

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

**Augusto Gonzaga Oliveira de Freitas**

**SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCO POR REAÇÕES *ONE-POT*  
COM PROCESSOS RAFT E ROP SIMULTÂNEOS**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2016**



**Augusto Gonzaga Oliveira de Freitas**

**SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCO POR REAÇÕES *ONE-POT* COM  
PROCESSOS RAFT E ROP SIMULTÂNEOS**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Inorgânica, 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  
2016**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Freitas, Augusto Gonzaga Oliveira de  
Síntese de copolímeros em bloco por reações one-pot com  
processos raft e rop simultâneos / Augusto Gonzaga  
Oliveira de Freitas.-2016.  
170 p.; 30cm

Orientador: Cristiano Giacomelli  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2016

1. RAFT e ROP simultâneas 2. one-pot 3. copolímeros em  
bloco 4. policaprolactona I. Giacomelli, Cristiano II.  
Título.

---

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Augusto Gonzaga Oliveira de Freitas. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: agofqmc@gmail.com

**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**

**SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCO POR REAÇÕES *ONE-POT*  
COM PROCESSOS RAFT E ROP SIMULTÂNEOS**

elaborada por  
**Augusto Gonzaga Oliveira de Freitas**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Ciências**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

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

**Ismael Casagrande Bellettini, Dr. (UFSC)**

**Felipe Kessler, Dr. (FURG)**

**Marcio Antonio Mazutti, Dr. (UFSM)**

**Poliana Pollizello Lopes, Dra. (UFSM)**

Santa Maria, 04 de fevereiro de 2016.



À minha família e à minha esposa Marluse Comparsi Ramos,  
que me proporcionaram toda a base de sustentação  
para atingir este nobre objetivo.





## AGRADECIMENTOS

Nos quatro anos em que estive desenvolvendo este trabalho, no Laboratório de Polímeros e Colóides - LPC/UFSM, muitas foram as colaborações e ajudas a mim dispensadas. Por tudo isso, eu gostaria de agradecer a todos os protagonistas desta conquista.

Agradeço ao professor Cristiano Giacomelli, por me conceder a oportunidade de desenvolver um projeto de doutoramento junto ao LPC e sob sua orientação. Devo dizer que esta foi, sem dúvida, uma oportunidade ímpar, em que a carga de conhecimentos e a satisfação profissional adquiridas no decorrer deste período, nem mesmo com habilidades extraordinárias de redação eu conseguiria expressar em poucas linhas.

Agradeço à professora Vanessa Schmidt pela co-orientação, amizade e todo suporte proporcionado neste período.

Agradeço aos meus colegas de LPC Tanize, Suelen, Sara, Jean, Gabrielly e Bruno, pelas ajudas no que se fizesse necessário, pelas colaborações e cooperações técnicas e, sobretudo, pelo coleguismo e amizade. Um agradecimento de forma especial eu dedico ao meu ex-colega e grande amigo Paulo Muraro, pelos ensinamentos e compartilhamentos de conhecimentos, pelas ajudas alheias aos trabalhos do laboratório e, principalmente, pela amizade construída nestes anos.

Agradeço aos professores Adrés Ciolino, Angel Satti, Mario Ninago e Marcelo Villar, da Planta Piloto de Ingeniería Química – PLAPIQUI, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina, pelas colaborações, trocas de conhecimento e pela oportunidade de aprendizado e excelente acolhida no período em que estive no PLAPIQUI. Agradeço também pela valorosa amizade que construímos no decorrer destes anos. *Muchísimas Gracias Hermanos!*

Agradeço aos professores Márcio Mazutti, Poliana Pollizello Lopes, Felipe Kessler e Ismael Bellettini, por aceitarem fazer parte da comissão avaliadora deste trabalho e por suas brilhantes contribuições para com a versão final do manuscrito. Também agradeço aos professores Oscar Dorneles e Bernardo Iglesias por participarem da comissão, na condição de membros suplentes.

Agradeço ao meu colega, amigo e compadre Giancarlo Belmonte, pela troca de conhecimento, pelas ajudas, pela grande amizade e coleguismo.

Agradeço aos colegas Guilherme Moraes, Dieisson Morgan, César Wagner, Felipe Santos, Rafael Duarte, Bryan Menezes, Daiane Roman, Gustavo e Vanessa Paragisnski e Priscila Zambiasi pelas suas amizades, trocas de conhecimentos e momentos descontraídos que passei junto a vocês.

Agradeço aos meus amigos Giovani Facco e Rafael Motta, pela acolhida quando da minha chegada a Santa Maria, pelo companheirismo, pelas ajudas e, sobretudo, pela sólida amizade que construímos nestes anos.

Agradeço aos professores Fátima Squizani, Ana Dionéia, Herton Fenner e Manfredo Hörner, pela atenção, pelas ajudas e essencialmente pela amizade.

Agradeço à professora Maria do Carmo Gonçalves e à colega Laura Caetano, da Unicamp, pelas importantes trocas de conhecimentos, pelos serviços prestados nas análises e discussão de TEM e pelas suas distintas amizades.

Agradeço às técnicas de laboratório Maria de Fátima e Rosângela, por todo auxílio e prestatividade, todo companheirismo e amizade, além, é claro, do inconfundível café, marca registrada da chacinha.

Agradeço aos meus amigos João Luiz Lima e Simone Wunsch, pelas incontáveis caronas, de e para Santa Maria, pelas ricas conversas (enquanto eu não dormia) e, sobretudo, pelas suas valorosas amizades.

Agradeço à CAPES pela bolsa concedida nestes quatro anos de doutorado e ao CNPq pelo suporte financeiro (570070/2010-0 e 472945/2012-2).

Agradeço à minha família (pai Edson, mãe Deolinda e irmão Geferson), pelo apoio incondicional, pelas ajudas de todas as formas e por todo o afeto e confiança a mim dispensados.

Por fim, agradeço de forma especial à pessoa que caminhou passo a passo ao meu lado, que em momento algum me deixou pestanejar, que me prestou todo o suporte e apoio necessário. Meu Muito Obrigado à minha esposa Marluse! A sua ajuda, companhia e confiança, foram imprescindíveis neste processo.

*O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.*

*JOSÉ DE ALENCAR*



# RESUMO

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

## SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCO POR REAÇÕES *ONE-POT* COM PROCESSOS RAFT E ROP SIMULTÂNEOS

Autor: Augusto Gonzaga Oliveira de Freitas

Orientador: Cristiano Giacomelli

Data e Local de Defesa: Santa Maria, 04 de fevereiro de 2016.

Este trabalho descreve uma metodologia de síntese controlada de copolímeros em bloco por reações *one-pot* envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, mediados por um composto bifuncional que atua como agente de transferência de cadeia (CTA) para o processo RAFT e co-iniciador do processo ROP. Reações envolvendo a RAFT do estireno (St) e a ROP da  $\epsilon$ -Caprolactona ( $\epsilon$ -CL) foram realizadas para obter copolímeros dibloco PS-*b*-PCL. Os catalisadores Sn(Oct)<sub>2</sub> e difenil fosfato (DPP) foram avaliados, sendo o último o mais apropriado para este tipo de reação, uma vez que Sn(Oct)<sub>2</sub> mostrou-se ávido por interações com o CTA, interferindo antagonicamente no equilíbrio de radicais do processo RAFT. As reações mantiveram o caráter controlado quando DPP foi usado como catalisador ROP, sendo que ao final, copolímeros com estreita distribuição de massa molar foram obtidos. Esta metodologia foi empregada na síntese de outros copolímeros em bloco anfífilos lineares e enxertados, se mostrando uma excelente alternativa para este propósito. Copolímeros termoresponsivos à base de Poli(metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter) (POEGMA) e pH responsivos à base de Poli(ácido acrílico) (PAA) foram obtidos. As propriedades físico-químicas dos copolímeros foram investigadas em estado sólido e em solução, e os resultados estão em plena concordância com valores relatados na literatura.

**Palavras-Chave:** RAFT e ROP simultâneas, *one-pot*, copolímeros em bloco, policaprolactona.



# ABSTRACT

PhD Thesis on Chemistry  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

## SYNTHESIS OF BLOCK COPOLYMERS BY ONE-POT REACTIONS WITH SIMULTANEOUS RAFT AND ROP PROCESS

Author: Augusto Gonzaga Oliveira de Freitas

Supervisor: Cristiano Giacomelli

Date and Location: Santa Maria, February 04, 2016.

The present work describes a methodology of controlled synthesis of block copolymers by one-pot reactions involving simultaneous RAFT and ROP processes mediated by a bifunctional compound which acts as a chain transfer agent (CTA) for the RAFT process and co-initiator of the ROP process. Reactions involving the RAFT of Styrene (St) and the ROP of  $\epsilon$ -Caprolactone ( $\epsilon$ -CL) were performed to obtain PS-*b*-PCL diblock copolymers. The catalysts Sn(Oct)<sub>2</sub> and diphenyl phosphate (DPP) were evaluated in the ROP process. Diphenyl phosphate is the most appropriate for this kind of reaction, since Sn(Oct)<sub>2</sub> proved to be avid when interacted with CTA, interfering antagonistically in the radical equilibrium of the RAFT process. The reactions were always controlled when DPP was used as a ROP catalyst, wherein copolymers with narrow molar mass distribution were obtained in the end. This methodology was employed in the synthesis of other linear and graft amphiphilic block copolymers, proving to be an excellent alternative for this purpose. Thermoresponsive copolymers based on Poly(oligo(ethylene glycol)methyl ether methacrylate) (POEGMA) and pH responsive based on Poly(acrylic acid) (PAA) were obtained. The physicochemical properties of the copolymers were investigated in solid state as well as in solution, and the results are in total agreement with values reported in the literature.

**Keywords:** Simultaneous RAFT and ROP; one-pot; block copolymers; Polycaprolactone.





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido acrílico
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila)
AM	Acrilamida
AN	Acrilonitrila
ATRP	<i>Atom-Transfer Radical Polymerization</i> - Polimerização radicalar por transferência de átomos
BSTSE	2-(benzilsulfaniltiocarbonilsulfanil)etanol
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
DI	Dissolução indireta
DLS	<i>Dynamic light scattering</i> - Espalhamento de luz dinâmico
DMAEMA	Metacrilato de N,N-dimetilaminoetila
DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOX	Doxorubicim
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(teo)	Grau de polimerização teórico
DPP	Difenil fosfato
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
$\epsilon$ -CL	epsilon-Caprolactona
EtOH	Etanol
EPR	Efeito de Permeabilidade e Retenção aumentada (EPR – do inglês: <i>enhanced permeability and retention</i> )
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)
I	Iniciador
I.V.	Infravermelho

KBr	Brometo de potássio
LCST	Temperatura crítica inferior de solução
MA	Acrilato de metila
MeOH	Metanol
MMA	Metacrilato de metila
$M_n$	Massa molar média numérica
$M_n(\text{alvo})$	Massa molar média numérica considerando conversão total dos monômeros
$M_n(\text{GPC})$	Massa molar média numérica obtida após análise de GPC
$M_n(\text{teo})$	Massa molar média numérica teórica
$M_w$	Massa molar média por peso
$M_w/M_n$	Índice de Dispersidade
NVP	N-Vinilpirrolidona
OEGA	Acrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
OEGMA	Metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
PAA	Poli(ácido acrílico)
PCL	Policaprolactona
PDI	Índice de Dispersidade
PEO	Poli(óxido de etileno)
PMEO <sub>2</sub> MA	Poli(dióxido de etileno)metil éter metacrilato
POEGMA	Poli(metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter)
PS	Poliestireno
RAFT	<i>Reversible addition-fragmentation chain transfer</i> -Transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação
RMN	Ressonância magnética nuclear
St	<i>Styrene</i> - Estireno
SLS	Static light scattering - Espalhamento de luz estático
Sn(Oct) <sub>2</sub>	2-etil-hexanoato de estanho(II)
<i>t</i> BA	Acrilato de t-butila
TBD	1,5,7-triazobicyclo-[4,4,0]dec-5-eno
TEM	Microscopia Eletrônica de Transmissão
TGA	Análise Termogravimétrica
THF	Tetrahidrofurano
$T_m$	Ponto de fusão
$T_{\text{max}}$	temperatura na taxa de degradação máxima

UV-Vis	Ultravioleta e Visível
VAc	<i>Vinyl acetate</i> - Acetato de vinila
$\delta$ -VL	Valerolactona
Vazo <sup>®</sup> 88	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrila)
Xc%	Grau de cristalinidade

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do monômero $\epsilon$ -Caprolactona. ....	<b>33</b>
<b>Figura 2</b> - Etapa de iniciação da ROP da CL pelo mecanismo aniônico. Figura adaptada de Labet, M. <sup>4</sup> .....	<b>34</b>
<b>Figura 3</b> - Etapa de iniciação da ROP da CL através do mecanismo catiônico. Figura adaptada de Labet, M. <sup>4</sup> .....	<b>34</b>
<b>Figura 4</b> - Etapa de iniciação da ROP da CL pelo mecanismo de coordenação-inserção. M = Al, Ca, Zn, Sn, Ni, Ag, Au, Fe, Ti, Zr, Sn, Y, La, Sm. <sup>4,28,29</sup> Figura adaptada de Labet, M. <sup>4</sup> .....	<b>35</b>
<b>Figura 5</b> - Etapa de iniciação da ROP da CL pelo mecanismo de monômero ativado. Figura adaptada de Labet, M. <sup>4</sup> .....	<b>35</b>
<b>Figura 6</b> - Copolimerização randômica de $\delta$ -VL funcionalizada e $\epsilon$ -CL, empregando-se o organocatalisador TBD e fenilmetanol como iniciador. Figura adaptada de Kim, H. <sup>12</sup> .....	<b>36</b>
<b>Figura 7</b> - ROP da $\delta$ -VL e $\epsilon$ -CL catalisada por DPP usando-se PPA como iniciador, através do mecanismo de monômero ativado. Figura adaptada de Makiguchi, K. <sup>35</sup> .....	<b>37</b>
<b>Figura 8</b> - Mecanismo proposto para a ROP de LLA, usando PPA como iniciador e um sistema organocatalítico com DPP e DMAP. Figura adaptada de Makiguchi, K. <sup>37</sup> .....	<b>38</b>
<b>Figura 9</b> - Estrutura química do catalisador Sn(Oct) <sub>2</sub> .....	<b>39</b>
<b>Figura 10</b> - Polimerização da $\epsilon$ -CL por ROP mediata por um sistema catalisador/iniciador Sn(Oct) <sub>2</sub> /R-OH.....	<b>39</b>
<b>Figura 11</b> - Formação das espécies ativas para a ROP da $\epsilon$ -CL usando Sn(Oct) <sub>2</sub> como catalisador. Figura adaptada de Labet, M. <sup>4</sup> .....	<b>40</b>
<b>Figura 12</b> - Formação de espécies dormentes durante a ROP da $\epsilon$ -CL catalisada por Sn(Oct) <sub>2</sub> . Figura adaptada de Labet, M. <sup>4</sup> .....	<b>40</b>
<b>Figura 13</b> - Mecanismo de transferência de cadeia por adição-fragmentação ao agente CTA, em uma polimerização RAFT. Figura adaptada de Moad, G. <sup>46</sup> $k_{add}$ é a constante de adição, $k_{-add}$ é a constante de fragmentação em direção aos reagentes, $k_{\beta}$ é a constante de fragmentação (cisão $\beta$ ), $k_{-\beta}$ é a constante de adição. ....	<b>41</b>
<b>Figura 14</b> - Representação genérica de uma reação de polimerização clássica envolvendo as etapas de iniciação, crescimento das cadeias e terminação. Figura adaptada de Moad, G. <sup>47</sup> .....	<b>42</b>
<b>Figura 15</b> - Evolução da massa molar vs conversão do monômero para uma polimerização radicalar convencional com constante taxa de iniciação (- - -) e uma polimerização radicalar viva (—). Figura adaptada Mishra, V. <sup>49</sup> .....	<b>43</b>

<b>Figura 16</b> - Etapas de (a) desativação reversível e (b) transferência reversível de cadeia em processos radiculares vivos. Figura adaptada de Moad, G. <sup>47</sup> .....	<b>44</b>
<b>Figura 17</b> - Distribuição da massa molar característica para uma polimerização convencional (esquerda) e polimerização radicalar controlada "viva" (direita). Dados de análise de GPC de uma polimerização de poliestireno preparado por polimerização térmica de estireno 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. <sup>47</sup> .....	<b>45</b>
<b>Figura 18</b> - Mecanismo em etapas da polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação (RAFT). Figura adaptada de Keddie, D. J. <sup>52</sup> .....	<b>46</b>
<b>Figura 19</b> - Terminação pela auto-reação entre radicais de propagação. Figura adaptada de Moad, G. <sup>57</sup> .....	<b>48</b>
<b>Figura 20</b> - Processo de terminação de uma polimerização radicalar através da reação entre um de propagação e um radical primário. Figura adaptada de Moad, G. <sup>57</sup> .....	<b>49</b>
<b>Figura 21</b> - Processo de terminação por inibição. Figura adaptada de Moad, G. <sup>57</sup> .....	<b>50</b>
<b>Figura 22</b> - Estruturas genéricas de agentes CTAs tiocarboníltio mais comuns. Figura adaptada de Lowe, A. B. <sup>60</sup> .....	<b>52</b>
<b>Figura 23</b> - Diagrama representando a influência do grupo Z em função do tipo de monômero utilizado na polimerização. Figura adaptada de Favier, A. <sup>48</sup> .....	<b>53</b>
<b>Figura 24</b> - Formas canônicas zwitteriônicas de agentes CTAs do tipo carbamatos e xantatos. Figura adaptada de Keddie, D. J. <sup>52</sup> .....	<b>54</b>
<b>Figura 25</b> - 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. <sup>52</sup> .....	<b>55</b>
<b>Figura 26</b> - Representação do equilíbrio ácido-base como propriedade de resposta de um composto CTA do tipo ditiocarbamato. Figura adaptada de Benaglia, M. <sup>67</sup> .....	<b>57</b>
<b>Figura 27</b> - Esquema de síntese em duas etapas de um copolímero dibloco do tipo poli(MAM)- <i>b</i> -poli(LAM), usando-se um agente CTA com propriedade de resposta a variação do pH. Figura adaptada de Benaglia, M. <sup>67</sup> .....	<b>57</b>
<b>Figura 28</b> - Esquema de síntese do agente de transferência de cadeia BSTSE. <sup>62</sup> .....	<b>69</b>
<b>Figura 29</b> - Esquema de síntese do copolímero dibloco PS- <i>b</i> -PCL através de reação one-pot envolvendo mecanismos RAFT e ROP simultâneos, com o agente BSTSE desempenhando a função de CTA para RAFT do St e co-iniciador na ROP da $\epsilon$ -CL.....	<b>79</b>

<b>Figura 30</b> - Espectros de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ , da $\epsilon$ -CL, St e copolímero PS- <i>b</i> -PCL, com as respectivas atribuições dos deslocamentos químicos. O sinal (*) indica os deslocamentos químicos dos hidrogênios associados ao agente CTA. ....	<b>80</b>
<b>Figura 31</b> - Cromatogramas de GPC para um macro-CTA PCL preparado usando-se DPP como catalisador no processo ROP (Tabela 1, exp. 1, curvas azuis) e correspondente extensão de cadeia através da polimerização RAFT do St (Tabela 1, exp. 2, curvas vermelhas). ....	<b>81</b>
<b>Figura 32</b> - Cromatogramas de GPC obtidos com detector UV-Vis ajustado para $\lambda_{\text{max}}$ do BSTSE (433 nm) para uma PCL macro-CTA preparado usando DPP como catalisador do processo ROP (Tabela 1, exp. 1) e a correspondente extensão de cadeia através da RAFT do St (Tabela 1, exp. 2). ....	<b>82</b>
<b>Figura 33</b> - (a) Espectros de UV-Vis registrados em THF mostrando a banda de absorção típica do BSTSE em 433 nm para uma amostra de PCL 15,0 mg/3,0 mL (exp. 1) e subsequente adição de volumes indicados de uma solução estoque a 1,0 mol/L do CTA (b) plot da correspondente adição de padrão para a determinação da quantia de CTA presente na amostra do polímero. ....	<b>83</b>
<b>Figura 34</b> - Cromatogramas de GPC para o copolímero dibloco PS- <i>b</i> -PCL preparado por procedimento <i>one-pot</i> através de processos RAFT e ROP simultâneos (Tabela 1, exp. 4 e 8). ....	<b>85</b>
<b>Figura 35</b> - Espectros de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ , com anisol como referência interna (~3,6 ppm em (a) e (b)) para uma reação de polimerização <i>one-pot</i> de St e CL (exp. 07) (a) tempo zero, (b) ao final da reação e (c) copolímero PS- <i>b</i> -PCL puro (precipitado). ....	<b>87</b>
<b>Figura 36</b> - Mecanismo genérico de uma hidrólise de éster catalisada por ácido. ....	<b>88</b>
<b>Figura 37</b> - Cromatogramas de GPC de um copolímero PS- <i>b</i> -PCL obtido por um procedimento de reação <i>one-pot</i> (traço azul) e o correspondente produto hidrolisado (traço vermelho) obtido depois de 24 de reação a 85 °C com HCl 30%. ....	<b>89</b>
<b>Figura 38</b> - Espectros de RMN $^1\text{H}$ de um copolímero PS- <i>b</i> -PCL sintetizado em um procedimento <i>one-pot</i> e do correspondente produto hidrolisado obtido depois de 24h de reação a 85°C com HCl 30%. ....	<b>90</b>
<b>Figura 39</b> - Complexo alcóxido de estanho iniciador de polimerizações de lactonas. ....	<b>91</b>
<b>Figura 40</b> - Cromatogramas de GPC de uma PCL macro-CTA preparada usando $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ como catalisador para o processo ROP (Tabela 1 exp. 10) e correspondente extensão de cadeia por RAFT do St. (Tabela 1 exp. 11). ....	<b>92</b>
<b>Figura 41</b> - Cromatogramas de GPC de amostras do polímero resultante de um experimento de polimerização <i>one-pot</i> envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, na presença de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ como catalisador (Tabela 1, exp. 12). ...	<b>93</b>

