 3938-3946.
278. Butté, A.; Storti, G.; Morbidelli, M. *Macromolecules* **2001**, 34, 5885-5896.
279. Matahwa, H.; McLeary, J. B.; Sanderson, R. D. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, 44, 427-442.
280. Zhang, F.; Ni, P.; Xiong, Q.; Yu, Z. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2005**, 43, 2931-2940.
281. Minami, H.; Shimomura, K.; Suzuki, T.; Sakashita, K.; Noda, T. *Macromolecules* **2013**, 47, 130-136.
282. Dong, S.; Cheng, S.; Zetterlund, P. B. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2013**, 51, 2104-2109.
283. Guo, T.-Y.; Tang, D.; Song, M.; Zhang, B. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2007**, 45, 5067-5075.
284. Utama, R. H.; Stenzel, M. H.; Zetterlund, P. B. *Macromolecules* **2013**, 46, 2118-2127.
285. Stoffelbach, F.; Belardi, B.; Santos, J. M. R. C. A.; Tessier, L.; Matyjaszewski, K.; Charleux, B. *Macromolecules* **2007**, 40, 8813-8816.
286. Delmas, T.; Piraux, H. I. n.; Couffin, A.-C.; Texier, I.; Vinet, F. o.; Poulin, P.; Cates, M. E.; Bibette, J. r. m. *Langmuir* **2011**, 27, 1683-1692.
287. Boursier, T.; Chaduc, I.; Rieger, J.; D'Agosto, F.; Lansalot, M.; Charleux, B. *Polymer Chemistry* **2011**, 2, 355-362.
288. Patil, Y.; Ameduri, B. *Polymer Chemistry* **2013**, 4, 2783-2799.

289. Thurecht, K. J.; Blakey, I.; Peng, H.; Squires, O.; Hsu, S.; Alexander, C.; Whittaker, A. K. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 5336-5337.
290. Wang, K.; Peng, H.; Thurecht, K. J.; Puttick, S.; Whittaker, A. K. *Polymer Chemistry* **2013**, 4, 4480-4489.
291. Bloch, F.; Hansen, W. W.; Packard, M. *Physical Review* **1946**, 70, 474-485.
292. Purcell, E. M.; Torrey, H. C.; Pound, R. V. *Physical Review* **1946**, 69, 37-38.
293. Pykett, I. L.; Newhouse, J. H.; Buonanno, F. S.; Brady, T. J.; Goldman, M. R.; Kistler, J. P.; Pohost, G. M. *Radiology* **1982**, 143, 157-168.
294. Villafana, T. *Radiol Clin North Am* **1988**, 26, 701-715.
295. Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**.
296. Thomson, C. E.; Kornegay, J. N.; Burn, R. A.; Drayer, B. P.; Hadley, D. M.; Levesque, D. C.; Gainsburg, L. A.; Lane, S. B.; Sharp, N. J. H.; Wheeler, S. J. *Veterinary Radiology & Ultrasound* **1993**, 34, 2-17.
297. Shaw, T. M.; Elsken, R. H. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1956**, 4, 162-164.
298. Odeblad, E.; Lindström, G. *Acta Radiologica* **1955**, os-43, 469-476.
299. Odeblad, E.; Bhar, B. N.; Lindström, G. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1956**, 63, 221-225.
300. Odeblad, E.; Bryhn, U. *Acta Radiologica* **1957**, os-47, 315-320.
301. Huggert, A.; Odeblad, E. *Acta Radiologica* **1959**, os-51, 385-392.
302. Damadian, R. *Science* **1971**, 171, 1151-1153.
303. Weisman, I. D.; Bennett, L. H.; Maxwell, L. R.; Woods, M. W.; Burk, D. *Science* **1972**, 178, 1288-1290.
304. Lauterbur, P. C. *Nature* **1973**, 242, 190-191.
305. Cabral, H.; Nishiyama, N.; Kataoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 999-1008.
306. Bardhan, R.; Lal, S.; Joshi, A.; Halas, N. J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 936-946.
307. Weissleder, R.; Pittet, M. J. *Nature* **2008**, 452, 580-589.
308. Ahrens, E. T.; Bulte, J. W. M. *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, 13, 755-763.