<b>Figura 42</b> - Cromatogramas de GPC obtidos com três sistemas de detecção distintos (conforme indicado) em THF para uma amostra de polímero resultante de uma reação de polimerização one-pot envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, na presença de Sn(Oct) <sub>2</sub> como catalisador ROP (Tabela 1, exp. 12).....	<b>94</b>
<b>Figura 43</b> - Cromatogramas de GPC de um copolímero PS- <i>b</i> -PCL preparado usando Sn(Oct) <sub>2</sub> como catalisador no processo ROP (condições experimentais: [CTA]:[I]:[Sn(Oct) <sub>2</sub> ]:[CL] = 1:0:0,25:0,5:150:150, [St] <sub>0</sub> : [CL] <sub>0</sub> = 2,88 M, T = 120 °C) e usado para extensão de cadeia pela polimerização RAFT do St. (condições experimentais: [PS- <i>b</i> -PCL macro-CTA]:[I]:[Sn(Oct) <sub>2</sub> ]:[St]:[CL] = 1:0,25:-:200:-, [St] <sub>0</sub> = 2,88 mol/L, T = 120 °C).....	<b>95</b>
<b>Figura 44</b> - Cromatogramas de GPC de amostras de polímero obtidos em uma polimerização one-pot/two-step envolvendo (a) RAFT (etapa 1, 7h), e (b) processos simultâneos RAFT (iniciado termicamente) e ROP na presença do catalisador Sn(Oct) <sub>2</sub> (etapa 2, + 5h, conv. (St) = 73%, conv. (CL) = 77%). Condições experimentais: [CTA]:[I]:[Sn(Oct) <sub>2</sub> ]:[St]:[CL] = 1:0,25:0,5:200:200, [St] <sub>0</sub> = [CL] <sub>0</sub> = 2,88 mol/L, T = 120 °C.....	<b>96</b>
<b>Figura 45</b> - Cromatogramas de GPC de amostras de polímero obtidos em uma polimerização <i>one-pot</i> /two-step envolvendo (a) RAFT (etapa 1, 7h), e (b) processos simultâneos RAFT (iniciado termicamente) e ROP na presença do catalisador Sn(Oct) <sub>2</sub> (etapa 2, + 5h, conv. (St) = 73%, conv. (CL) = 77%). Condições experimentais: [CTA]:[I]:[Sn(Oct) <sub>2</sub> ]:[St]:[CL] = 1:0,25:0,5:200:200, [St] <sub>0</sub> = [CL] <sub>0</sub> = 2,88 mol/L, T = 120 °C.....	<b>97</b>
<b>Figura 46</b> - Espectros de UV-Vis registrados em estágios selecionados do programa de tempo-temperatura (adendo) durante uma reação de polimerização <i>one-pot</i> com processos RAFT e ROP simultâneos, usando DPP como catalisador ROP. Condições experimentais: [CTA]:[AIBN]:[DPP]:[St]:[CL] = 1:0,25:0,5:10:10, [St] <sub>0</sub> = [CL] <sub>0</sub> = 2,88 mol/L.....	<b>98</b>
<b>Figura 47</b> - Espectros de UV-Vis registrados em estágios selecionados do programa de tempo-temperatura (adendo) durante uma reação de polimerização <i>one-pot</i> com processos RAFT e ROP simultâneos, usando Sn(Oct) <sub>2</sub> como catalisador ROP. Condições experimentais: [CTA]:[AIBN]:[Sn(Oct) <sub>2</sub> ]:[St]:[CL] = 1:0,25:0,5:10:10, [St] <sub>0</sub> = [CL] <sub>0</sub> = 2,88 mol/L.....	<b>99</b>
<b>Figura 48</b> - Espectros de UV-Vis registrados em estágios selecionados do programa de tempo-temperatura (adendo) durante a reação entre BSTSE e Sn(Oct) <sub>2</sub> .....	<b>100</b>
<b>Figura 49</b> - Esquema de síntese <i>one-pot</i> do copolímero P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL por processo RAFT e ROP simultâneos. ....	<b>102</b>
<b>Figura 50</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do copolímero <b>21</b> purificado.....	<b>103</b>
<b>Figura 51</b> - Traços de GPC (THF) de amostra purificada de P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL (Cop 22, Tabela 2), mostrando a presença de homopolímeros HEMA-PCL e CTA-PCL. ....	<b>104</b>

<b>Figura 52</b> - Traços de GPC (THF) de alíquotas ao decorrer de uma reação de obtenção do copolímero P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL, mostrando a presença de homopolímeros HEMA-PCL e CTA-PCL.....	<b>105</b>
<b>Figura 53</b> - Cromatogramas de GPC dos copolímeros 20 (a) 19 (b).....	<b>106</b>
<b>Figura 54</b> - Traço de GPC (THF) do copolímero 21. ....	<b>107</b>
<b>Figura 55</b> - Curvas de DSC da LPCL e copolímeros P(HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL ( <b>25</b> ) e P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL ( <b>22</b> ). ....	<b>109</b>
<b>Figura 56</b> - a) Curvas de TGA em atmosfera de N <sub>2</sub> , de LPCL, P(HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL ( <b>24</b> e <b>26</b> ) e P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL ( <b>22</b> ); b) Curvas de TGA da primeira derivada. ....	<b>110</b>
<b>Figura 57</b> - a) Curvas de TGA em atmosfera de O <sub>2</sub> , de LPCL, P(HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL ( <b>24</b> e <b>26</b> ) e P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL ( <b>22</b> ); b) Curvas de TGA da primeira derivada. ....	<b>111</b>
<b>Figura 58</b> - Esquema de síntese de copolímeros P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -POEGMA- <i>b</i> -PCL através de processos RAFT e ROP simultâneos, em uma metodologia <i>one-pot/two step</i> .....	<b>112</b>
<b>Figura 59</b> - Cromatogramas de GPC de copolímeros obtidos por reação <i>one-pot</i> em duas etapas (COP28). A linha tracejada mostra o copolímero da primeira etapa e a linha cheia o produto final, após a segunda etapa.....	<b>113</b>
<b>Figura 60</b> - Cromatogramas de GPC de amostras de um copolímero P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -POEGMA- <i>b</i> -PCL (COP29,Tabela 5). A linha preta corresponde ao copolímero puro, a vermelha ao copolímero depois de lavado uma vez com água e a azul ao copolímero lavado duas vezes com água.....	<b>114</b>
<b>Figura 61</b> - Espectros de RMN <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> de amostras de copolímeros obtidos por reação <i>one-pot</i> em duas etapas, depois de lavados com água. O espectro na parte superior é referente à fração solúvel em água e na parte inferior o precipitado. ....	<b>115</b>
<b>Figura 62</b> - Esquema de síntese do copolímero POEGMA- <i>b</i> -P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL em metodologia <i>one-pot/two step</i> através de processos RAFT e ROP simultâneos.....	<b>117</b>
<b>Figura 63</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do copolímero 30.....	<b>118</b>
<b>Figura 64</b> - Traços de GPC de um copolímero do tipo POEGMA- <i>b</i> -P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL, obtido por reação <i>one-pot</i> em duas etapas. ....	<b>119</b>
<b>Figura 65</b> - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o copolímero 28, como mostrados pelos experimentos de DLS em função da temperatura. ....	<b>120</b>
<b>Figura 66</b> - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com os copolímeros 28 (superior) e 29 (inferior), como mostrados pelos experimentos de DLS em função da temperatura. ....	<b>122</b>



<b>Figura 67</b> - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o copolímero 28b, como mostrado pelos experimentos de DLS em função da temperatura. No canto superior direito é mostrado o perfil da curva da intensidade de espalhamento vs temperatura....	<b>123</b>
<b>Figura 68</b> - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o copolímero 30, como mostrado pelos experimentos de DLS em função da temperatura. No canto superior direito é mostrado o perfil da curva da intensidade de espalhamento vs temperatura. ....	<b>124</b>
<b>Figura 69</b> - Micrografia de transmissão eletrônica de uma solução do copolímero 28a (a) e seu respectivo histograma de distribuição de diâmetro médio de partícula (b). ....	<b>125</b>
<b>Figura 70</b> - Micrografia de transmissão eletrônica de uma solução do copolímero 28b (a) e seu respectivo histograma de distribuição de diâmetro médio de partícula (b). ....	<b>126</b>
<b>Figura 71</b> - Micrografia de transmissão eletrônica de uma solução do copolímero 30 (a) e seu respectivo histograma de distribuição de diâmetro médio de partícula (b). ....	<b>127</b>
<b>Figura 72</b> - Esquema de síntese <i>one-pot</i> de copolímeros PEO- <i>b</i> -P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL). ....	<b>128</b>
<b>Figura 73</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do copolímero 31. ....	<b>129</b>
<b>Figura 74</b> - Cromatograma de GPC do copolímero 31, obtido no sistema de detecção RI.	<b>130</b>
<b>Figura 75</b> - Curvas de TGA e primeira derivada dos copolímeros 31 e 32 em atmosfera de N <sub>2</sub> . ....	<b>131</b>
<b>Figura 76</b> - Curvas de DSC mostrando em a) os picos de fusão dos copolímeros 31 (curva em vermelho) e 32 (curva em preto) e em b) o pico de cristalização do copolímero 31. ....	<b>132</b>
<b>Figura 77</b> - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas de uma solução 0,1% do copolímero 32, como mostrado pelos experimentos de DLS. ....	<b>133</b>
<b>Figura 78</b> - Esquema de síntese do copolímero PMEO <sub>2</sub> MA- <i>b</i> -PCL em etapa única através de processos RAFT e ROP simultâneos. ....	<b>135</b>
<b>Figura 79</b> - Espectros de RMN de <sup>1</sup> H, em CDCl <sub>3</sub> , de alíquotas de reação de síntese do copolímero PMEO <sub>2</sub> MA- <i>b</i> -PCL. As razões da reação foram [CTA]:[Iniciador]:[MEO2MA]:[CL] = [1,0]:[0,25]:[100]:[50]. ....	<b>136</b>
<b>Figura 80</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H, em CDCl <sub>3</sub> , do copolímero 35 puro. ....	<b>137</b>
<b>Figura 81</b> - Gráfico de conversão em função do tempo de reação e cinética de pseudo primeira ordem para a polimerização RAFT do PMEO <sub>2</sub> MA. ....	<b>138</b>
<b>Figura 82</b> - Gráfico de conversão em função do tempo de reação (linha cheia) e cinética de pseudo primeira ordem (linha tracejada) para a polimerização da PCL por processo ROP. ....	<b>139</b>

<b>Figura 83</b> - Cromatograma de GPC do copolímero 34.....	<b>140</b>
<b>Figura 84</b> - Esquema de reação representativo da síntese convencional de copolímeros PAA- <i>b</i> -PCL, através de reações sequenciais envolvendo os processos ROP e ATRP. ....	<b>141</b>
<b>Figura 85</b> - Esquema de síntese <i>one-pot</i> do copolímero PAA- <i>b</i> -PCL através de processos RAFT e ROP simultâneos. ....	<b>142</b>
<b>Figura 86</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H, em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , de um polímero PAA sintetizado por RAFT nas proporções [CTA]:[I]:[AA] = [1]:[0.25]:[100]. ....	<b>143</b>
<b>Figura 87</b> - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , do copolímero 42 purificado. Picos de DMSO, DMF e dioxano remanescentes foram omitidos para melhor apresentação da imagem. As integrais estão parametrizadas pelo pico “c”, em ~12,2 ppm, com DP(teo) do PAA calculado previamente pelo método de consumo do monômero.....	<b>144</b>
<b>Figura 88</b> - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , do copolímero 42 purificado. ....	<b>145</b>
<b>Figura 89</b> - Espectro de infravermelho, em pastilha de KBr, do copolímero 39.....	<b>145</b>
<b>Figura 90</b> - Curvas de DLS de soluções 0,1 % do copolímero 41, em água (esquerda, ●) e em tampão PBS (direita, ◆). As medidas foram feitas à temperatura ambiente e as curvas correspondem ao ângulo de espalhamento de 90°.....	<b>147</b>
<b>Figura 91</b> - Micrografia de transmissão eletrônica de partículas formadas pelo copolímero 41 em solução. ....	<b>148</b>
<b>Figura 92</b> - Curva de DLS para o acompanhamento da variação do <i>R<sub>H</sub></i> em função do pH de uma solução 0,1 % do copolímero 41. ....	<b>148</b>
<b>Figura 93</b> - Esquema representativo do comportamento de resposta em função da variação do pH, de micelas formadas por copolímero anfifílico PAA <sub>97</sub> - <i>b</i> -PCL <sub>30</sub> . ....	<b>149</b>
<b>Figura 94</b> - Influência da força iônica no <i>R<sub>H</sub></i> de micelas de uma solução 0,1 % do copolímero 41. ....	<b>150</b>
<b>Figura 95</b> - Evolução do grau de ionização ( $\alpha$ ) em função do pH, para uma solução 0,1 % do copolímero 41, titulada na presença de NaCl 0,5 mol/L. ....	<b>152</b>
<b>Figura 96</b> - Evolução do pK <sub>a</sub> aparente em função da constante $\alpha$ para uma solução 0,1 % do copolímero 41, na presença de 0,5 mol/L de NaCl. ....	<b>153</b>
<b>Figura 97</b> - Efeito do pH no potencial zeta de micelas formadas pelo copolímero 41.....	<b>154</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>29</b>
1.1	OBJETIVOS .....	30
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>33</b>
2.1	ROP DE CAPROLACTONA.....	33
2.2	POLIMERIZAÇÃO RADICALAR POR TRANSFERÊNCIA REVERSÍVEL DE CADEIA VIA ADIÇÃO-FRAGMENTAÇÃO (RAFT).....	41
2.2.1	Mecanismo da polimerização RAFT.....	42
2.2.2	Agente RAFT – estrutura e propriedades.....	51
2.2.3	A influência do grupo Z .....	53
2.2.4	A influência do grupo R .....	58
2.3	COPOLÍMEROS EM BLOCO .....	59
2.3.1	Copolímeros Enxertados .....	61
2.3.2	Copolímeros responsivos a estímulos.....	62
2.3.3	Auto-organização de copolímeros em bloco anfífilicos .....	64
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>67</b>
3.1	ASPECTOS GERAIS .....	67
3.2	REAGENTES E SOLVENTES.....	67
3.2.1	Lista de Reagentes, Monômeros e Solventes.....	68
3.3	PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE .....	68
3.3.1	2-(Benzilsulfaniltiocarbonilsulfanil)etanol (BSTSE).....	68
3.3.2	Procedimento de síntese <i>one-pot</i> do copolímero PS- <i>b</i> -PCL.....	69
3.3.3	Hidrólise do copolímero PS- <i>b</i> -PCL.....	70
3.3.4	Síntese do copolímero P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL.....	70
3.3.5	Síntese do copolímero P(HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -POEGMA- <i>b</i> -PCL .....	70
3.3.6	Síntese do copolímero POEGMA- <i>b</i> -P(HEMA- <i>g</i> -PCL)- <i>b</i> -PCL .....	71
3.3.7	Síntese do copolímero PMEO <sub>2</sub> MA- <i>b</i> -PCL .....	71
3.3.8	Síntese do copolímero PEO- <i>b</i> -P(HEMA- <i>co</i> -HEMA- <i>g</i> -PCL).....	71
3.3.9	Síntese do copolímero PAA- <i>b</i> -PCL .....	72
3.3.10	Indicativos das propriedades químicas dos copolímeros.....	72
3.3.11	Preparo das soluções de copolímeros auto-organizados em meio aquoso.....	73
3.4	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO .....	74
3.4.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	74
3.4.2	Cromatografia de Permeação em Gel (GPC).....	74
3.4.3	Espectroscopia UV-Vis.....	76
3.4.4	Espectroscopia de Infravermelho (IV) .....	76
3.4.5	Análise Termogravimétrica (TGA).....	76
3.4.6	Análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) .....	76
3.4.7	Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) .....	77
3.4.8	Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	77
3.4.9	Potencial Zeta ( $\zeta$ ) .....	77
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>79</b>
4.1	SÍNTESE ONE-POT CONTROLADA DE COPOLÍMEROS POLIESTIRENO-BLOCO-POLICAPROLACTONA POR REAÇÕES RAFT E ROP SIMULTÂNEAS.....	79

4.2	SÍNTESE <i>ONE-POT</i> DE COPOLÍMEROS ENXERTADOS P(HEMA-CO-HEMA-G-PCL).....	100
4.2.1	<b>Estudo do comportamento térmico dos copolímeros P(HEMA-g-PCL)-b-PCL e P(HEMA-co-HEMA-g-PCL)-b-PCL.</b> .....	107
4.3	SÍNTESE DO COPOLÍMERO P(HEMA-CO-HEMA-G-PCL)-B-POEGMA-B-PCL .....	111
4.3.1	<b>Síntese <i>one-pot</i> do copolímero POEGMA-b-P(HEMA-co-HEMA-g-PCL)-b-PCL.....</b> .....	116
4.4	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO MICELAR E DE RESPOSTA A TEMPERATURA DE SOLUÇÕES DOS COPOLÍMEROS 28, 29 E 30. ....	120
4.4.1	<b>Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)</b> .....	120
4.4.2	<b>Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)</b> .....	125
4.5	SÍNTESE <i>ONE-POT</i> DE COPOLÍMEROS PEO-B-P(HEMA-CO-HEMA-G-PCL). ....	127
4.6	SÍNTESE <i>ONE-POT</i> DE COPOLÍMEROS DIBLOCO POLI(DIÓXIDO DE ETILENO)METIL ÉTER METACRILATO- <i>BLOCO</i> -POLICAPROLACTONA PMEO <sub>2</sub> MA-B-PCL. ....	134
4.7	SÍNTESE <i>ONE-POT</i> DE COPOLÍMEROS DIBLOCO ANFIFÍLICOS POLI(ÁCIDO ACRÍLICO)- <i>BLOCO</i> - POLICAPROLACTONA PAA-B-PCL COM PROPRIEDADE DE RESPOSTA AO PH.....	141
4.7.1	<b>Avaliação do comportamento micelar e propriedades responsivas de soluções do copolímero PAA<sub>97</sub>-b-PCL<sub>30</sub>.</b> .....	146
5	<b>CONCLUSOES E PERSPECTIVAS</b> .....	157
6	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	161

## 1 INTRODUÇÃO

Os grandes avanços que recentemente tem se observado na produção e tecnologia de materiais, em grande parte se deve ao crescente emprego de nanomateriais nos mais diversos segmentos. Nos últimos anos a nanotecnologia vem ganhando cada vez mais força tanto nas pesquisas de ponta – por onde se busca explorar e conhecer melhor este campo que muito tem a oferecer – quanto nos produtos que já estão sendo industrializados com esta metodologia. Neste sentido, pode-se destacar o exponencial crescimento do emprego de nanomateriais em dispositivos eletrônicos (aumentando a capacidade de armazenamento e velocidade de transmissão de dados, por exemplo), em materiais voltados à captura e armazenamento de energia solar, na área de cosméticos e, principalmente, grandes esforços têm sido concentrados na área da saúde e biomédica, buscando desenvolvimento e compreensão de sistemas que possam atuar na solubilização, armazenamento, transporte e entrega seletiva de moléculas ativas, genes, proteínas, DNA etc.

Ao encontro disso, tem-se um crescente avanço na ciência de polímeros, com vistas a suprir tal demanda por matéria prima. 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.<sup>1</sup> Isto se deve, sobretudo, à 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.).<sup>2</sup>

A identidade e qualidade de tais estruturas supramoleculares depende, integralmente, da síntese de polímeros anfífilos com dimensões, funcionalidade, topologia e arquitetura precisas e controladas.<sup>3</sup> Todavia, as metodologias de síntese de copolímeros descritas na literatura<sup>1</sup> requerem, em sua maioria, a execução de várias etapas de reações e de purificação até a obtenção dos materiais finais. Por este motivo, existe um interesse crescente na combinação de técnicas de polimerização com mecanismos distintos em uma única etapa de síntese (*one-pot*). Isto implica não somente em forte redução de custos, mas também na diminuição do impacto ambiental associado aos resíduos gerados durante o processo. Além disso, o desenvolvimento de metodologias simples para a produção de macromoléculas complexas é uma etapa importante para a aceleração da disseminação do conhecimento de produção da matéria-prima (macromoléculas com arquitetura controlada) necessária à produção de nanomateriais.

Este trabalho tem ênfase na produção de copolímeros produzidos em metodologia *one-pot*, por dois processos de polimerização compatíveis e simultâneos através das técnicas RAFT (polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação) e ROP (polimerização por abertura de anel). Através deste propósito, buscar-se-á desenvolver novos processos de síntese de copolímeros em bloco por reações *one-pot*, em etapa única ou em duas etapas, por polimerizações RAFT e ROP simultâneas. A estratégia de base permite selecionar convenientemente o tipo de monômero a partir de uma ampla diversidade de monômeros vinílicos disponíveis (estirênicos, metacrílicos e acrílicos). Isto possibilitará a preparação de sistemas com parâmetros de interação de Flory-Huggins moduláveis. A preparação de tais sistemas tem vistas, principalmente, para as aplicações biomédicas na forma de estruturas micelares auto-organizadas, e, secundariamente, para aplicações na engenharia de superfícies a fim de modificar as propriedades de biocompatibilidade, molhabilidade e adesão.

## 1.1 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma nova metodologia de síntese de copolímeros em bloco através de um processo em uma única etapa (*one-pot*), na qual dois ou mais monômeros serão polimerizados simultaneamente pelas técnicas de polimerização RAFT e ROP.

São objetivos específicos deste trabalho:

I. Sintetizar copolímeros em bloco usando um agente RAFT que atue como CTA para o processo RAFT e como iniciador do processo ROP. O ponto crítico desta etapa do trabalho consiste em estabelecer as condições ótimas para a execução dos processos RAFT e ROP concomitantemente.

II. Investigar as propriedades de (co)polimerização e características das macromoléculas sintetizadas. Nesta etapa, questões envolvendo a solubilidade e concentração dos monômeros, a cinética de polimerização de cada monômero, a catálise do processo ROP, a solubilidade do copolímero no decorrer da reação, o grau de conversão de cada processo e o índice de dispersidade dos copolímeros deverão ser estudadas e ajustadas. Além disso, estudos para avaliar as propriedades térmicas de copolímeros enxertados serão desenvolvidos.

III. Preparar, com os copolímeros sintetizados, nano-materiais auto-organizados e avaliar as suas propriedades físico-químicas. O estudo do comportamento em solução de

copolímeros anfifílicos será desenvolvido para investigar aspectos como a capacidade de auto-organização, a morfologia e grau de dispersidade das nanopartículas formadas, além das propriedades de resposta a estímulos. As partículas formadas por copolímeros a base de Poli(metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter) (POEGMA) serão avaliadas quanto às suas propriedades de resposta frente a variações da temperatura. As nanopartículas formadas por copolímeros a base de Poli(ácido acrílico) (PAA) serão investigadas em termos de suas propriedades de resposta mediante a variações da força iônica e do pH do meio. Propriedades como o raio hidrodinâmico, estabilidade, grau de ionização e potencial zeta serão avaliados através de técnicas como espalhamento de luz dinâmico (DLS), titulação potenciométrica e potencial zeta.





## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ROP DE CAPROLACTONA

A  $\epsilon$ -Caprolactona (CL), Figura 1, é um éster cíclico, com anel de sete membros, pertencente à família das lactonas. Em condições normais, apresenta-se como um líquido incolor e viscoso, miscível com a maioria dos solventes orgânicos.

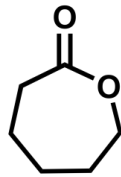


Figura 1 - Estrutura química do monômero  $\epsilon$ -Caprolactona.

O anel da CL pode ser aberto por vários métodos, através de pelo menos quatro mecanismos distintos – aniônico, catiônico, coordenação-inserção e monômero ativado<sup>4</sup> – em que catalisadores metálicos,<sup>5</sup> sistemas orgânicos complexos (por exemplo, anéis de ciclodextrinas (CD)),<sup>6,7</sup> enzimas,<sup>8</sup> organocatalisadores (piridina, carbenos N-heterociclos (NHCs), ácidos sulfônico e fosfórico, fosfazenos, guanidinas, tiouréias/aminas)<sup>9,10</sup>, argilas (como montmorilonita),<sup>11</sup> e compostos com grupos alcóxidos (R–OH)<sup>12</sup> são utilizados como catalisadores ou iniciadores da polimerização por abertura do anel (ROP – do inglês *Ring Opening Polymerization*) dando origem a uma macromolécula de policaprolactona (PCL).<sup>13,14</sup>

Policaprolactona é um poliéster alifático composto de repetidas unidades de hexanoato, com caráter semicristalino, podendo chegar a um grau de cristalinidade de 69%.<sup>4</sup> A PCL tem expressiva inserção na ciências de polímeros e de materiais em função de que se trata de um importante polímero devido às suas propriedades mecânicas, miscibilidade com uma larga gama de outros polímeros, biocompatibilidade e biodegradabilidade.<sup>15,16</sup> As propriedades físicas, térmicas e mecânicas da PCL dependem da sua massa molar e de seu grau de cristalinidade.<sup>4</sup> Devido às suas distintas propriedades, reforçado pelo fato de ser produzida a baixo custo, a PCL é usada em diferentes campos como matriz em engenharia de tecidos,<sup>17-19</sup> sistemas de entrega de drogas<sup>20,21</sup>, em microeletrônica,<sup>22</sup> como adesivo,<sup>23</sup> e em embalagens.<sup>24</sup>

A obtenção da PCL pode ocorrer por dois métodos: a condensação do ácido 6-hidróxi-capróico e ROP da  $\epsilon$ -CL. Pela questão de não fazer parte da temática do trabalho que contempla este manuscrito, e até mesmo para melhor clareza e concisão do texto, o primeiro método não será aqui abordado. Como já mencionado, na literatura são encontrados quatro principais mecanismos para a ROP da  $\epsilon$ -CL, dependendo do tipo de catalisador: aniônico, catiônico, coordenação-inserção e monômero ativado.

ROP aniônica: envolve a formação de uma espécie aniônica que ataca o carbono carbonil do monômero Figura 2. O monômero é aberto na ligação acil-oxigênio e a espécie crescente é um alcóxido carregado negativamente, contrabalanceado com um íon positivo. Este método apresenta como desvantagem a significativa ocorrência (no último estágio da polimerização) de transesterificação intramolecular, também chamada de “backbiting”. Isso resulta ou em polímeros com baixa massa molar – se a polimerização é parada antes da backbiting ocorrer – ou em polímeros cíclicos.<sup>4</sup>

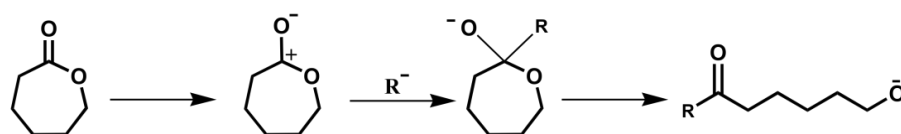


Figura 2 - Etapa de iniciação da ROP da  $\epsilon$ -CL pelo mecanismo aniônico. Figura adaptada de Labet, M.<sup>4</sup>

ROP catiônica: A ROP por mecanismo catiônico, como mostrado na Figura 3, envolve a formação de uma espécie catiônica que é atacada pelo oxigênio carbonil do monômero através de uma reação substituição nucleofílica  $S_N2$ .<sup>4,25</sup>

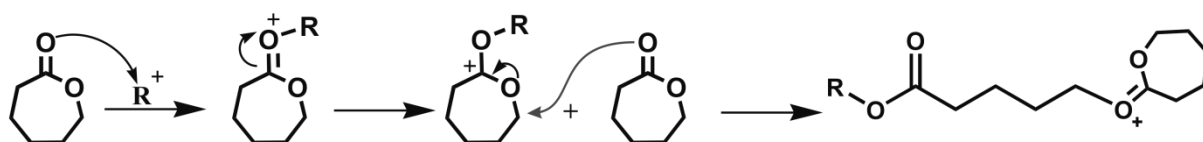


Figura 3 - Etapa de iniciação da ROP da CL através do mecanismo catiônico. Figura adaptada de Labet, M.<sup>4</sup>

ROP por coordenação-inserção: o mecanismo de coordenação-inserção, conforme Figura 4, é a forma mais comum da ROP.<sup>4,26</sup> Acredita-se que a propagação se processa através da coordenação do monômero ao catalisador e da inserção do monômero a uma ligação metal-

oxigênio do catalisador. Durante a propagação, a cadeia em crescimento é ligada ao metal através de uma ligação alcóxido<sup>4</sup>, e a terminação ocorre por meio de hidrólise, formando um polímero com função hidroxila  $\omega$  terminal.<sup>4,27</sup>

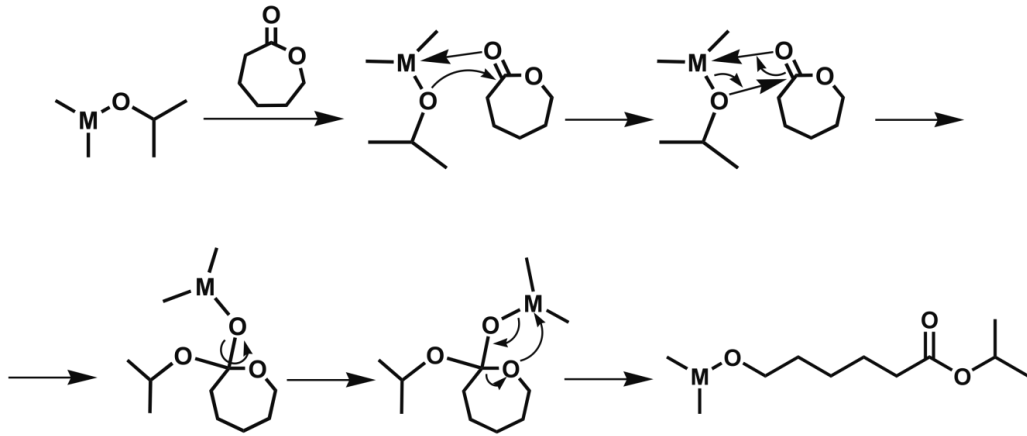


Figura 4 - Etapa de iniciação da ROP da CL pelo mecanismo de coordenação-inserção. M = Al, Ca, Zn, Sn, Ni, Ag, Au, Fe, Ti, Zr, Sn, Y, La, Sm.<sup>4,28,29</sup> Figura adaptada de Labet, M.<sup>4</sup>

ROP por monômero ativado: este mecanismo consiste da ativação das moléculas do monômero por um catalisador, seguido pelo ataque – por uma espécie nucleofílica, geralmente um álcool – do monômero ativado na extremidade da cadeia do polímero, conforme mostrado na Figura 5.<sup>4,30,31</sup>

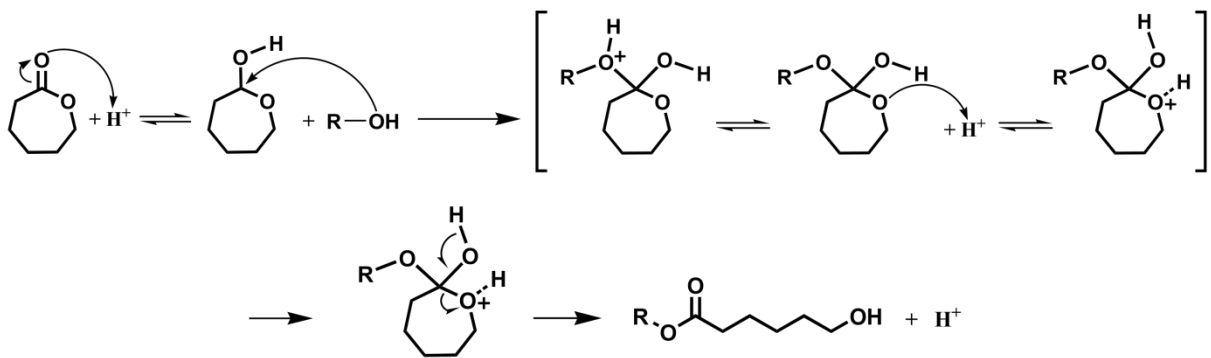


Figura 5 - Etapa de iniciação da ROP da CL pelo mecanismo de monômero ativado. Figura adaptada de Labet, M.<sup>4</sup>

Relatos na literatura mostram que este mecanismo pode ocorrer tanto com catalisadores metálicos,<sup>32</sup> organocatalisadores<sup>10,12</sup> ou enzimas.<sup>33</sup> Waymouth e colaboradores<sup>12</sup> relataram a ROP, em etapa única, de valerolactona ( $\delta$ -VL) funcionalizada e CL, catalisada por

1,5,7-triazobicyclo-[4,4,0]dec-5-eno (TBD), usando-se fenilmetanol como iniciador, conforme ilustrado na Figura 6. Ficou provado no estudo que tanto o homopolímero de valerolactona, quanto o copolímero randômico desta com caprolactona podem ser obtidos com razoável índice de dispersidade, sendo uma importante alternativa para a síntese destes homo ou copolímeros decorados com grupos funcionais hidrofóbicos ou hidrofílicos.

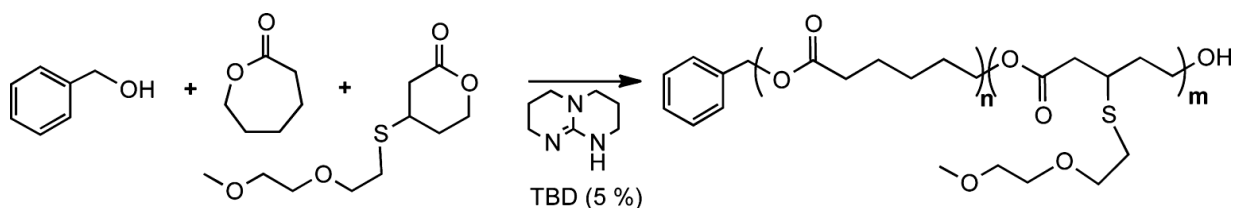


Figura 6 - Copolimerização randômica de  $\delta$ -VL funcionalizada e  $\epsilon$ -CL, empregando-se o organocatalisador TBD e fenilmetanol como iniciador. Figura adaptada de Kim, H.<sup>12</sup>

As sínteses de polímeros não envolvendo um catalisador metálico, e sim os chamados organocatalisadores, vêm crescendo rapidamente, servindo para expandir os métodos sintéticos de materiais poliméricos, visto que de uma reação organocatalisada obtém-se polímeros livres de metais, o que é primordial para a aplicação como matriz biocompatível e materiais eletrônicos.<sup>34</sup> Em 2011, Makiguchi e colaboradores<sup>35</sup> reportaram o uso de difenil fosfato (DPP) como organocatalisador ROP da valerolactona e caprolactona, iniciada por vários iniciadores, incluindo 2-hidróxietil metacrilato (HEMA). Os autores optaram por DPP, um organocatalisador ácido de Bronsted fraco, devido este ser disponível comercialmente, tem baixa toxicidade e é quimicamente estável. Neste trabalho ficou provada a grande eficiência do DPP na síntese controlada da VL e CL, quando baixos valores de distribuição de massa molar foram alcançados,  $M_w/M_n$  entre 1,06 e 1,13, sendo que quando utilizado o iniciador 3-fenil-propan-1-ol (PPA) o valor mais alto de dispersidade foi 1,09, reforçando o expressivo poder de controle da polimerização pelo sistema proposto. Como se pode observar na Figura 7, a reação ROP se processa através do mecanismo de monômero ativado, em que o oxigênio carbonílico da CL é protonado pelo catalisador, ativando o carbono carbonílico para o ataque do par de elétrons do oxigênio do grupamento álcool do iniciador.<sup>35</sup>

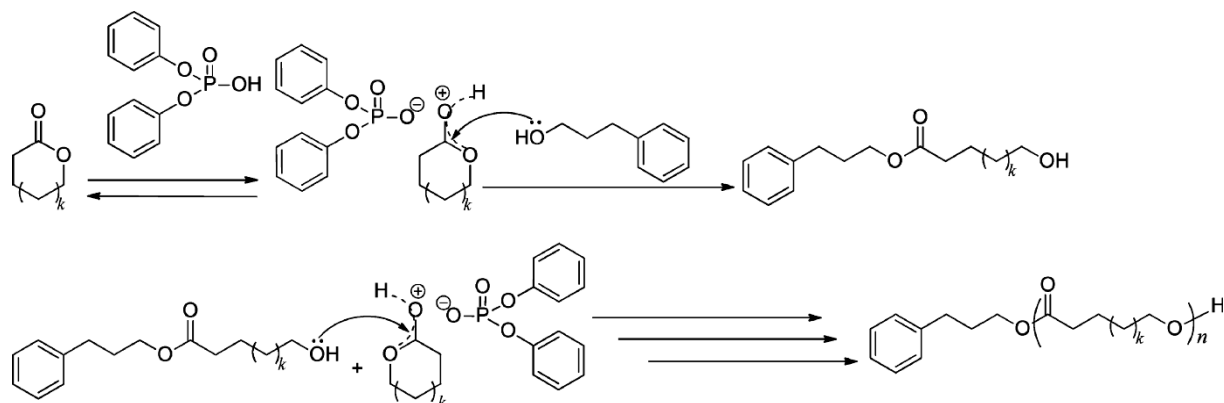


Figura 7 - ROP da  $\delta$ -VL e  $\epsilon$ -CL catalisada por DPP usando-se PPA como iniciador, através do mecanismo de monômero ativado. Figura adaptada de Makiguchi, K.<sup>35</sup>

Em 2013, outro trabalho de Makiguchi e colaboradores<sup>36</sup> foi relatado usando DPP como catalisador e PPA como iniciador ROP de trimetilcarbonato (TMC). Neste caso os autores estudaram a ROP de TMC, TMC funcionalizados e copolímeros de TMC com  $\delta$ -VL,  $\epsilon$ -CL ou L-Lactídeo (LLA), restando notório que o sistema apresentou a mesma capacidade de controle nas reações estudadas do que aquelas verificadas anteriormente, rendendo polímeros e copolímeros com arquiteturas bem definidas, baixas dispersidades e sem reações secundárias antagonistas.

Mais recentemente o mesmo grupo publicou um estudo envolvendo a síntese de LLA usando um sistema organocatalítico binário através da associação do DPP com 4-dimetilaminopiridina (DMAP), e PPA como iniciador.<sup>37</sup> A excelente performance do DPP é atribuída à sua propriedade de “dual ativação”, isto é, o ácido fosfórico (P–OH) ativa o monômero através de uma interação de hidrogênio e o oxigênio fosforil (P=O) atua como um sítio básico de Bronsted para ativar um grupo hidroxil no iniciador/cadeia final do polímero. Porém, segundo os autores o DPP exibe uma baixa habilidade catalítica frente a ROP de LLA, devido a sua propriedade de ativação do monômero ser extremamente insuficiente neste caso. Este antagonismo pontual foi resolvido através da associação de DMAP ao sistema catalítico, uma vez que o sal piridínico formado de DPP e DMAP atua como um eletrófilo efetivo para ativar o LLA juntamente com a ativação de um iniciador/cadeia final do polímero pelo DMAP, isto é, o mecanismo de ativação bifuncional, conforme mostrado na Figura 8.<sup>37-39</sup> As condições de síntese otimizadas apontam uma razão de  $[DPP]_0/[DMAP]_0$  de 1/2, o que resulta em uma alta capacidade de ativação e controle da reação, sendo que os valores de dispersidades obtidos nos experimentos ficaram em torno de 1.1. As massas molares dos polímeros resultantes aumentaram linearmente com o aumento da

razão entre  $[LLA]_0/[PPA]_0$  e os  $M_{n(RMN)}$  foram muito próximos aos  $M_{n(alvo)}$ , além disso, as análises de cromatografia de permeação em gel (GPC) mostraram que os polímeros obtidos apresentam distribuição de tamanho de cadeia monomodal.<sup>37</sup>

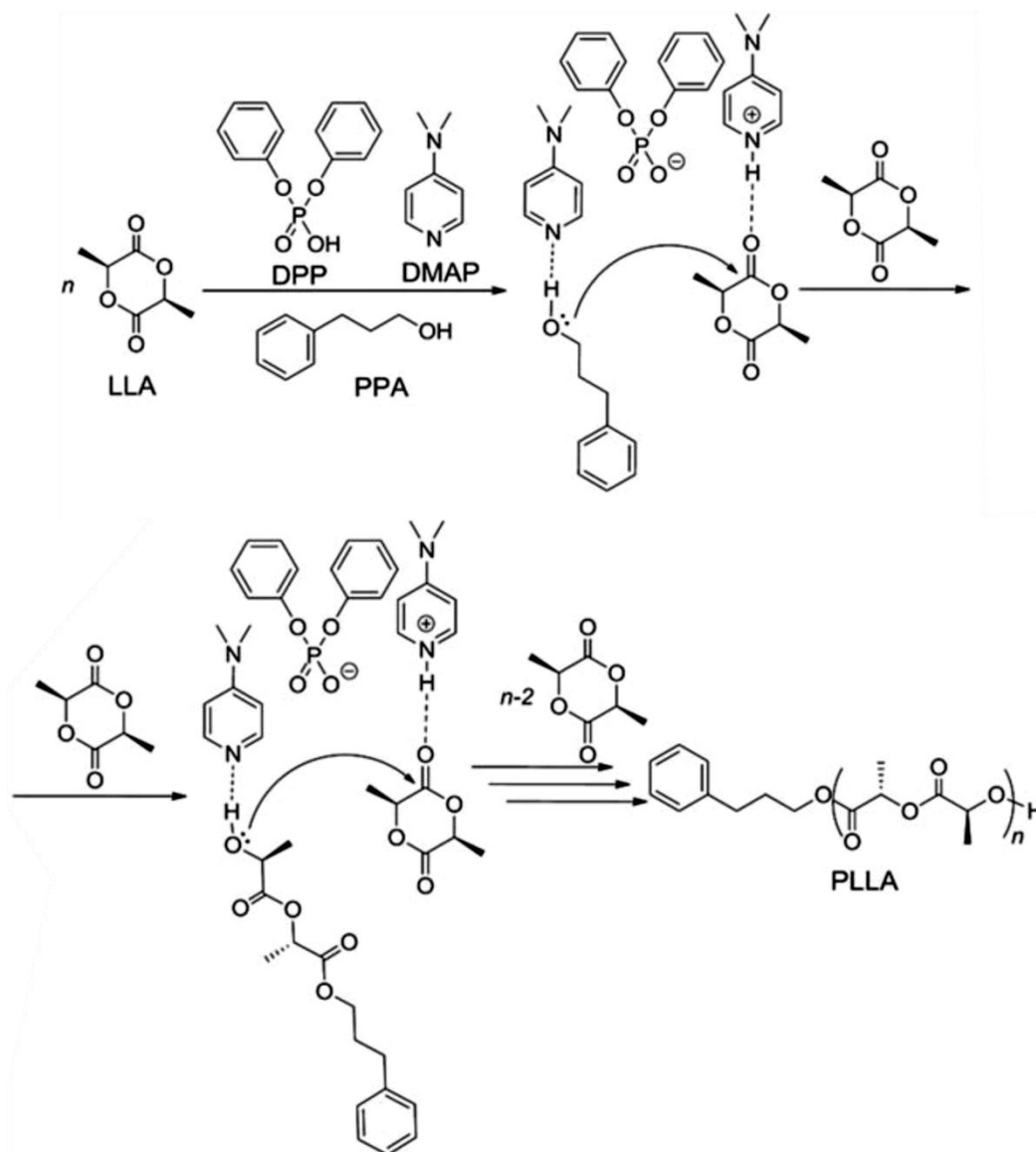


Figura 8 - Mecanismo proposto para a ROP de LLA, usando PPA como iniciador e um sistema organocatalítico com DPP e DMAP. Figura adaptada de Makiguchi, K.<sup>37</sup>

Com base nos relatos acima, parece bastante razoável dizer que o DPP se trata de um dos mais poderosos e efetivos organocatalisadores conhecidos até agora, que através do mecanismo monômero ativado pode ser usado sozinho ou combinado com outros compostos orgânicos, juntamente com um iniciador apropriado, para a obtenção de polímeros de carbonatos e ésteres cíclicos, com arquiteturas complexas e bem definidas.