309. Richardson, J. C.; Bowtell, R. W.; Mäder, K.; Melia, C. D. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, 57, 1191-1209.
310. Caravan, P. *Chemical Society Reviews* **2006**, 35, 512-523.
311. Bottrill, M.; Kwok, L.; Long, N. J. *Chemical Society Reviews* **2006**, 35, 557-571.
312. Mohs, A. M.; Lu, Z.-R. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2007**, 4, 149-164.
313. Neubauer, A. M.; Myerson, J.; Caruthers, S. D.; Hockett, F. D.; Winter, P. M.; Chen, J.; Gaffney, P. J.; Robertson, J. D.; Lanza, G. M.; Wickline, S. A. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, 60, 1066-1072.
314. Yu, J.-x.; Kodibagkar, V. D.; Cui, W.; Mason, R. P. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 819-848.
315. Krafft, M. P. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 47, 209-228.
316. Srinivas, M.; Heerschap, A.; Ahrens, E. T.; Figdor, C. G.; Vries, I. J. M. d. *Trends Biotechnol.* **2010**, 28, 363-370.
317. Lecommandoux, S.; Lazzari, M.; Liu, G. An Introduction to Block Copolymer Applications: State-of-the-Art and Future Developments In *Block Copolymers in Nanoscience*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 1-7.
318. Shi, A.-C.; Li, B. *Soft Matter* **2013**, 9, 1398-1413.
319. Borsali, R.; Pecora, R. *Soft Matter: Scattering, Imaging and Manipulation*. New York: Springer, **2008**; 1452 p.
320. Förster, S.; Plantenberg, T. *Angewandte Chemie* **2002**, 114, 712-739.
321. Hamley, I. W. *Nanotechnology* **2003**, 14, R39.
322. Park, C.; Yoon, J.; Thomas, E. L. *Polymer* **2003**, 44, 6725-6760.
323. Urbas, A.; Sharp, R.; Fink, Y.; Thomas, E. L.; Xenidou, M.; Fetters, L. J. *Advanced Materials* **2000**, 12, 812-814.
324. Wan, Y.; Zhao, D. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 2821-2860.
325. Warren, S. C.; Messina, L. C.; Slaughter, L. S.; Kamperman, M.; Zhou, Q.; Gruner, S. M.; DiSalvo, F. J.; Wiesner, U. *Science* **2008**, 320, 1748-1752.
326. Ebnesajjad, S.; Khaladkar, P. R. 1 - Introduction to Fluoropolymers In *Fluoropolymers Applications in the Chemical Processing Industries*; Ebnesajjad, S., Khaladkar, P. R., Eds.; William Andrew Publishing: Norwich, NY, **2004**, p 1-6.

327. Ameduri, B.; Boutevin, B. *Well-Architected Fluoropolymers: Synthesis, Properties and Applications*. Amsterdam: Elsevier, **2004**.
328. Univ Utah Res Found (Utah-C) Univ Utah Res Found (Utah-C). Rapoport, N. Y.; Nam, K. *Nanoemulsion, useful e.g. for treating or imaging tumor, preventing tumor metastases, and delivering therapeutic agent to nucleus of tumor cell, comprises fluoro ether, and block copolymer comprising hydrophilic and hydrophobic block*. US2011177005-A1; US8709451-B2. p. 37, 21 Jul 2011.
329. Shaw, D. J. *Introduction to Colloid and Surface Chemistry*. Burlington: Butterworth-Heinemann, **1992**.
330. Nicolai, T.; Colombani, O.; Chassenieux, C. *Soft Matter* **2010**, 6, 3111-3118.
331. Lu, J.; Choi, S.; Bates, F. S.; Lodge, T. P. *ACS Macro Letters* **2012**, 1, 982-985.
332. Wang, K.; Peng, H.; Thurecht, K. J.; Puttick, S.; Whittaker, A. K. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 4480-4489.
333. Elsabahy, M.; Wooley, K. L. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2012**, 50, 1869-1880.
334. Du, W.; NystroÅm, A. M.; Zhang, L.; Powell, K. T.; Li, Y.; Cheng, C.; Wickline, S. A.; Wooley, K. L. *Biomacromolecules* **2008**, 9, 2826-2833.
335. Du, W.; Xu, Z.; NystroÅm, A. M.; Zhang, K.; Leonard, J. R.; Wooley, K. L. *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 2492-2498.
336. Peng, H.; Thurecht, K. J.; Blakey, I.; Taran, E.; Whittaker, A. K. *Macromolecules* **2012**, 45, 8681-8690.
337. Peng, H.; Blakey, I.; Dargaville, B.; Rasoul, F.; Rose, S.; Whittaker, A. K. *Biomacromolecules* **2009**, 10, 374-381.
338. Porsch, C.; Zhang, Y.; Östlund, Å.; Damberg, P.; Ducani, C.; Malmström, E.; Nyström, A. M. *Part. Part. Syst. Char.* **2013**, 30, 381-390.
339. Barner-Kowollik, C. *Handbook of RAFT polymerization*. Darmstadt: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2008**.
340. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 7512-7515.
341. Horcas, I.; Fernández, R.; Gómez-Rodríguez, J. M.; Colchero, J.; Gómez-Herrero, J.; Baro, A. M. *Review of Scientific Instruments* **2007**, 78, -.
342. Freitas, A. G. O. Síntese, Nanoencapsulamento e Atividade Biológica de Compostos Triazenos Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria - Brasil, **2012**.