O catalisador que certamente é o mais usado na ROP da CL é o 2-etil-hexanoato de estanho(II),<sup>4</sup> abreviado como octanoato de estanho [Sn(Oct)<sub>2</sub>], mostrado na Figura 9. A sua expressiva inserção nestas reações ocorre em função de ser um catalisador efetivo, com tolerância biológica, disponível comercialmente, de baixo custo, fácil de manusear e solúvel na maioria dos solventes orgânicos.<sup>40</sup>

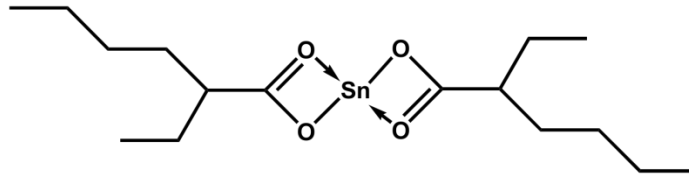


Figura 9 - Estrutura química do catalisador Sn(Oct)<sub>2</sub>.

Para uma síntese controlada emprega-se junto com o catalisador Sn(Oct)<sub>2</sub> um composto nucleofílico – geralmente um álcool – que atuará como iniciador da reação, conforme mostrado na Figura 10. A coordenação da CL ao centro metálico de estanho torna o carbono carbonílico ativado, favorecendo assim o ataque nucleofílico do grupo hidroxila e a inserção do monômero numa ligação metal-oxigênio por rearranjo de elétrons. Durante a propagação tanto o grupo hidroxila quanto o monômero são coordenados aos Sn, e a reação é terminada por hidrólise.<sup>27</sup>

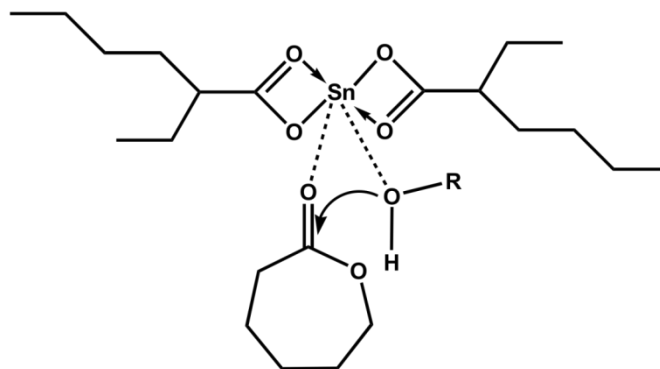


Figura 10 - Polimerização da  $\epsilon$ -CL por ROP mediada por um sistema catalisador/iniciador Sn(Oct)<sub>2</sub>/R-OH.

Na verdade, a primeira etapa da polimerização (Figura 11) consiste da produção das espécies ativas pela reação do álcool com o catalisador. Quanto mais álcool é adicionado, tanto mais o equilíbrio será deslocado para a direita e mais espécies ativas serão criadas. Com

o aumento da concentração de ácido carboxílico o equilíbrio desloca-se para a esquerda e menos espécies ativas estarão presentes no meio.<sup>4</sup>

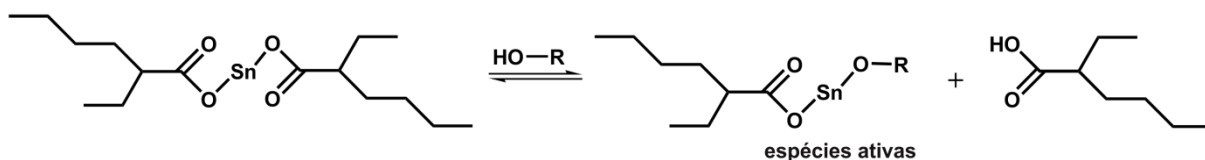


Figura 11 - Formação das espécies ativas para a ROP da  $\epsilon$ -CL usando  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalisador. Figura adaptada de Labet, M.<sup>4</sup>

Este equilíbrio, representado na Figura 12, existe em toda a polimerização. O álcool desempenha o papel de iniciador quando é adicionado em um nível de até duas vezes a quantia do catalisador. No entanto, quando a reação é executada sem um iniciador com função álcool as impurezas (em torno de 1,8 mol% de grupos OH) presentes no catalisador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  assumem o papel de iniciador.<sup>41</sup> Portanto, sem a adição de um composto nucleofílico, mesmo se a polimerização ocorrer, ela não será controlada.<sup>4</sup>

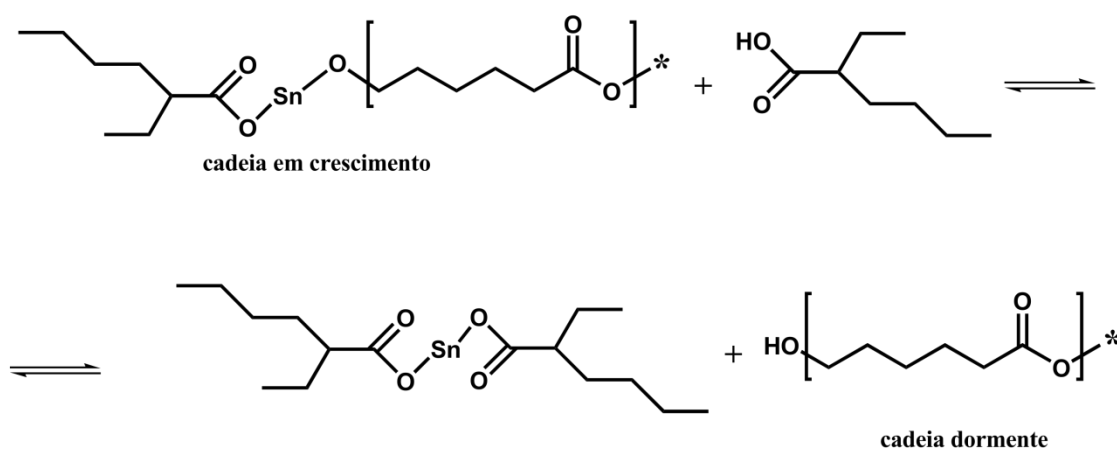


Figura 12 - Formação de espécies dormentes durante a ROP da  $\epsilon$ -CL catalisada por  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Figura adaptada de Labet, M.<sup>4</sup>

A principal desvantagem do octanoato de estanho é que a sua eficiência requer altas temperaturas, o que estimula esterificações intra e intermolecular, resultando em aumento na dispersidade do polímero.<sup>40</sup>



## 2.2 POLIMERIZAÇÃO RADICALAR POR TRANSFERÊNCIA REVERSÍVEL DE CADEIA VIA ADIÇÃO-FRAGMENTAÇÃO (RAFT).

Os processos de adição-fragmentação radicalares foram relatados pela primeira vez na literatura de química orgânica no ano de 1972.<sup>42</sup> Após vinte e seis anos destes primeiros relatos envolvendo adição-fragmentação de radicais, em 1998 o grupo de pesquisa australiano *Common-Wealth Scientific and Industrial Research Organization* (CSIRO) reportou o processo RAFT usando compostos do tipo tiocarboníltio, incluindo ditioésteres e tritiocarbonatos.<sup>43,44</sup> No mesmo ano, pesquisadores franceses reportaram um processo com mecanismo análogo, porém, usando agentes RAFT do tipo xantatos ( $Z = O\text{-alquil}$ ).<sup>45</sup> Na Figura 13 é mostrado o mecanismo de transferência de cadeia por adição-fragmentação, através de um agente de transferência de cadeia (CTA – *do inglês, chain transfer agent*) genérico.

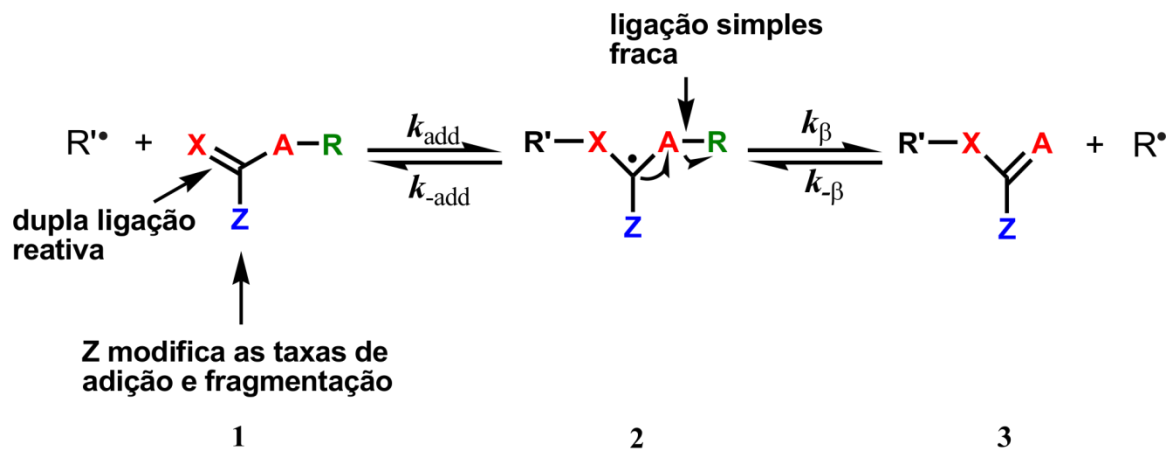


Figura 13 - Mecanismo de transferência de cadeia por adição-fragmentação ao agente CTA, em uma polimerização RAFT. Figura adaptada de Moad, G.<sup>46</sup>  $k_{add}$  é a constante de adição,  $k_{-add}$  é a constante de fragmentação em direção aos reagentes,  $k_{\beta}$  é a constante de fragmentação (cisão  $\beta$ ),  $k_{-\beta}$  é a constante de adição.

Compostos insaturados de estrutura geral como (1) podem atuar como agentes de transferência por um mecanismo de adição-fragmentação em duas etapas. Tais agentes de transferência possuem uma dupla ligação  $C=X$  que é reativa para adição do radical, grupos  $A$  e  $X$  que são mais frequentemente  $CH_2$  ou  $S$ , um substituinte  $Z$  que é escolhido estrategicamente para proporcionar ao CTA uma reatividade apropriada para a propagação dos radicais e conferir estabilidade apropriada aos radicais intermediários (2), e um grupo  $R$ ,

um grupo abandonador homolítico, de tal modo que ( $R^\bullet$ ) é capaz de reiniciar a polimerização eficientemente.<sup>46-48</sup>

A transferência reversível de cadeia requer que tanto (1) quanto (3) sejam agentes de transferência ativos sob as condições de polimerização. Isto significa que os grupos **A** e **X** devem ser os mesmos (ambos  $CH_2$  ou ambos **S**) e **R** deve ter habilidade de grupo abandonador homolítico similar ou melhor que o radical propagante.<sup>46</sup>

### 2.2.1 Mecanismo da polimerização RAFT

Para entender como a RAFT e outras formas de polimerizações radicalares vivas funcionam, é necessário sumariamente considerarmos o mecanismo dos processos convencionais. Polimerização radicalar é uma reação em cadeia. As cadeias são iniciadas pela adição de radicas (oriundos da decomposição de um iniciador) ao monômero. A propagação envolve a adição sequencial de unidades monoméricas ao radical ( $P_n^\bullet$ ) assim formado. A terminação de cadeias ocorre quando os radicais propagantes reagem por combinação ou desproporcionamento. Na Figura 14 é mostrado um mecanismo simplificado de uma polimerização radicalar clássica.<sup>47</sup>

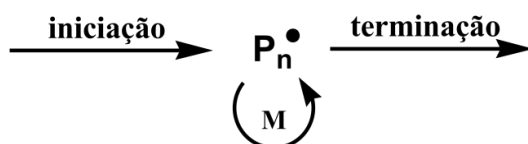


Figura 14 - Representação genérica de uma reação de polimerização clássica envolvendo as etapas de iniciação, crescimento das cadeias e terminação. Figura adaptada de Moad, G.<sup>47</sup>

Em polimerizações radicalares convencionais a concentração de espécies propagantes no estado de equilíbrio é entorno de  $10^{-7}$  mol/L, e cadeias individuais crescem de 5-10s antes da terminação.<sup>47</sup> Cadeias são continuamente formadas, propagadas e terminadas por reação radical-radical. A massa molecular de cadeias formadas nos primeiros estágios da polimerização é alta e diminuirá com a conversão – no decorrer da reação – por causa da redução da concentração (consumo) dos monômeros (Figura 15, linha tracejada). A amplitude da distribuição de massa molar e dispersidade é governada por fatores estatísticos. A dispersidade, expressa em termos da razão da massa molar média em peso pela massa molar média em número ( $M_w/M_n$ ) é larga, geralmente  $> 1,5$ .<sup>47</sup> A linha tracejada no gráfico da Figura

15 indica que em polimerizações radiculares convencionais o tamanho máximo das cadeias é atingido nos estágios iniciais da reação e com o decorrer do processo, em função das terminações bimolecular (radical-radical) entre duas cadeias crescentes, o tamanho das cadeias tende a diminuir, o que contribuirá para o elevado grau de dispersidade geralmente verificado nestes processos. Em função disso, praticamente todas as cadeias do polímero estarão mortas ao final da reação.<sup>49</sup>

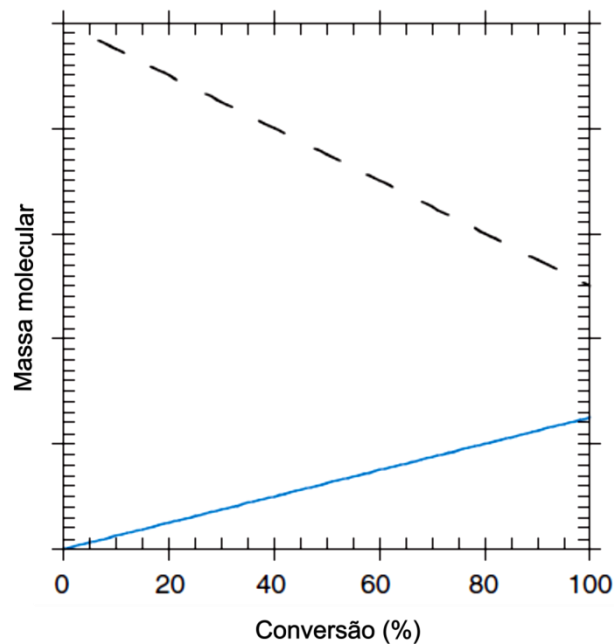
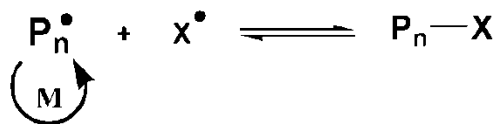


Figura 15 - Evolução da massa molar vs conversão do monômero para uma polimerização radicalar convencional com constante taxa de iniciação (- - -) e uma polimerização radicalar viva (—). Figura adaptada Mishra, V.<sup>49</sup>

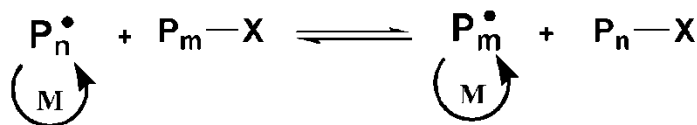
Em uma polimerização viva ideal a etapa de iniciação é muito rápida, todas as cadeias têm o mesmo tamanho e são iniciadas nos primeiros estágios da reação, crescem na mesma velocidade e sobrevivem a polimerização, isto é, não há terminação.<sup>50</sup> Ao contrário do que acontece com uma polimerização radicalar convencional, em que a terminação normalmente ocorre através de longas cadeias, na polimerização radicalar viva praticamente todas as cadeias são pequenas nos primeiros estágios da reação e crescem progressivamente, conforme linha cheia na figura acima, fazendo com que o processo de terminação diminua em função do tempo.<sup>51</sup>

A tendência de radicais livres sofrerem terminação radical-radical significa que, no caso de polimerização radicalar, todas as cadeias não podem ser simultaneamente ativas. Para se obter o caráter vivo, em uma polimerização radicalar, é de suma importância suprimir ou

tornar insignificante todo e qualquer processo que leve as cadeias à terminação irreversível. Sendo assim, polimerização radicalar viva somente é possível na presença de reagentes que reagem com os radicais propagantes ( $P_n^\bullet$ ) por desativação reversível, conforme Figura 16(a), ou transferência reversível de cadeia (Figura 16b), de tal modo que a maioria das cadeias é mantida na forma dormente ( $P_n-X$ ).<sup>47</sup>



(a)  
desativação reversível



(b)  
transferência reversível de cadeia

Figura 16 - Etapas de (a) desativação reversível e (b) transferência reversível de cadeia em processos radicalares vivos. Figura adaptada de Moad, G.<sup>47</sup>

A concentração média das espécies propagantes ativas em uma polimerização radicalar viva deve ser similar a de um processo convencional, embora o tempo de vida cumulativo de uma cadeia individual como uma espécie ativa será menor. O equilíbrio rápido entre as formas ativas e dormentes garante que todas as cadeias tenham chances de crescimento iguais e que todas as cadeias irão crescer, ainda que de forma intermitente. Sob estas condições a massa molar aumenta linearmente com a conversão (Figura 15) e a distribuição de massa molar pode ser muito estreita – por exemplo  $M_w/M_n = 1,1$  – como se pode observar na Figura 17, a diferença entre um processo convencional (não controlado) e uma polimerização radicalar viva, controlado por um agente de transferência de cadeia (CTA).<sup>47</sup>

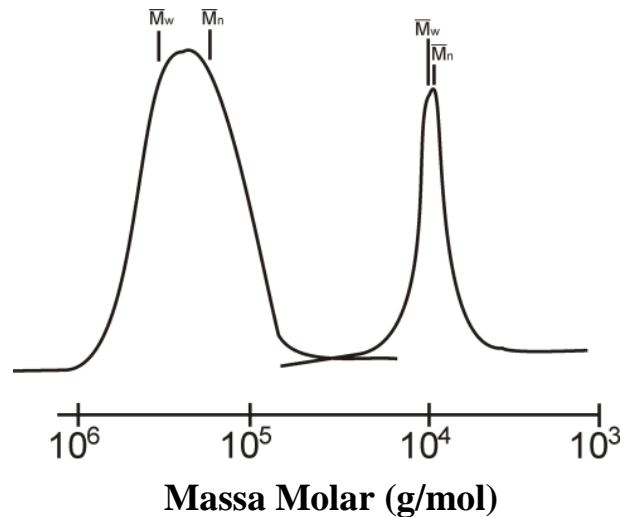
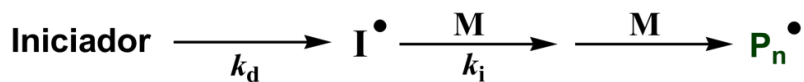


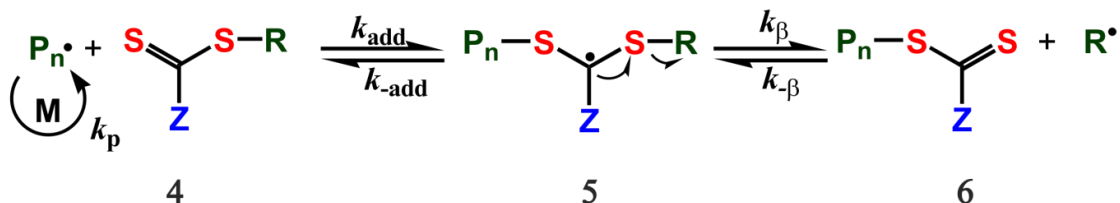
Figura 17 - Distribuição da massa molar característica para uma polimerização convencional (esquerda) e polimerização radicalar controlada "viva" (direita). Dados de análise de GPC de uma polimerização de poliestireno preparado por polimerização térmica de estireno a 110 °C por 16 h ( $M_n = 324000$ ,  $M_w/M_n = 1,74$ , 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.<sup>47</sup>

O complexo e distinto mecanismo da polimerização RAFT pode ser expresso em cinco etapas, conforme mostrado na Figura 18: i) iniciação; ii) transferência de cadeia; iii) re-iniciação; iv) equilíbrio entre cadeias ativas e dormentes e v) terminação.

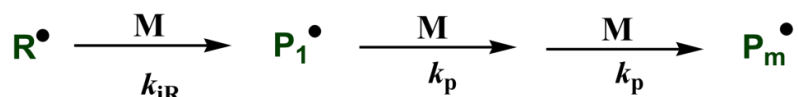
## i) iniciação



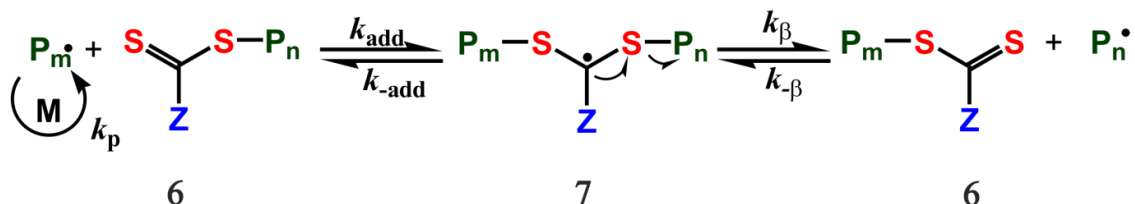
## ii) transferência de cadeia



## iii) re-iniciação



## iv) equilíbrio de cadeias



## v) terminação

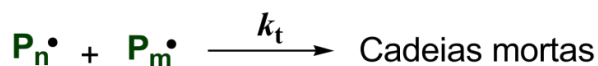


Figura 18 - Mecanismo em etapas da polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação (RAFT). Figura adaptada de Keddie, D. J.<sup>52</sup>

$k_d$  é a constante de decomposição

$\text{I}^\bullet$  é o radical iniciador

$\text{P}_n^\bullet$  e  $\text{P}_m^\bullet$  são as espécies ativas, radicais de propagação,

$k_{add}$  é a constante de adição

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

$k_\beta$  é a constante de fragmentação (cisão  $\beta$ ),

$k_i$  é a constante de iniciação,

M é o monômero,

$k_{-\beta}$  é a constante de adição

$\text{R}^\bullet$  é o radical formado pelo grupo R,

$k_{iR}$  é a constante de reiniciação,

$k_p$  é a constante de propagação,

$k_t$  é a constante de terminação

A característica fundamental do mecanismo RAFT é uma sequência de equilíbrio adição-fragmentação, como mostrado na figura acima. A iniciação e terminação radical-

radical ocorrem com uma polimerização radicalar convencional. A etapa de iniciação consiste na cisão homolítica do composto iniciador (I), geralmente do tipo peróxido<sup>53</sup> ou azo<sup>54,55</sup>, dando origem a dois equivalentes de ( $I^\bullet$ ), os quais reagem com moléculas do monômero para formar o radical propagante do tipo ( $P_n^\bullet$ ). Nos estágios iniciais da polimerização, a adição de um radical ( $P_n^\bullet$ ) ao composto tiocarboníltio (**4**), seguido pela fragmentação do radical intermediário (**5**), dá origem a um composto polimérico tiocarboníltio (**6**) e um novo radical ( $R^\bullet$ ), o qual – na etapa de re-iniciação – reage com o monômero formando um novo radical propagante ( $P_m^\bullet$ ). O equilíbrio rápido entre os radicais propagantes ativos ( $P_n^\bullet$  e  $P_m^\bullet$ ) e os compostos poliméricos tiocarboníltio dormentes (**6**) proporciona probabilidade de crescimento igual a todas as cadeias, o que possibilita a produção de polímeros com baixa dispersidade. Quando a polimerização é completa (ou parada) a maioria das cadeias mantém o grupo final tiocarboníltio e podem ser isoladas como materiais estáveis.<sup>47</sup>

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.<sup>56</sup> A escolha do iniciador é um fator importante na obtenção de controle sobre a polimerização RAFT. A concentração do agente RAFT deve ser elevada, em relação ao iniciador utilizado, de modo a manter uma baixa concentração de radicais. A escolha do iniciador 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.<sup>46,47,49,56</sup>

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. Embora os mecanismos de iniciação sejam diferentes, devido à concentração do CTA ser sempre muito maior do que a concentração do iniciador, bem como, a conversão dos iniciadores em radicais iniciadores produzidos por termólise ou fotólise não serem 100%, as cadeias de polímeros formadas 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 dependente 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.<sup>49,56</sup>

Na etapa de propagação da polimerização radicalar ocorre uma sequência de adições radicalares à dupla ligação carbono-carbono. Após a reação do iniciador da polimerização com o monômero, ativando-o na forma de radicais ( $P_n^\bullet$ ), 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. Desta forma, um radical de propagação deve, idealmente, 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 elevada massa molar.<sup>48,49,56</sup>

A etapa de terminação consiste na erradicação dos sítios ativos, o que gera macromoléculas “terminadas” ou inertes, resultando no interrompimento do crescimento das cadeias.<sup>48,49,57</sup> Além da reação entre os macro-radicaís de cadeias crescentes, mostrados no mecanismo da Figura 18 e no esquema da Figura 19, a terminação pode ocorrer por mais dois processos distintos, conforme segue:

Auto-reação entre radicais de propagação: o mais importante mecanismo de decaimento de espécies propagantes em polimerização radicalar é a reação radical-radical, por combinação – acoplamento entre dois centros ativos – e/ou desproporcionamento – transferência nuclear entre cadeias ativas, conforme mostrado na Figura 19. Antes da reação química ocorrer os centros de radicais das espécies propagantes devem atingir uma aproximação ideal, motivo pelo qual a auto-reação de radicais propagantes é tida como um processo controlado por difusão. Por esta razão não existe uma constante de velocidade única para terminação em polimerização radicalar. A constante de velocidade média geralmente estimada trata-se de um valor composto que depende da natureza do meio e do tamanho da cadeia das duas espécies propagantes.<sup>57</sup>

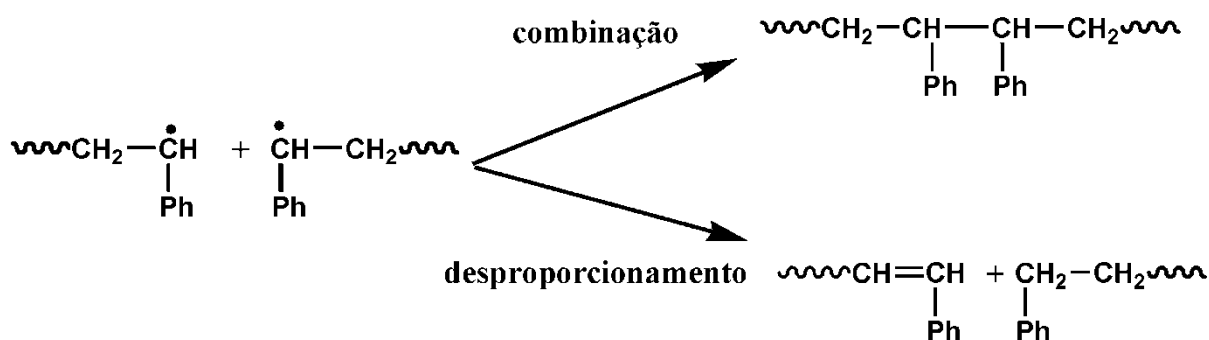


Figura 19 - Terminação pela auto-reação entre radicais de propagação. Figura adaptada de Moad, G.<sup>57</sup>



O mecanismo de combinação envolve o acoplamento de dois radicais. A cadeia de polímero resultante terá massa molar equivalente à soma das duas espécies reagentes. Se todas as cadeias são formadas de radicais derivados do iniciador, então o produto da combinação terá duas terminações derivadas do iniciador. Por outro lado, o desproporcionamento envolve a transferência de um hidrogênio  $\beta$  de um radical propagante para outro. Isso resulta na formação de duas moléculas do polímero. Ambas as cadeias terão uma terminação derivada do iniciador. Uma cadeia terá uma insaturação e a outra uma saturação nas suas terminações.

Terminação com radical primário (Figura 20): a reação de um radical de propagação com um iniciador-derivado ou um radical derivado de um agente de transferência.<sup>57</sup> Os radicais primários podem também interagir com outros radicais presentes no sistema. Quando a interação for com um radical de propagação, o processo é conhecido como terminação com radical primário.

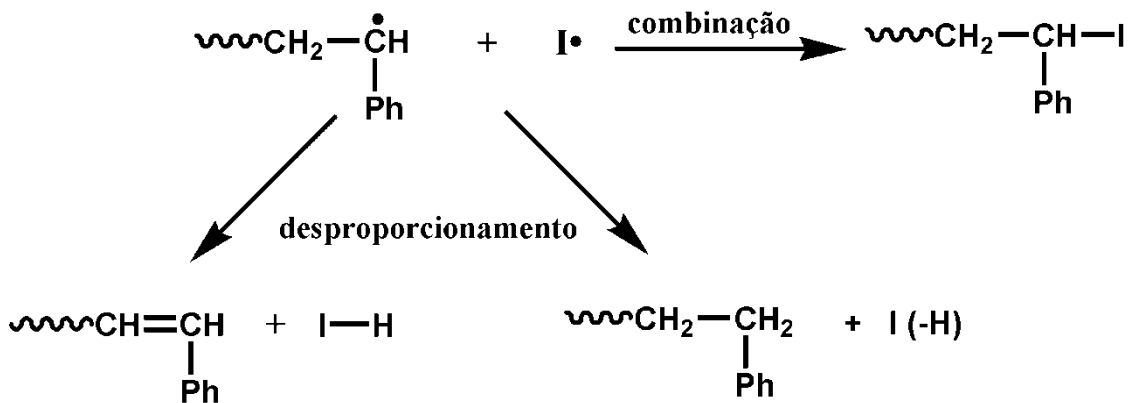


Figura 20 - Processo de terminação de uma polimerização radicalar através da reação entre um radical de propagação e um radical primário. Figura adaptada de Moad, G.<sup>57</sup>

Terminação com radical primário deve envolver combinação ou desproporcionamento com o radical propagante. A significância deste processo é altamente dependente da estrutura do radical. Muitas vezes, assume-se que radicais pequenos dão origem principalmente a terminações por combinação, embora faltem evidências disso. Embora a velocidade de terminação seja determinada pela velocidade de difusão das cadeias, a composição do final da cadeia e a razão entre combinação e desproporcionamento não são. Portanto, a definição quantitativa destes processos torna-se bastante difícil, até mesmo para estudos de simulação. Se a taxa de adição ao monômero é baixa, então a terminação com radical primário deve

apresentar grande relevância. Isso vale também para os casos em que taxas de iniciação muito altas, ou concentrações dos monômeros muito baixas, são aplicadas.<sup>57</sup>

Inibição (Figura 21): reação de um radical de propagação com outras espécies formando uma cadeia polimérica "morta". Como exemplos de inibidores tem-se os radicais estáveis como nitróxidos e oxigênio, e espécies não radicalares que reagem para formar radicais estáveis como fenóis, quinonas e nitrocompostos.<sup>57</sup>

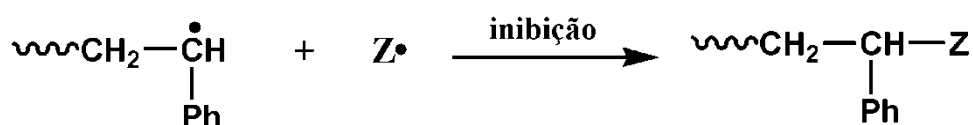


Figura 21 - Processo de terminação por inibição. Figura adaptada de Moad, G.<sup>57</sup>

Com base no mecanismo mostrado na Figura 18 pode-se notar que os radicais não são formados nem destruídos pelas etapas da RAFT. Assim, a polimerização não ocorrerá sem um fornecimento externo de radicais por um iniciador. Portanto, como reações de transferência de cadeia ideais, o equilíbrio da RAFT não deve apresentar influências diretas na taxa (velocidade) de polimerização, além daquelas causadas pela redução na massa molar e redução da distribuição da massa molar. Deve-se que a terminação radical-radical não é diretamente suprimida pela RAFT.<sup>52</sup>

Na transferência de cadeia por adição-fragmentação, a constante de velocidade para transferência de cadeia ( $k_{tr}$ ) é definida em termos da constante de adição ( $k_{add}$ ) ao agente de transferência e um coeficiente de partição ( $\phi$ ), conforme segue:

$$k_{tr} = k_{add} \frac{k_{\beta}}{k_{-add} + k_{\beta}} = k_{add} \phi \quad (1)$$

logo,

$$\phi = \frac{k_{\beta}}{k_{-add} + k_{\beta}} \quad (2)$$

O coeficiente de partição ( $\phi$ ) indica a preferência dos radicais intermediários **5** (ou **7**) em fragmentar aos produtos ou retornar aos materiais de partida. Para um eficiente agente

RAFT (**4**), **R** deve ser um bom grupo abandonador homolítico, com respeito ao radical propagante – isto é,  $\phi$  deve ser  $>0,5$ .<sup>52</sup>

Uma transferência eficiente requer que o radical intermediário formado pela adição fragmente facilmente (cisão- $\beta$ ). A força motriz para a fragmentação do radical intermediário é fornecida pela clivagem de uma ligação fraca **A–R**. Se tanto adição quanto fragmentação forem rápidas e irreversíveis, com respeito a propagação, a cinética de polimerização deverá diferir um pouco daquelas vistas em polimerizações com transferências de cadeias convencional. Se a taxa global de fragmentação (cisão- $\beta$ ) é lenta, relativamente à propagação, então a retardação é um resultado provável. Se a fragmentação é lenta, o aduto (**5**) também tem um maior potencial para sofrer reações secundárias, tais como, terminação radical-radical.<sup>46,52</sup>

### 2.2.2 Agente RAFT – estrutura e propriedades.

Como na polimerização RAFT o agente CTA exerce papel fundamental no controle da reação, e este processo de obtenção de polímeros de forma controlada pode ser aplicado a uma vasta gama de monômeros, a presunção de que o sucesso da RAFT está diretamente ligado à escolha do CTA ideal é inevitável. Vários resultados indesejados, a exemplo de controle limitado da reação (DP(teo) bastante afastado do DP(alvo) e alto índice de dispersidade) e retardação são exemplos clássicos de uma escolha equivocada do agente CTA e/ou das condições reacionais, com respeito ao monômero utilizado,<sup>58</sup> já que a efetividade do CTA é diretamente dependente das propriedades químicas deste. As propriedades do agente RAFT podem ser moldadas em função da arquitetura do mesmo, através das propriedades do grupo abandonador radicalar (**R**) e do grupo ativante (**Z**), os quais podem ser escolhidos estrategicamente para ativar ou desativar a dupla ligação tiocarbonílica do CTA (**1**), modificando a estabilidade dos radicais intermediários (**5**) e (**7**).<sup>46,52,58,59</sup>

Para melhor dinâmica e clareza, na Figura 22 são mostradas algumas das principais estruturas genéricas das espécies de CTAs utilizados em polimerizações RAFT. Os agentes CTAs são compostos do tipo tiocarbonil, podendo ser classificados da seguintes forma: ditioéster (**A**), xantatos (**B**), ditiocarbamatos (**C**) e tritiocarbonatos (**D**).<sup>47,48,52</sup>

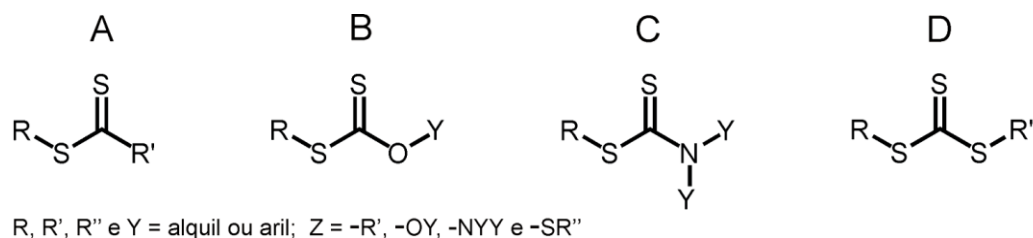


Figura 22 - Estruturas genéricas de agentes CTAs tiocarboníltio mais comuns. Figura adaptada de Lowe, A. B.<sup>60</sup>

Os ditioésteres (**A**) e tritiocarbonatos (**D**) são considerados os CTAs mais reativos, os quais têm carbono ou enxofre adjacente ao grupo tiocarbonil e, como regra geral, são os mais suscetíveis à adição radicalar (possuem 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**). Toda via, sabe-se que ditiocarbamatos nos quais **Y** é uma espécie alquila simples, como grupos etil, bem como, os xantatos não atuam de forma eficaz como agentes RAFT em polimerizações envolvendo monômeros "comuns" como estireno, metacrilatos e metacrilamidas, embora eles atuem para substratos monoméricos não conjugados como vinil acetato. Esta baixa eficiência pode ser explicada em função da existência de uma estrutura canônica zwitteriônica, resultado da deslocalização do par de elétrons livre do nitrogênio (para os ditiocarbamatos) ou do oxigênio (nos xantatos) adjacentes ao carbono do grupo tiocarbonil, contribuindo assim para o respectivo híbrido de ressonância. Com isso, a espécie C=S tem seu caráter de dupla ligação reduzido, estabilizando o radical (**5**) e, como consequência, tornando a dupla ligação menos suscetível à adição radicalar.<sup>47,48,61</sup> Maiores detalhes sobre estas propriedades serão melhor discutidos adiante na sessão que trata exclusivamente das propriedades do grupo **Z**.

As características estruturais desses agentes RAFT, como já mencionado, são governadas pelos grupos **Z** e **R**. O grupo **Z** controla a reatividade "in bulk" dos agentes RAFT e tem duas funções fundamentais: i) determina a reatividade geral da ligação C=S para as adições radicalares; e ii) é o principal fator de influencia que afeta o tempo de vida do radical intermediário resultante da adição de uma espécie radicalar na ligação C=S.<sup>52</sup> Já o grupo **R**, 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 requisitos fundamentais para o grupo **R**: i), ele deve ser um bom grupo abandonador na forma de radical livre; e ii) 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).<sup>48,60</sup>

De um ponto de vista geral, os CTAs que contém um grupo **Z** ligeiramente ativante são usados para a polimerização de monômeros que correspondem aos radicais propagantes mais reativos, conforme mostra a Figura 23.