343. Giacomelli, F. C. Estruturação e Comportamento Físico-Químico de Sistemas Coloidais sob Efeito de Campo Elétrico Externo como Perspectiva para a Ciência Macromolecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - Brasil, **2009**.
344. Muñoz-Bonilla, A.; Ali, S. I.; del Campo, A.; Fernández-García, M.; van Herk, A. M.; Heuts, J. P. A. *Macromolecules* **2011**, 44, 4282-4290.
345. Azevedo, M. M. M. Sistemas Poliméricoa de Liberação Controlada Utilizando Micro e Nanopartículas Encapsulando Violaceína: Caracterização, Atividade Biológica, Consequencias e Perspectivas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas - Brasil, **2005**.
346. Giacomelli, C.; Borsali, R. Disordered Phase and Self-Organization of Block Copolymer Systems In *Soft Matter Characterization*; Borsali, R., Pecora, R., Eds.; Springer: Netherlands, **2008**, p 133-189.
347. Tyrrell, Z. L.; Shen, Y.; Radosz, M. *Progress in Polymer Science* **2010**, 35, 1128-1143.
348. Skey, J.; O'Reilly, R. K. *Chemical Communications* **2008**, 4183-4185.
349. Neises, B.; Steglich, W. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1978**, 17, 522-524.
350. Mosmann, T. *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65, 55-63.
351. Moad, G.; Solomon, D. H. *The Chemistry of Radical Polymerization*. Oxford: Elsevier, **2006**.
352. Roos, S. G.; Müller, A. H. E. *Macromolecular Rapid Communications* **2000**, 21, 864-867.
353. Colombani, D. *Progress in Polymer Science* **1999**, 24, 425-480.
354. Favier, A.; Charreyre, M.-T.; Pichot, C. *Polymer* **2004**, 45, 8661-8674.
355. McLeary, J. B.; Calitz, F. M.; McKenzie, J. M.; Tonge, M. P.; Sanderson, R. D.; Klumperman, B. *Macromolecules* **2005**, 38, 3151-3161.
356. Chernikova, E.; Morozov, A.; Leonova, E.; Garina, E.; Golubev, V.; Bui, C.; Charleux, B. *Macromolecules* **2004**, 37, 6329-6339.
357. Stenzel, M. H. Complex Architecture Design via the RAFT Process: Scope, Strengths and Limitations In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, p 315-372.
358. Chua, G. B. H.; Roth, P. J.; Duong, H. T. T.; Davis, T. P.; Lowe, A. B. *Macromolecules* **2012**, 45, 1362-1374.

359. Giacomelli, C.; Schmidt, V.; Aissou, K.; Borsali, R. *Langmuir* **2010**, *26*, 15734-15744.
360. Barnes, G. T.; Gentle, I. R. *Interfacial Science, An Introduction*. Oxford: Oxford University Press, **2005**.
361. Roth, P. J.; Boyer, C.; Lowe, A. B.; Davis, T. P. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 1123-1143.
362. Rinaldi, D.; Hamaide, T.; Graillat, C.; D'Agosto, F.; Spitz, R.; Georges, S.; Mosquet, M.; Maitresse, P. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 3045-3055.
363. Trzebicka, B.; Szweda, D.; Rangelov, S.; Kowalczyk, A.; Mendrek, B.; Utrata-Wesołek, A.; Dworak, A. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 614-623.
364. Vana, P.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecular Theory and Simulations* **2002**, *11*, 823-835.
365. Albertin, L.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C.; Davis, T. P. *Polymer* **2006**, *47*, 1011-1019.
366. Vana, P.; Albertin, L.; Barner, L.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2002**, *40*, 4032-4037.
367. Hamley, I. *Block Copolymers in Solution: Fundamentals and Applications*. England: John Wiley & Sons, LTd, **2005**.
368. Allen, C.; Maysinger, D.; Eisenberg, A. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **1999**, *16*, 3-27.
369. Berne, B. J.; Pecora, R. *Dynamic Light Scattering With Applications to Chemistry, Biology and Physics*. Mineola: Dover Publications Inc., **2000**.
370. Giacomelli, F. C.; Riegel, I. C.; Petzhold, C. L.; da Silveira, N. P.; Štěpánek, P. *Langmuir* **2008**, *25*, 731-738.
371. Bailey, M. M.; Mahoney, C. M.; Dempah, K. E.; Davis, J. M.; Becker, M. L.; Khondee, S.; Munson, E. J.; Berkland, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 87-92.