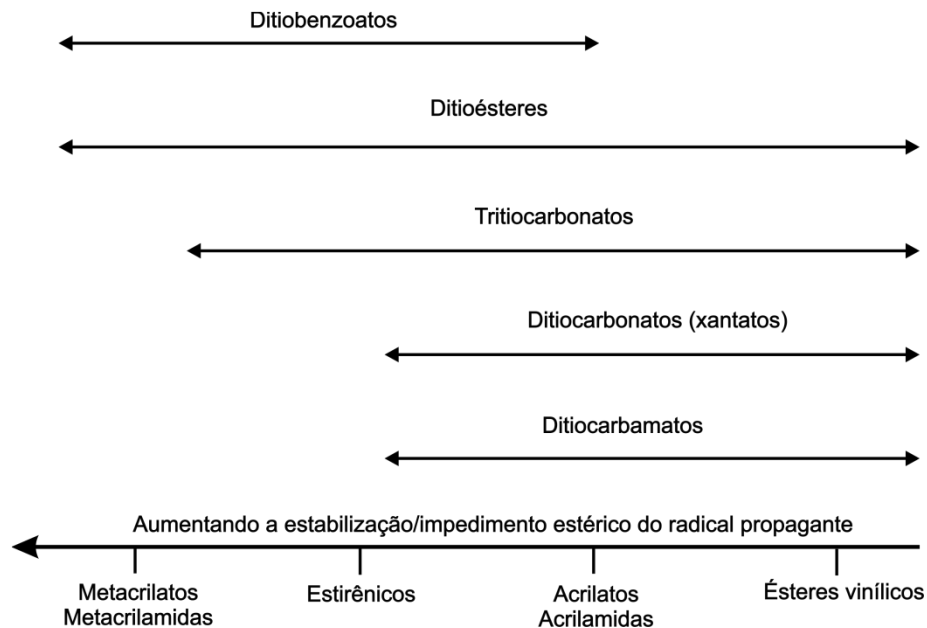


Figura 23 - Diagrama representando a influência do grupo **Z** em função do tipo de monômero utilizado na polimerização. Figura adaptada de Favier, A.<sup>48</sup>

### 2.2.3 A influência do grupo **Z**

As principais características que um grupo **Z** idealmente deve apresentar é a ativação da ligação C=S e estabilização do radical intermediário formado.<sup>62</sup> Assim, o grupo **Z** altera tanto a velocidade de adição do radical propagante ( $P_n^\bullet$  ou  $P_m^\bullet$ ) ao grupo tiocarbonilto de **4** e **6**, e a velocidade de fragmentação dos radicais intermediários **5** e **7**. Em função disso, a constante de velocidade  $k_{add}$  pode ser “ajustada” em torno de 5 ordens de magnitude, através da manipulação de **Z**.<sup>52</sup>

O CTAs que contém um par de elétrons livre no nitrogênio ou oxigênio adjacente ao grupo tiocarbonil, tais como *O*-alquil xantatos, *N,N*-dialquilditiocarbamatos e *N*-alquil-*N*-arilditiocarbamatos possuem reatividade drasticamente menor para adição do radical, comparado aos demais composto da classe. Como já destacado, isso pode ser entendido em função das formas canônicas zwitteriônicas **9** e **11**, conforme Figura 24.

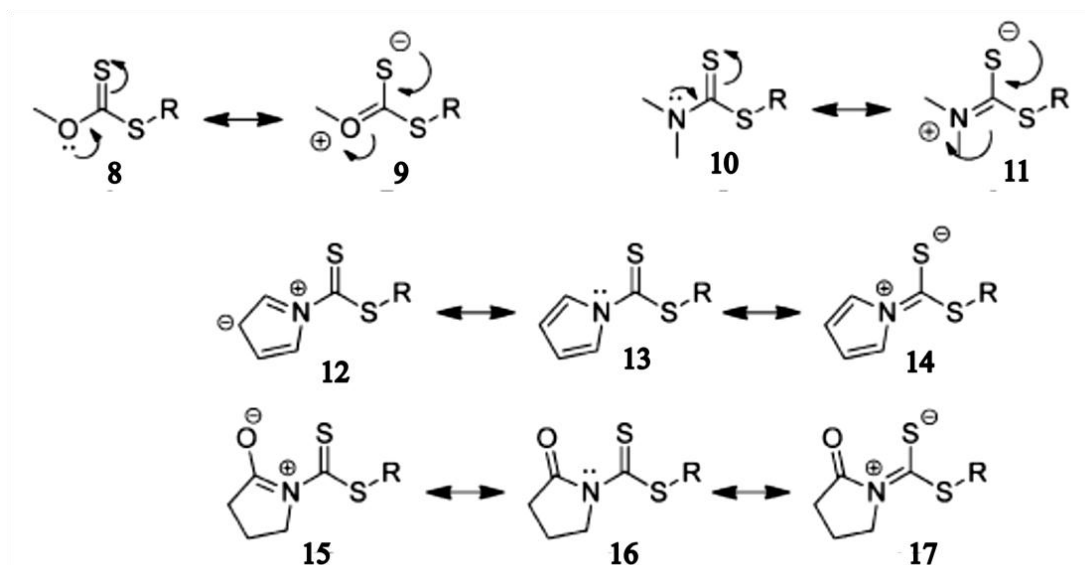


Figura 24 - Formas canônicas zwitteriônicas de agentes CTAs do tipo carbamatos e xantatos. Figura adaptada de Keddie, D. J.<sup>52</sup>

As interações entre o par de elétrons livre e a dupla ligação C=S reduz o caráter de dupla ligação do grupo tiocarboníltio e estabiliza o agente RAFT **4**, relativamente ao aduto radical RAFT **5**.<sup>52,61,63</sup> No entanto, este fenômeno pode ser minimizado quando o par de elétrons dos átomos de oxigênio ou nitrogênio está sob influência de uma insaturação ou de um substituinte retirador de elétrons.<sup>48,64</sup> Ditiocarbamatos onde o par de elétrons livre do nitrogênio não está tão disponível porquê é parte de um sistema de anel aromático (tal como um pirrolo em **13**) ou onde um carbonil (como em **16**) está na posição  $\alpha$  ao par de elétrons livre do nitrogênio, têm reatividades similares àquelas dos ditioésteres e tritiocarbonatos. Nestes casos, a importância das formas canônicas, tais como **12** e **15**, efetivamente reduz a contribuição de **14** e **17** respectivamente. A efetividade de xantatos é similarmente sensível à natureza de substituintes no oxigênio.<sup>63</sup>

Na literatura<sup>48,52,63</sup> se encontra uma divisão/classificação de monômeros em função das suas propriedades reacionais. Os monômeros “mais ativados” (MAMs, do inglês: “*more activated*” *monomers*) são aqueles onde a dupla ligação é conjugada a um anel aromático (ex.: estireno (St), vinilpiridina), a um grupo carbonil (ex.: metacrilato de metila (MMA), acrilato de metila (MA), acrilamida (AM), ou a uma nitrila (ex.: acrilonitrila(AN)). Os monômeros “menos ativados” (LAMs, do inglês: “*less activated*” *monomers*) são aqueles que a dupla ligação é adjacente a um carbono saturado (ex.: cloreto dialildimetilamônio), a um par de elétrons livre de um oxigênio ou nitrogênio (ex.: vinil acetato (VAc) ou N-vinilpirrolidona (NVP)) ou ao heteroátomo de um anel heterocromático (ex.: N-vinilcarbazol (NVC)).

Radicais propagantes com uma unidade MAM terminal são menos reativos na adição do radical (menor  $k_p$ , menor  $k_{add}$ ) e, portanto, um agente RAFT mais reativo faz-se necessário para o bom controle da polimerização. Retardação unicamente devido à baixa fragmentação é pouco provável, visto que os radicais propagantes poli(MAMs) são relativamente bons grupos abandonadores homolíticos. Todavia, os agentes RAFT mais ativos, a exemplo dos ditioésteres, tritiocarbonatos e ditiocarbamatos aromáticos permitem a preparação de polímeros de MAMs com bom controle e baixa dispersidade, enquanto que *N*-alquil-*N*-arilditiocarbamatos e *O*-alquilxantatos apresentam tipicamente constantes de transferências mais baixas e um precário controle da reação.<sup>52</sup>

Os radicais propagantes com uma unidade terminal LAM são altamente reativos na adição radicalar (maior  $k_p$  e maior  $k_{add}$ ). Por consequência, adição de CTAs menos ativos, tais como *N*-alquil-*N*-arilditiocarbamatos e *O*-alquilxantatos é suficiente para estes agentes ter alta constante de transferência em uma polimerização de LAMs. Assim, quando agentes RAFT mais ativos (como ditioésteres, por exemplo) são usados em uma polimerização LAM, a fragmentação é lenta e inibição ou retardação são prováveis.<sup>52</sup>

Conhecendo estes pormenores da relação entre grupo **Z** de um agente RAFT e o monômero a ser polimerizado, algumas diretrizes gerais, como mostrado na Figura 25, podem ser estabelecidas para o sucesso de uma polimerização. Independentemente da classe do agente RAFT, a constante de transferência é geralmente aumentada pela presença de grupos retiradores de elétrons em **Z** e pela capacidade de **Z** estabilizar um centro radical adjacente.<sup>64,65</sup> No entanto, a probabilidade de eventos antagônicos, como reações secundárias, podem ser aumentada por estes mesmo fatores.<sup>52</sup>

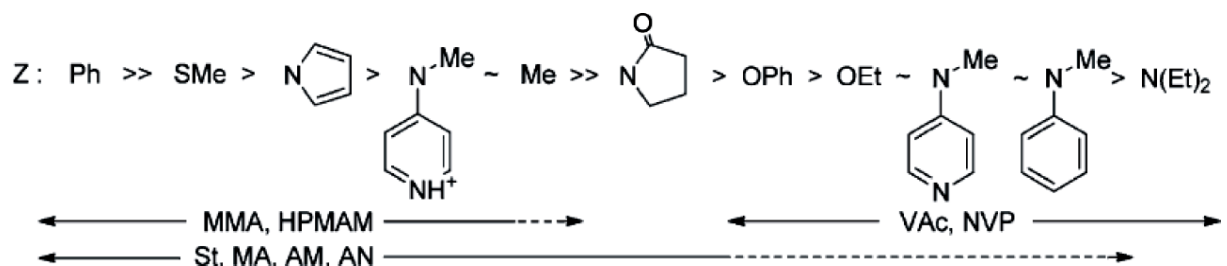


Figura 25 - Orientações para a seleção do grupo **Z** de agentes RAFT ( $ZC(=S)SR$ ) para diferentes polimerizações. As taxas de adição diminuem e as taxas de transferência aumentam da esquerda para a direita. A linha pontilhada indica controle parcial (ou seja, controle da massa molar, mas pouco controle sobre dispersidade ou considerável retardação no caso de VAc, NVC, ou NVP). Figura adaptada de Keddie, D. J.<sup>52</sup>

O segundo, mas não menos importante, papel de **Z** é determinar a estabilidade dos radicais intermediários **5** e **7**. Quando **Z** é aril, o intermediário é estabilizado, e a taxa de fragmentação do radical intermediário é menor do que quando o átomo ligado a **Z** é um carbono  $sp^3$ , oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Existem atualmente algumas controvérsias não resolvidas quanto ao fato das taxas de fragmentação para os ditiobenzoatos serem suficientemente lentas para causar retardação diretamente, ou se a taxa de fragmentação é simplesmente reduzida na medida em que as reações secundárias, como a combinação ou desproporcionamento, envolvendo **5** e **7** são mais prováveis. 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 massa molar) e com monômeros de propagação rápida (exemplo, acrilatos e vinil ésteres).<sup>52</sup>

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 ( $Z = PhSO_2$ ) reage diretamente com monômeros metacrilatos (BA, MA, *t*BA e MMA) sob condições de polimerização com consumo do grupo tiocarbonil e com pequeno controle sobre a polimerização.<sup>66</sup> Somente quando acrilato de isobornil foi utilizado que um bom controle foi obtido, pois as reações secundárias com o monômero foram suprimidas pelo substituinte éster volumoso.<sup>52</sup>

Processos de extensão de cadeia podem ser complicados quando da utilização de monômeros das diferentes classes – MAM ou LAM, já que os CTAs terão grupo **Z** mais apropriado para um ou outro monômero. Contudo, novos agentes CTAs que respondem a estímulos estão sendo desenvolvidos e têm se mostrado eficientes na síntese de copolímeros com monômeros distintos, a exemplo do que relataram Thang e colaboradores<sup>67</sup> no trabalho em que se obteve um copolímero do tipo poli(MAM)-*bloco*-poli(LAM) usando-se um CTA responsivo ao pH, conforme mostrado na Figura 26.



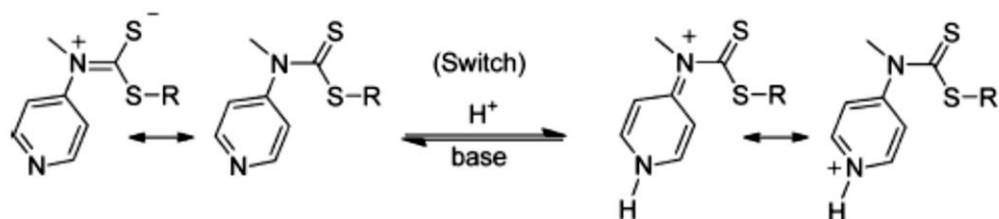


Figura 26 - Representação do equilíbrio ácido-base como propriedade de resposta de um composto CTA do tipo ditiocarbamato. Figura adaptada de Benaglia, M.<sup>67</sup>

Com essa metodologia (Figura 27) os autores foram capazes de sintetizar o copolímero poli(metilmetacrilato)-*bloco*-poli(vinilacetato). O CTA *N*-(4-piridinil)-*N*-metilditiocarbamato é eficiente com LAMs, porém na presença de um ácido forte a sua forma protonada apresenta um excelente controle em polimerizações MAMs.<sup>67</sup>

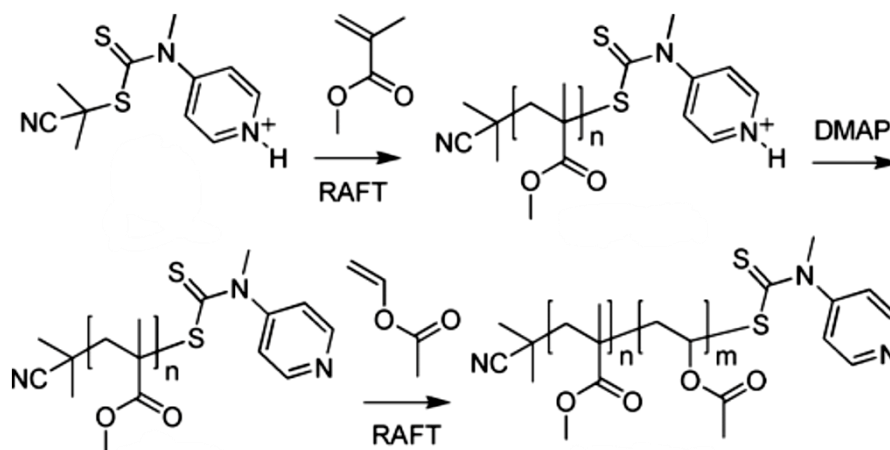


Figura 27 - Esquema de síntese em duas etapas de um copolímero dibloco do tipo poli(MAM)-*b*-poli(LAM), usando-se um agente CTA com propriedade de resposta a variação do pH. Figura adaptada de Benaglia, M.<sup>67</sup>

Assim, na primeira etapa o agente RAFT protonado mediante adição de ácido p-tolueno sulfônico foi usado para controlar a polimerização de MMA, formando PMMA. Este agente macro-RAFT foi então neutralizado *in situ* pela adição estequiométrica de *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) e a extensão de cadeia do PMMA através da polimerização do VAc, deu origem ao copolímero PMMA-*b*-PVAc desejado.<sup>59,67</sup>

Como se pode observar, o universo das reações de polimerização RAFT é extremamente vasto, com um elevado número de parâmetros manipuláveis, o que permite a aplicação deste processo na síntese de polímeros das mais variadas naturezas. Por sua vez, o grupo **Z**, portanto, estrategicamente deve ser pensado principalmente em função de fatores

como a natureza do grupo **R** do respectivo CTA (o que será discutido a seguir), o tipo do monômero a ser polimerizado e o produto final desejado.

#### 2.2.4 A influência do grupo **R**

O grupo **R** influencia principalmente a seletividade da reação de fragmentação e a etapa de re-iniciação.<sup>48</sup> Como consequência, a natureza do grupo **R** determina o coeficiente de partição ( $\phi$ ).<sup>52</sup> Para o sucesso de uma reação RAFT o grupo **R** deve enfraquecer a ligação S–R tanto quanto possível. Acima de tudo, **R** deve ser um grupo abandonador melhor que o radical propagante, considerando o equilíbrio da reação de adição-fragmentação reversível da etapa de transferência de cadeia.<sup>48</sup> Vale dizer que o agente RAFT (**4**, ZC(=S)SR) deve ser um bom grupo abandonador homolítico com respeito a ( $P_n^\bullet$ ), de tal sorte que o intermediário **5**, formado pela adição de  $P_n^\bullet$  a **4**, fragmente e particione rapidamente em direção de **6** e ( $R^\bullet$ ).<sup>48,52</sup> O radical ( $R^\bullet$ ), por sua vez, deve ser hábil para reiniciar eficientemente a polimerização, caso contrário, é possível que ocorra retardação. Evidências experimentais de que a constante de transferência ( $k_t$ ) e o valor do coeficiente de partição ( $\phi$ ) 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.

Para se obter uma etapa de iniciação rápida e quantitativa, o equilíbrio na etapa de transferência de cadeia deve ser deslocado em favor do fragmento radicalar **R**. Entretanto, **R** não deve ser tão estabilizado para permitir uma rápida e eficiente iniciação de novas cadeias. Em geral, quanto melhor o grupo abandonador **R** mais lenta será a velocidade de re-iniciação. Embora os radicais **R** sejam hábeis para se adicionar rapidamente a unidades de monômero, eles podem se adicionar preferencialmente ao CTA em vez da unidade monomérica,<sup>68</sup> contribuindo, assim, para o fenômeno de retardação, e provavelmente um período de indução pode ser verificado.<sup>69</sup> Para evitar tais problemas, **R** propagantes rápidos devem ser preferidos e CTAs com grupos **R** que imitam as características eletrônicas e estruturais do radical propagante devem ser projetados.<sup>48,70</sup>

Efeitos polares também têm um papel importante, uma vez que grupos retiradores de elétrons no **R** diminuem as taxas de adição ao grupo tiocarbonil e aumentam as taxas de fragmentação. A constante de transferência relativamente alta do agente RAFT cianoalquil em relação ao agente RAFT benzílico similar é atribuída a influencia de fatores polares.<sup>52</sup> 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, embora a habilidade de reiniciação eficiente do grupo de saída radicalar seja também um requisito primário para um processo RAFT eficiente.

### 2.3 COPOLÍMEROS EM BLOCO

Copolímeros lineares em bloco têm exercido uma influência essencial nos avanços da ciência e engenharia de materiais.<sup>71-73</sup> O grande potencial de tais sistemas vem do fato que uma ligação covalente entre diferentes cadeias poliméricas incompatíveis em uma mistura, suprime a sua tendência a sofrer separação de macrofase.<sup>1,72</sup> Como resultado, eles apresentam significativamente diferentes comportamentos nos estados ordenados e desordenados,<sup>74</sup> que pode ser em última análise controlado por design macromolecular.<sup>1,3</sup>

A síntese de copolímeros em bloco tem um forte foco na arquitetura de diblocos e triblocos, na qual vários caminhos podem ser tomados, muitas vezes combinando técnicas de polimerização mecanisticamente distintas.<sup>75,76</sup> Com o conhecimento atual em síntese macromolecular permitindo a combinação de diferentes estratégias, a diversidade em termos de características de copolímeros dibloco, ou até mesmo tribloco, parece ser limitada somente pela criatividade inovadora de químicos de polímeros. Nesse sentido, a RAFT tem sido altamente considerada como uma versátil e poderosa ferramenta para a construção da próxima geração de arquiteturas macromoleculares complexas.<sup>58,75,77-79</sup> Na maioria dos casos, no entanto, o produto final é obtido depois de sucessivas etapas de reações e purificações.<sup>3</sup>

A exemplo disso, tem-se a síntese do copolímero dibloco PS-*b*-PCL obtido ou por reações aniônicas sequenciais ou pela combinação, também sequencial, da ROP da ( $\epsilon$ -CL) e da ATRP (do inglês – *atom transfer radical polymerization*) do estireno.<sup>80</sup> A primeira alternativa (rota aniônica)<sup>81</sup> tem como vantagem um alto grau de conversão, geralmente próximo de 100%, e a obtenção de polímeros com baixa distribuição de massa molar,<sup>82</sup> porém, exige altíssima pureza dos reagentes, emprego de iniciadores organometálicos (geralmente organolítios),<sup>83,84</sup> além de adequadas técnicas de Schlenk, sob ultra vácuo, o que geralmente exige até mesmo habilidades em hialotecnia para montagem do aparato necessário. A alternativa envolvendo a ROP e ATRP resultará em três etapas: i) ROP da ( $\epsilon$ -CL); ii) transformação da PCL em um macroiniciador do tipo PCL-Br; e iii) ATRP do St usando o PCL-Br como macroiniciador.<sup>80,85</sup>

As muitas aplicações destes polímeros avançados em diversos campos têm criado uma forte demanda de acesso fácil a eles. Consequentemente, caminhos elegantes de preparação

destes copolímeros em bloco em um processo “*one-step*” são relevantes não somente para o aumento da popularidade de tais sistemas em outras áreas, mas também para acelerar a sua produção industrial.

Estudos pioneiros realizados pelos grupos de pesquisa de Howdle e colaboradores<sup>86</sup> e Le Hellaye e colaboradores<sup>87</sup> indicam que as polimerizações RAFT e ROP de ésteres alifáticos cíclicos podem ocorrer simultaneamente sem significantes mudanças nas características da reação de cada processo. No caso de copolímeros em bloco, Howdle e colaboradores<sup>86</sup> mostraram que simultaneamente RAFT de estireno e ROP de  $\epsilon$ -caprolactona ( $\epsilon$ -CL) catalisada por enzimas em  $scCO_2$  resulta em copolímeros em bloco com um bloco bem definido de poliestireno (PS) e um segmento de policaprolactona (PCL) com distribuição de massa molar relativamente alta. Li e colaboradores<sup>88</sup> desenvolveram um método sintético simultâneo consistindo de RAFT e ROP, de estireno e lactídeo respectivamente, para preparar um macromonômero dibloco que foi subsequentemente usado em uma reação *ring-opening metathesis polymerization* (ROMP) “grafting through” para produzir copolímeros do tipo escova dupla (*do inglês: double-brush*). Recentemente, Kang e colaboradores reportaram a síntese *one-pot* de copolímeros poli(metacrilato de alquila)-bloco-poliéster<sup>89</sup> e poli(vinilpirrolidona)-bloco-poliéster.<sup>90</sup>

Estas estratégias simples foram facilitadas por moléculas hidróxi funcional que atuam concomitantemente como um agente de transferência de cadeia (CTA) para RAFT e co-iniciador para ROP. No entanto, existe uma diferença fundamental entre os trabalhos de Howdle e colaboradores<sup>86</sup> para com os de Li e colaboradores<sup>88</sup> e de Kang e colaboradores<sup>89,90</sup> que ocorre através de mecanismo de adição-fragmentação; no primeiro caso, o CTA foi 2-(benzilsulfaniltiocarbonilsulfanil)etanol, deste ponto em diante resumido como BSTSE, (mostrado na Figura 28), no qual a função álcool é parte do grupo de ativação **Z**, enquanto que o grupo abandonador **R** na forma de radical livre não é envolvido na ROP. Como consequência, os segmentos de um copolímero dibloco AB serão covalentemente ligados por um grupo tritocarbonato situado entre A e B. Alternativamente, nos métodos sintéticos de Li e Kang o co-iniciador ROP está ligado ao grupo abandonador **R**, deixando assim a maior quantidade de CTA no fim da cadeia do bloco RAFT. Além disso, se a decomposição do iniciador radicalar para o mecanismo RAFT não gerar radicais primários  $I^\bullet$  com grupos hidroxil e tais radicais não se adicionarem preferencialmente direto ao CTA,<sup>91</sup> então uma fração das cadeias RAFT, definida pela estequiometria da reação, irá provavelmente existir no meio como um homopolímero, por que somente cadeias derivadas de reiniciação por fragmentos de radicais  $R^\bullet$  hidróxi funcionalizados do CTA irá participar e agir como co-

iniciador no mecanismo ROP. Isso é uma consequência do fato que o número de cadeias de polímero corresponde à soma de radicais primários  $I^\bullet$  e fragmentos de radicais  $R^\bullet$ .<sup>46,48</sup>

A escolha do método a ser aplicado é obviamente dependente da proposta de síntese, mas isso pode ter várias implicações em relação às propriedades finais do material, tanto quando um homopolímero está presente no meio, ou quando reações futuras devem ser realizadas no copolímero dibloco resultante. Por exemplo, uma vantagem de colocar o grupo principal CTA entre os blocos A e B é que o copolímero dibloco pode ter a cadeia estendida através de uma nova polimerização RAFT de outro monômero para produzir um novo bloco que será localizado entre A e B, oferecendo assim, por exemplo, uma fácil estratégia de reticulação para conferir estabilidade química a nanoestruturas auto-organizadas, como demonstrado por Stenzel e colaboradores.<sup>92</sup> Uma desvantagem da localização do funcionalidade álcool no grupo **Z** é que qualquer processo que cliva a ligação do tritiocarbonato irá também clivar o copolímero.

### 2.3.1 Copolímeros Enxertados

Copolímeros enxertados pertencem à classe geral de copolímeros segmentados e, geralmente, são constituídos da cadeia principal e dos enxertos pendentes ao longo da cadeia, de composição diferente. Macromoléculas deste tipo são frequentemente obtidas pelos métodos de *grafting from*, *grafting through* e *grafting onto*. O método *grafting from* consiste, primeiramente, na formação da macromolécula, com funcionalidades de iniciação distribuídas ao longo da cadeia principal. Sequencialmente os enxertos são obtidos a partir da reação do segundo monômero com os grupos funcionais pendentes. O método *grafting through* consiste da polimerização de um macromonômero. Primeiramente obtém-se as macromoléculas com uma função terminal polimerizável, que formarão os enxertos, e posteriormente a cadeia principal é formada pela polimerização do macromonômero. Já a estratégia *grafting onto* é baseada na ligação de cadeias laterais por reação de acoplamento a uma cadeia principal linear. Estas reações requerem que as macromoléculas obtidas individualmente, que formarão as cadeias laterais, sejam funcionalizadas, ou seja, telequéticas, para acoplarem-se à cadeia principal, a qual também é obtida separadamente e deve contar com grupos funcionais pendentes.<sup>93,94</sup>

Copolímeros do tipo poli(metacrilato de 2-hidroxietila) com enxertos de policaprolactona P(HEMA-*g*-PCL) apresentam propriedades bastante interessantes,

principalmente com vistas à bioaplicações. Relatos da literatura apontam que estas macromoléculas podem ser facilmente obtidas por metodologia *grafting from*,<sup>95-97</sup> *grafting through*<sup>98</sup>, ou até mesmo por reações envolvendo os dois métodos simultâneos.<sup>87,99</sup>

Copolímeros em bloco anfifílicos com um dos blocos contendo enxertos de PCL têm recebido bastante atenção nos últimos anos, devido às suas distintas propriedades, principalmente em solução. É o caso dos copolímeros PEO<sub>113</sub>-*b*-P(HEMA-*g*-PCL) relatados por Zang e colaboradores,<sup>95</sup> em que as micelas formadas por estas macromoléculas mostraram um aumento de 27% na capacidade de carregamento do agente anticancerígeno Doxorubicin (DOX), comparado a um copolímero em bloco PEO-*b*-PCL com a mesma fração de PCL. Além do mais, o estudo de liberação do princípio ativo, internalizado no núcleo das micelas, revelou que a liberação de DOX foi mais rápida para os copolímeros enxertados. Os autores atribuem este resultado à presença dos enxertos curtos e amorfos de PCL no núcleo das partículas, que permite a difusão mais rápida da droga.<sup>95</sup>

### 2.3.2 Copolímeros responsivos a estímulos

Macromoléculas sintéticas que sofrem rápida mudança de conformação em resposta a estímulos externos como pH, temperatura, força iônica ou irradiação, tornaram-se nos últimos anos muito atrativas à ciência de materiais aplicados.<sup>3,100</sup> Copolímeros em bloco termoresponsivos que apresentam uma temperatura crítica inferior de solução (do inglês – *lower critical solution temperature*, LCST) em meio aquoso, são materiais muito promissores para bioaplicações,<sup>101</sup> tais como bioadesão controlada,<sup>102,103</sup> modificação de superfície,<sup>104</sup> entrega de droga induzida por hipertermia<sup>105</sup> e engenharia de tecidos.<sup>106</sup> Os polímeros com estas propriedades são solúveis em água abaixo da LCST,<sup>107</sup> mas precipitam em temperaturas acima dela.<sup>108</sup> Sendo assim, a temperatura pode ser usada como um simples estímulo externo para controlar a hidrofiliabilidade e organização estrutural destas macromoléculas.<sup>109</sup>

Outra propriedade de resposta buscada nos sistemas auto-organizados em solução, os conhecidos como materiais inteligentes, projetados, na sua grande maioria, para aplicações biomédicas, é frente a variações do pH do ambiente. Esta talvez seja a mais buscada das propriedades de resposta para estes materiais, baseada principalmente no efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR – do inglês: *enhanced permeability and retention*).<sup>110</sup>

Este efeito EPR é observado devido os vasos sanguíneos no tumor possuírem formas irregulares, dilatadas, com vazamento ou defeito, e as células endoteliais serem mal alinhadas ou desorganizadas, com fenestrações (fendas/espacos) grandes. Além disso, vasos tumorais têm um lúmen amplo, enquanto que tecidos tumorais têm drenagem linfática pobre. Estes defeitos anatômicos, juntamente com anormalidades funcionais, resultam em extenso vazamento de componentes do plasma sanguíneo, tais como macromoléculas, nanopartículas e partículas lipídicas, para o tecido tumoral.<sup>111-113</sup> O retorno venoso lento no tecido tumoral e a depuração linfática pobre significam que macromoléculas são retidas no tumor, enquanto o extravasamento nos interstícios do tumor continua. Esse fenômeno é conhecido como efeito EPR, o qual tem garantido o sucesso da vetorização e entrega seletiva de quimioterápicos para tratamentos de câncer.<sup>114</sup>

Pesquisadores têm aplicado uma variedade de estratégias para alcançar propriedades de resposta ao pH, em sistemas de transporte e entrega de drogas. Uma destas estratégias é o uso de polímeros que possuam grupos funcionais ionizáveis (aniônicos ou catiônicos), que aceitam ou doam prótons, levando a diferentes características físico-químicas em resposta a variações do pH.<sup>115</sup> Nanopartículas responsivas ao pH, baseadas em polímeros aniônicos, são formadas por polímeros que contêm grupos funcionais ácidos ionizáveis, como grupos carboxílicos e sulfônicos. Estas partículas sofrem transição hidrofóbico/hidrofílico em resposta à variações do pH do meio. O pH em que os grupos ácidos do polímero são protonados ou desprotonados, depende do valor do  $pK_a$  do polímero. Abaixo do  $pK_a$ , estes polímeros aniônicos estarão na forma desionizada (protonada) e terão natureza hidrofóbica. Por outro lado, quando o pH assume valores acima do  $pK_a$  os grupos ácidos são ionizados (desprotonados) e, então, o polímero passa a ser hidrofílico. Nanopartículas sensíveis ao pH têm sido preparadas com polímeros que apresentam um valor de  $pK_a$  na faixa de pH ácido, para aplicações sistema de transporte e entrega de drogas, administrados por via oral. Estes sistemas podem reter suas estruturas em ambiente ácido, como no estômago, liberando a droga encapsulada somente após a absorção no intestino delgado.<sup>114,116</sup>

Nanopartículas baseadas em polímeros catiônicos são formadas por polímeros que possuem grupos funcionais básicos, tais como, amins secundárias e terciárias, que sofrem ionização/protonamento e adquirem, assim, carga positiva quando o pH do ambiente é igual ou menor que seu  $pK_a$ . Estas nanopartículas se expandem em função da repulsão eletrostática entre os grupos carregados positivamente e, com isso, a droga carregada pode ser liberada para o meio. Aplicações biomédicas destas partículas são viáveis com polímeros catiônicos

em que a transição do pH é próxima ao pH fisiológico, isto é, o polímero deve ter um  $pK_a$  próximo a 7.<sup>114,117</sup>

### 2.3.3 Auto-organização de copolímeros em bloco anfífilos

Em um copolímero em bloco de arquitetura simples, um dibloco AB, a sequência de  $N_A$  monômeros são ligados covalentemente a uma sequência de  $N_B$  monômeros, com uma composição global  $f = N_A/N$ , onde  $N = N_A + N_B$ . Devido a uma entropia de mistura caracteristicamente pequena ( $\sim 1/N$ ) e uma entalpia de mistura positiva ( $\sim \chi_{AB}$ , o parâmetro de interação Flory-Huggins) a maioria dos pares de polímeros AB são imiscíveis e consequentemente termodinamicamente instáveis.<sup>118</sup> Em contraponto, copolímeros em bloco oferecem uma rota atrativa para superar este problema, em que a ligação covalente entre os blocos suprime a separação de fases. Ao invés disso, eles podem sofrer separação de microfases no estado sólido, ou o processo de automontagem em solução. Como resultado, cada bloco irá residir na sua própria fase, levando a formação de domínios ordenados, como um resultado das forças atrativas de curto alcance e repulsivas de longo alcance, co-existentes.<sup>118,119</sup>

As interações não covalentes fracas das unidades de monômeros ao longo de uma cadeia polimérica tendem a unir-se cooperativamente amplificando os efeitos supramoleculares. Esta tendência é amplamente explorada no caso de copolímeros em bloco, os quais frequentemente formam estruturas com microfases separadas como micelas e vesículas, com dimensões na escala de nanômetros.<sup>120</sup>

O comportamento de fases dos copolímeros dibloco é impulsionado pela imiscibilidade dos dois blocos. Em consequência disso, uma variedade de arquiteturas podem ser produzidas através da manipulação da relação entre volumes dos dois blocos e do grau de imiscibilidade entre eles. As estruturas produzidas desta forma consistem de esferas, cilindros e lamelas, em solução, o que, no estado sólido, pode formar arranjos 3D cúbicos, hexagonais e em camadas, respectivamente.<sup>121</sup>

A auto-organização de copolímeros em bloco não ocorre apenas em materiais sólidos puros, mas também em solução diluída, especialmente quando o solvente é um bom solvente para apenas um dos blocos. Esta propriedade permite a formação de objetos com diversos tipos de estruturas. A exemplo disso, 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.<sup>122</sup>

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 “corona” da micela formada, enquanto que a parte insolúvel será protegida do solvente no “núcleo” da estrutura e, portanto, protegida do ambiente externo. 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 a agregação. A segunda força é uma repulsão entre os blocos solúveis, levando a uma limitação no tamanho dos agregados.<sup>122</sup> 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 corona micelar, a força de interação entre os blocos (representado pelo parâmetro de interação Flory-Huggins,  $\chi$ ) e a fração de volume ( $\phi$ ) de cada segmento constituinte.<sup>123</sup>



### 3 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 ASPECTOS GERAIS

No decorrer deste trabalho serão relatadas sínteses de copolímeros em bloco através de um método conveniente e *one-pot* para a preparação de copolímeros dibloco Poliestireno-*bloco*-Policaprolactona (PS-*b*-PCL), Poli(dióxido de etileno)metil éter metacrilato-*bloco*-Policaprolactona (PMEO<sub>2</sub>MA-*b*-PCL), Poli(ácido acrílico)-*bloco*-Policaprolactona (PAA-*b*-PCL) e copolímeros tribloco Poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl-*co*-metacrilato de 2-hidroxiethyl-*graft*-Policaprolactona)-*bloco*-Policaprolactona P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, Poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl-*co*-metacrilato de 2-hidroxiethyl-*graft*-Policaprolactona)-*bloco*-Poli(metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter)-*bloco*-Policaprolactona P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL, Poli(metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter)-*bloco*-Poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl-*co*-metacrilato de 2-hidroxiethyl-*graft*-Policaprolactona)-*bloco*-Policaprolactona POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL e Poli(óxido de etileno)-*bloco*-Poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl-*co*-metacrilato de 2-hidroxiethyl-*graft*-Policaprolactona) PEO-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL), através de processos simultâneos RAFT e ROP em meio orgânico usando BSTSE como CTA, que foi também preparado em um procedimento simples e *one-pot*, previamente reportado por Skey e O'Reilly.<sup>62</sup>

Por procedimento de polimerização *one-pot* o leitor deve entender aquele em que todos os reagentes são adicionados ao frasco reacional e o produto final é obtido através de uma única etapa de purificação no final da reação. Uma reação pode ser executada por procedimento *one-pot*, com mais de uma etapa, como por exemplo, uma polimerização em que o primeiro bloco é construído e posteriormente o segundo monômero é adicionado para a construção do segundo bloco, sem prévia purificação – a este procedimento dá-se o nome de *one-pot/two step*, ou seja, *one-pot* em duas etapas.

#### 3.2 REAGENTES E SOLVENTES

Todos os reagentes e solventes usados nas sínteses deste trabalho possuíam elevado grau de pureza e foram adquiridos junto à Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, salvo os solventes usados nas purificações e precipitações dos copolímeros, os quais eram padrão PA e foram adquiridos da Vetec<sup>®</sup>.

Todos os solventes e resíduos oriundos dos procedimentos de síntese foram recolhidos e armazenados em recipientes apropriados, de acordo com as boas práticas de laboratório, e destinados ao setor responsável pelos resíduos, da UFSM.

### 3.2.1 Lista de Reagentes, Monômeros e Solventes.

Reagentes: dissulfeto de carbono ( $\text{CS}_2$ ), 2-mercaptoetanol, fosfato de potássio ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ), brometo de benzila, VAZO<sup>TM</sup>88, DPP,  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ,  $\text{PEO}_{113}$ , ácido 4-ciano-4-(dodeciltiocarbonotioiltio)pentanóico (CDTPA),

Monômeros: St,  $\epsilon$ -CL, HEMA,  $\text{OEG}_5\text{MA}$ ,  $\text{OEG}_9\text{MA}$ , ácido acrílico (AA)

Solventes: anisol, metanol, 1,4-dioxano, DMF, THF, éter de petróleo, tolueno,  $\text{DMSO-}d_6$  e  $\text{CDCl}_3$ .

## 3.3 PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE

### 3.3.1 2-(Benzilsulfaniltiocarbonilsulfanil)etanol (BSTSE)

O composto BSTSE foi preparado seguindo um procedimento *one-pot* em várias etapas, conforme previamente descrito<sup>62</sup> e representado na Figura 28. Inicialmente 2-mercaptoetanol (0,50g, 6,4 mmol) foi adicionado a uma suspensão de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,35g, 6,36 mmol) em acetona (10 mL), em um balão de fundo redondo, então a mistura foi agitada vigorosamente por 10 minutos. Dissulfeto de carbono ( $\text{CS}_2$ , 1,46g, 19,25 mmol) foi então adicionado ao recipiente e a solução de coloração amarela intensa foi agitada por mais 10 minutos. Em seguida, brometo de benzila (1,10g, 6,42 mmol) foi adicionado à reação, e após 10 minutos de intensa agitação os sólidos foram filtrados e o solvente foi removido do filtrado orgânico através de redução de pressão. O óleo amarelo resultante foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica em sílica, usando um gradiente de acetato de etila/éter de petróleo como eluente, para render o óleo amarelo brilhante (**1**), o qual cristaliza quando estocado a baixas temperaturas. Rendimento de 90%. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298 K,  $\delta$ ): 7,40 – 7,23 (5H, m, Ph), 4,63 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 3,89 (2H, t,  $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3,62 (2H,  $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1,95 (1H, br s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

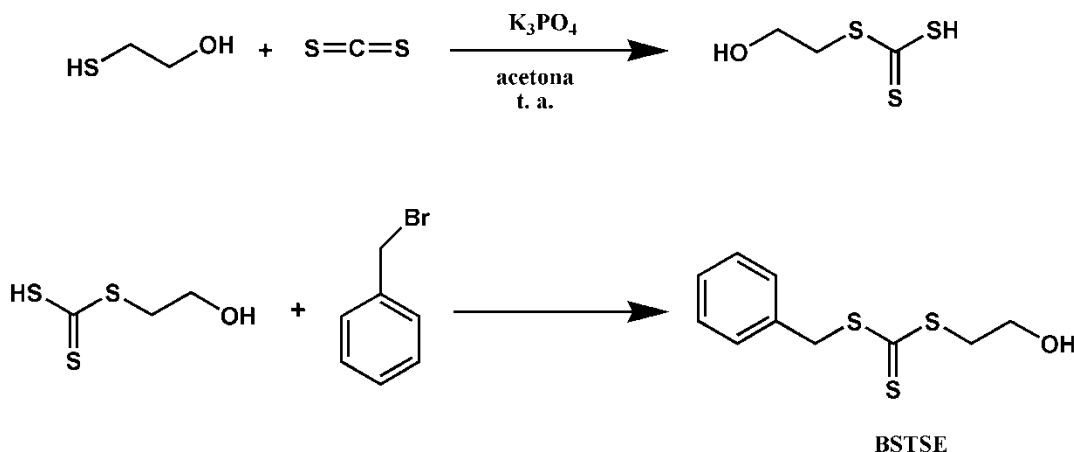


Figura 28 - Esquema de síntese do agente de transferência de cadeia BSTSE.<sup>62</sup>

### 3.3.2 Procedimento de síntese *one-pot* do copolímero PS-*b*-PCL.

Em uma reação típica, o agente RAFT e co-iniciador ROP (BSTSE, 42,7 mg, 0,175 mmol), monômeros (St, 1,82 g, 17,46 mmol) e (CL, 1,99g, 17,46 mmol), iniciador radicalar (VAZO-88, 10,7 mg, 0,044 mmol), anisol (10% / estireno, como referência interna para análise de conversão por espectroscopia de RMN) e tolueno seco (1,90 mL) foram adicionados a um frasco Schlenk de 100 mL, previamente seco, contendo uma barra magnética. O tubo foi fechado, submetido a três ciclos de *freeze-pump-thaw* e subsequentemente preenchido com nitrogênio gasoso. O catalisador DPP (44,0 mg, 0,175 mmol) ou Sn(Oct)<sub>2</sub> (35,0 mg, 0,087 mmol) (para entender a razão da diferença estequiométrica dos catalisadores veja a discussão dos mecanismos na seção anterior) foi então adicionado sob baixo fluxo de nitrogênio, logo após o frasco foi fechado e imediatamente imerso em um banho de óleo a 100 °C (para DPP) ou 120 °C ( para Sn(Oct)<sub>2</sub>) para iniciar a polimerização, sob constante agitação magnética, salvo quando indicado diferente. Quando DPP é empregado como catalisador a temperatura da reação é determinada em função do processo RAFT, visto que neste caso a ROP não requer elevadas temperaturas e se processa por volta dos 30 °C, com ótimas conversões e controle de dispersidade.<sup>35,36</sup> No caso em que Sn(Oct)<sub>2</sub> é utilizado como catalisador no processo ROP a temperatura é ajustada em função deste, pois as melhores eficiências do catalisador e controle da reação geralmente são obtidas na faixa de temperatura entre 90 e 130 °C.

Amostras (aproximadamente 0,5 mL) foram coletadas periodicamente para análises de conversão, massa molar e dispersidade. A polimerização, após determinado tempo, foi parada

pelo abaixamento brusco da temperatura, abertura do frasco ao ar e diluição com tolueno. O produto final foi obtido depois de precipitação em metanol frio e secagem a vácuo.

### 3.3.3 Hidrólise do copolímero PS-*b*-PCL.

Em um balão de fundo redondo, 500 mg de amostra, 9,0 mL de 1,4-dioxano e 750  $\mu$ L de HCl 30% foram adicionados. O frasco foi levado a um banho de óleo e, então, a reação foi conduzida a uma temperatura de 85 °C, sob agitação magnética, por 24 horas. O polímero PS remanescente foi recuperado por precipitação em metanol.

### 3.3.4 Síntese do copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL.

Em um frasco de Schlenk de 100 mL foram adicionados VAZO88 (3,1 mg, 0,0129 mmol), tolueno (3,2 mL), DMF (0,2 mL, como referência interna para as análises de conversão por RMN),  $\epsilon$ -CL (3,0 mL, 26,28 mmol), HEMA (0,31 mL, 2,57 mmol) e BSTSE (12,7 mg, 0,052 mmol). A solução foi congelada sob nitrogênio líquido e submetida a três ciclos de *freeze-pump-thaw*. Em seguida o catalisador ROP DPP (13,0 mg, 0,052 mmol) foi adicionado sob fluxo de nitrogênio, o frasco foi fechado e rapidamente levado a um banho de óleo a 100 °C. O polímero puro foi obtido, após determinado tempo, mediante precipitação em metanol e secagem a vácuo.

### 3.3.5 Síntese do copolímero P(HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL

Na primeira etapa, estritamente conforme descrito acima, sintetizou-se o copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, com os seguintes quantitativos: VAZO88 (6,5 mg, 0,0265 mmol), tolueno (3,2 mL), DMF (0,2 mL),  $\epsilon$ -CL (3,0 mL, 26,28 mmol), HEMA (0,386 mL, 3,18 mmol), BSTSE (26,0 mg, 0,106 mmol) e DPP (26,5 mg, 0,106 mmol). Na segunda etapa, após 02 horas de reação, uma solução previamente degaseificada do monômero OEG<sub>9</sub>MA (1,47 mL, 3,18 mmol) em 2,0 mL de tolueno, foi injetada no frasco reacional. O copolímero final foi obtido após 12 horas de reação (contadas do início da segunda etapa), mediante precipitação em éter de petróleo e secagem a vácuo.

### 3.3.6 Síntese do copolímero POEGMA-*b*-P(HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL

Em um frasco de Schlenk de 100 mL, equipado com barra magnética, foram adicionados VAZO88 (3,3 mg, 0,0135 mmol), DPP (13,5 mg, 0,054 mmol), tolueno (5,2 mL), BSTSE (13,2 mg, 0,054 mmol) e OEG<sub>5</sub>MA (1,5 mL, 5,40 mmol). A solução foi congelada sob nitrogênio líquido e submetida a três ciclos de *freeze-pump-thaw*. Para iniciar a reação o frasco foi levado a um banho de óleo a 100 °C. Após 6 horas de reação uma solução previamente desgaseificada, contendo  $\epsilon$ -CL (1,48 mL, 13,39 mmol) e HEMA (0,2 mL, 1,62 mmol), foi adicionada lentamente ao frasco da reação. O copolímero final foi obtido após 10 horas de reação (contadas do início da segunda etapa), mediante precipitação em éter de petróleo e secagem a vácuo.

### 3.3.7 Síntese do copolímero PMEO<sub>2</sub>MA-*b*-PCL

Em um frasco de Schlenk de 50 mL, equipado com barra magnética, foram adicionados VAZO88 (5,0 mg, 0,020 mmol),  $\epsilon$ -CL (0,464 g, 4,064 mmol), tolueno (2 mL), DMF (0,2 mL), BSTSE (19,9 mg, 0,081 mmol) e MEO<sub>2</sub>MA (1,53 g, 8,129 mmol). A solução foi congelada sob nitrogênio líquido e submetida a três ciclos de *freeze-pump-thaw*. Em seguida o catalisador ROP DPP (20,3 mg, 0,081 mmol) foi adicionado sob fluxo de nitrogênio, o frasco foi fechado e rapidamente levado a um banho de óleo a 100 °C. Alíquotas foram coletadas periodicamente para acompanhamento da conversão e estudos cinéticos, por RMN de <sup>1</sup>H. Após 2 horas a reação foi parada através do resfriamento da solução e abertura para entrada de ar. O polímero puro foi obtido mediante precipitação em metanol gelado.

### 3.3.8 Síntese do copolímero PEO-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)

Em um frasco de Schlenk de 50 mL, equipado com uma barra magnética, foram adicionados PEO-CTA (175 mg, 0,035 mmol), VAZO88 (2,2 mg, 0,009 mmol), tolueno (2 mL), DMF (0,2 mL),  $\epsilon$ -CL (2,06 g, 17,52 mmol) e HEMA (228 mg, 1,75 mmol). A solução foi submetida a três ciclos de *freeze-pump-thaw* e em seguida o catalisador ROP DPP (8,8 mg, 0,035 mmol) foi adicionado. Uma alíquota foi coletada para cálculo de conversão através de RMN de <sup>1</sup>H. A reação foi iniciada levando-se o frasco a um banho de óleo com temperatura de 100°C e mantida sob agitação constante. A reação foi parada depois de 24 horas através do

resfriamento da solução e abertura para entrada de ar. O polímero puro foi obtido mediante precipitação em éter de petróleo.

### 3.3.9 Síntese do copolímero PAA-*b*-PCL

Em um frasco de Schlenk de 50 mL, equipado com uma barra magnética, foram adicionados VAZO88 (8,9 mg, 0,036 mmol),  $\epsilon$ -CL (0,499 g, 4,371 mmol), dioxano (2,5 mL), DMF (0,2 mL), BSTSE (35,6 mg, 0,146 mmol) e AA (1,05 g, 14,571 mmol). A solução foi congelada sob nitrogênio líquido e submetida a três ciclos de *freeze-pump-thaw*. Em seguida o catalisador ROP DPP (36,5 mg, 0,146 mmol) foi adicionado sob fluxo de nitrogênio, o frasco foi fechado e rapidamente levado a um banho de óleo a 100 °C. Alíquotas foram coletadas para acompanhamento da conversão por análise de RMN de  $^1\text{H}$ . Após 24 horas a reação foi parada resfriado-se a solução e abrindo-se o frasco para entrada de ar. O polímero puro foi obtido mediante precipitação em éter de petróleo.

### 3.3.10 Indicativos das propriedades químicas dos copolímeros.

A caracterização química de copolímeros obtidos por reações controladas é geralmente expressa em termos do grau de polimerização (DP) e da massa molar ( $M_n$ ), os quais dependem diretamente da conversão da reação, além do índice de distribuição da massa molar (PDI). As diferentes metodologias de acesso aos dois primeiros indicativos resultam, por consequência, em diferentes valores dos mesmos. Em função disso, para auxiliar na interpretação dos dados, abaixo o leitor encontra a descrição de cada indicativo.

DP(alvo): grau de polimerização predefinido no início da reação, assumindo-se uma conversão dos monômeros de 100%.

DP(teo): grau de polimerização teórico, definido com base na conversão calculada por ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ , assumindo-se uma efetividade de 100% para o agente CTA, no processo RAFT.

DP(RMN): grau de polimerização por RMN, calculado por RMN de  $^1\text{H}$ , através da razão entre valores da integração da área de um pico relativo à hidrogênios da cadeia polimérica, em relação à integração da área de um pico relativo à hidrogênios pertencentes a um grupo de ponta de cadeia.

$M_n$ (alvo): massa molar média numérica do polímero calculado em relação ao DP(alvo), mais a massa molar do respectivo CTA/co-iniciador ROP.



$M_n(\text{teo})$ : massa molar média numérica do polímero calculado em relação ao DP(teo), mais a massa molar do respectivo CTA.

$M_n(\text{RMN})$ : massa molar média numérica do polímero calculado em relação ao DP(RMN), mais a massa molar do respectivo CTA/co-iniciador ROP.

$M_n(\text{GPC})$ : massa molar média numérica do polímero obtida após análise de GPC.

PDI: índice de dispersidade; indicativo da distribuição de massa molar, obtido por análise de GPC.

Em reações de polimerização controlada uma das principais informações que se busca é o percentual de conversão dos monômeros, o qual irá definir o respectivo grau de polimerização e a massa molar do polímero. Portanto, os cálculos convencionais de rendimento não se aplicam nos casos de reações de polimerização controlada, por não oferecerem informações relevantes nestes processos. Porém, os métodos de purificação conhecidos atualmente, garantem, de fato, uma elevada recuperação dos polímeros ao final da reação. Assim, nos processos de síntese relatados neste trabalho, os copolímeros foram recuperados com um percentual médio de no mínimo 95% de rendimento, com respeito ao percentual de conversão dos monômeros.

### **3.3.11 Preparo das soluções de copolímeros auto-organizados em meio aquoso.**

Todas as soluções de partículas de copolímeros anfifílicos auto-organizados em meio aquoso foram preparadas pelo método de Nanoprecipitação, conforme descrito a seguir.

Inicialmente o copolímero é dissolvido em um solvente orgânico, que seja um bom solvente para ambos os blocos. No caso deste trabalho o solvente foi sempre DMF. Após um determinado tempo sob agitação – definido pela solubilidade do copolímero no solvente de trabalho – a solução é vertida lentamente em um frasco com água, sob agitação magnética. A solução é deixada sob agitação por 24h e depois disso o solvente orgânico é removido da solução por meio de diálise.

### 3.4 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

#### 3.4.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos usando um espectrômetro Avance DPX 200 MHz e 400 MHz com  $\text{CDCl}_3$  como solvente, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

#### 3.4.2 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

Os valores de massa molar média em número ( $M_n$ ) e índice de dispersidade ( $M_w/M_n$ ) foram determinados por GPC em THF com fluxo de 1,0 mL/min, usando uma pré-coluna SKgel H<sub>XL</sub> e coluna TSKgel G3000H<sub>XL</sub> termostatizadas à 40 °C em um aparato de equipamentos Shimadzu, com um controlador SCK-10A, unidade de degaseificação DGU-20A, módulo de distribuição de solvente, forno da coluna CTO-20A e detectores de índice de refração RID-10A e UV-Vis SPD-20A, pertencentes ao Laboratório de Polímeros e Colóides / Departamento de Química - UFSM. A calibração foi realizada usando uma série de padrões de poliestireno monodispersos. A distribuição de massa molar para o homopolímero PCL foi corrigida usando os parâmetros de Mark-Houwink apropriados ( $K=13,95 \times 10^{-5} \text{ dL}\cdot\text{g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,786$  para PCL<sup>124</sup> e  $K = 14,1 \times 10^{-5} \text{ dL}\cdot\text{g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,70$  para PS<sup>125</sup>).

Os parâmetros  $K$  e  $\alpha$  fazem parte da equação 3, classicamente conhecida como equação de Mark-Houwink:<sup>126</sup>

$$[\eta] = KM_v^\alpha \quad (3)$$

onde,  $\eta$  representa a viscosidade intrínseca do polímero, definida como a viscosidade a uma diluição infinita,  $M_v$  é a massa molar viscosimétrica média e  $K$  e  $\alpha$  são constantes.

Para a devida interpretação da correção de massas molares fazendo uso dos parâmetros de Mark-Houwink devemos considerar que a separação por cromatografia é baseada no volume hidrodinâmico das macromoléculas, o qual é definido como o volume de uma esfera rígida hipotética, exibindo as mesmas propriedades de difusão que o emaranhado do polímero em solução,<sup>127</sup> sendo descrito pela relação de Stokes-Einstein:

$$[\eta] = K \left( \frac{V}{M} \right) \quad (4)$$

onde,  $V$  é o volume hidrodinâmico,  $M$  a massa molar e  $K$  uma constante. Esta equação sugere que o produto  $[\eta]M$  representa uma medida direta do volume hidrodinâmico das partículas. Grubisic e colaboradores<sup>128</sup> demonstraram a existência da correlação linear entre o logaritmo do volume hidrodinâmico viscosimétrico  $[\eta]M$  e o volume de eluição de diferentes polímeros. Essa relação da origem ao que se conhece como curva de calibração universal.<sup>128</sup>

A relação entre a viscosidade intrínseca e a concentração da solução é dada pela equação de Huggins:

$$\frac{\eta_{SP}}{C} = [\eta] + k_H [\eta]^2 C \quad (5)$$

onde,  $\eta_{SP}$  é a viscosidade específica e  $\eta_{SP}/C$  é a viscosidade reduzida (ml/g),  $k_H$  é o coeficiente de Huggins e  $C$  é a concentração do polímero. Assim, a viscosidade intrínseca é obtida através do gráfico da viscosidade reduzida x concentração ( $\eta_{SP}/C$  x  $C$ ), extrapolando-se ao zero.<sup>128</sup>

Por fim, a obtenção dos parâmetros  $K$  e  $\alpha$  dá-se através da equação de Mark-Houwink em conjunção com a equação de Pitsyn-Eizner:<sup>129</sup>

$$\log M_2 = \left( \frac{1}{1 + \alpha_2} \right) \log \left( \frac{K_1}{K_2} \right) + \left( \frac{1 + \alpha_1}{1 + \alpha_2} \right) \log M_1 \quad (6)$$

os números 1 e 2 indicam o padrão e o polímero de interesse, respectivamente. Os valores de  $M_2$  são determinados em função dos dados de viscosidade intrínseca e usando a curva de calibração universal. De posse dos valores de  $M_1$  e  $M_2$ , uma linearização do tipo  $\log M_1$  x  $\log M_2$  da origem a uma equação linear semelhante à Equação 6, possibilitando assim a determinação de  $K$  e  $\alpha$ .

Pela calibração com padrões de estreito índice de dispersidade e massa molar conhecida, a GPC permite uma eficiente determinação de massa molar e índices de dispersidade de amostras de outros polímeros. No entanto, os padrões e as amostras de massa molar desconhecida devem ser o mesmo tipo de polímero, visto que a separação das macromoléculas ocorre em função do volume hidrodinâmico e não da massa molar do polímero. Assim, quando o polímero em análise não for do mesmo tipo que os padrões,

conhecendo-se os parâmetros de Mark-Houwink  $K$  e  $\alpha$ , para os padrões e para a amostra, confiáveis valores de massa molar podem ser determinados.<sup>127</sup>

### 3.4.3 Espectroscopia UV-Vis

Espectros de UV-Vis foram obtidos usando um espectrofotômetro Shimadzu UV2600, pertencente ao Laboratório de Polímeros e Colóides / Departamento de Química - UFSM. Para as medidas, 3,0 mL de solução pronto para polimerização foi adicionada a uma cubeta de quartzo sob condições inertes. Todos os espectros foram obtidos na faixa de comprimento de onda de 360-600 nm a uma taxa de varredura de  $600 \text{ nm min}^{-1}$  (integração de 0,1 s por 1,0 nm) para soluções termostatizadas e sob agitação.

### 3.4.4 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bruker Tensor 27, pertencente ao departamento de química da UFSM. As amostras foram preparadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) e os dados obtidos na janela espectral de 400 a  $4000 \text{ cm}^{-1}$ .

### 3.4.5 Análise Termogravimétrica (TGA)

Estudos de degradação térmica foram realizados em uma balança termogravimétrica da TA Instrument Discovery Series, pertencente à Planta Piloto de Engenharia Química – PLAPIQUI, vinculada à Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca/Argentina. As amostras foram aquecidas de 30 a  $700 \text{ °C}$  em uma taxa de aquecimento de  $10 \text{ °C} \cdot \text{min}^{-1}$ , aplicando ar e nitrogênio ( $25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ). As curvas de perda de massa em função da temperatura foram registradas e a temperatura da decomposição máxima de cada componente foi obtida das curvas de primeira derivada.

### 3.4.6 Análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Análises de DSC foram realizadas em um equipamento Pyris 1 Perkin-Elmer pertencente à Planta Piloto de Engenharia Química – PLAPIQUI, vinculada à Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca/Argentina. Os experimentos de cristalização foram realizados sob atmosfera de  $\text{N}_2$ .

### 3.4.7 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 ( $\lambda$ ) de 632,8 nm e um detector fotodiodo de avalanche BI-APD, pertencente ao Laboratório de Polímeros e Colóides / Departamento de Química - UFSM.

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  $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , salvo nos casos de estudos do comportamento da solução em função da variação da temperatura.

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.

### 3.4.8 Microscopia Eletrônica de Transmissão

Os agregados poliméricos foram investigados em um microscópio eletrônico de transmissão JEOL JEM-210F URP, operando em 200 kV, equipado com uma câmera CCD 2k x 2k Gatan, pertencente ao Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano) do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM). A suspensão de agregados foi previamente corada negativamente usando uma razão 70:30 v:v de suspensão de agregados/solução aquosa de acetato de uranila. Em seguida a mistura foi gotejada em uma grade de cobre revestida de carbono e deixada secar.

### 3.4.9 Potencial Zeta ( $\zeta$ )

As medidas de potencial zeta foram realizadas em um equipamento Zetasizer Nano ZS, da Malvern Instruments Ltd, UK, pertencente ao Centro Universitário Franciscano – Unifra, de Santa Maria.



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE ONE-POT CONTROLADA DE COPOLÍMEROS POLIESTIRENO-BLOCO-POLICAPROLACTONA POR REAÇÕES RAFT E ROP SIMULTÂNEAS.

A estratégia de síntese desenvolvida neste estudo é mostrada no esquema da Figura 29. O principal desafio encontrado na realização de polimerização simultânea *one-pot* de dois monômeros por dois mecanismos de reação distintos, em um sistema multicomponente, foi estabelecer as condições experimentais adequadas sob as quais os dois processos pudessem ocorrer independentemente, e promover o crescimento controlado das cadeias poliméricas. Considerando uma polimerização RAFT típica, os componentes adicionais no presente caso são o monômero  $\epsilon$ -CL e o catalisador ROP. Levando em conta que o primeiro praticamente não tem efeito na natureza do processo radicalar controlado, o mesmo nem sempre se aplica ao último. Foram testados DPP e  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalisadores, os quais têm sido previamente demonstrados ser muito eficiente para a ROP de  $\epsilon$ -CL usando álcoois como co-iniciadores. No entanto, eles se comportaram muito diferentes conforme a temperatura da reação e dependendo deste parâmetro experimental é possível dispensar o uso de um iniciador radicalar para a polimerização RAFT do estireno.

Nesta seção, o possível efeito dos catalisadores ROP DPP e  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  no processo RAFT será discutido, sendo demonstrado pela primeira vez que copolímeros poliestireno-*b*-policaprolactona bem definidos com um agente RAFT na junção dos blocos, pode ser sintetizado através do simples, e de baixo custo, procedimento experimental aqui descrito.<sup>130</sup>

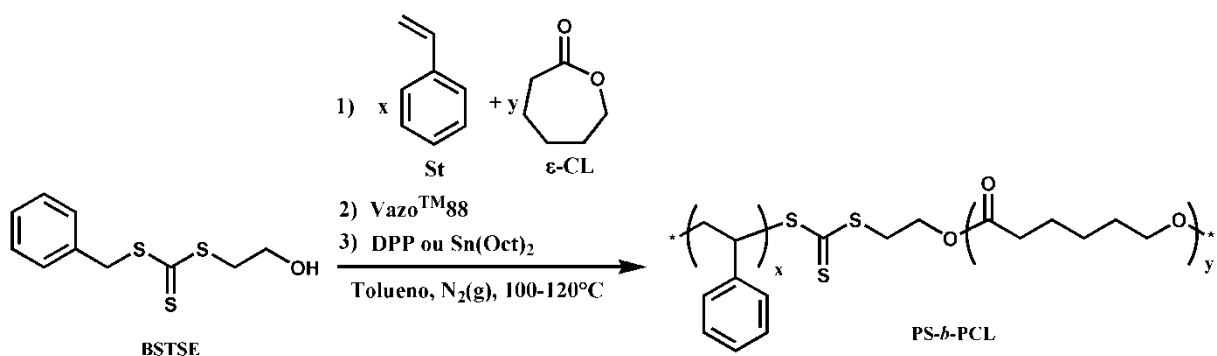


Figura 29 - Esquema de síntese do copolímero dibloco PS-*b*-PCL através de reação one-pot envolvendo mecanismos RAFT e ROP simultâneos, com o agente BSTSE desempenhando a função de CTA para RAFT do St e co-iniciador na ROP da  $\epsilon$ -CL..

Recentemente Makiguchi e colaboradores<sup>35,36</sup> mostraram que a ROP de trimetilenos carbonatos e lactonas, catalisados por DPP, são processados por um mecanismo de monômero ativado, com experimentos de cinética e extensão de cadeia confirmando a natureza controlada do processo e funcionalização do final da cadeia quantitativa em tolueno à temperatura ambiente. Inicialmente foi realizada uma reação similar, usando BSTSE como co-iniciador, a 100 °C, temperatura em que o iniciador radicalar 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrila) (VAZO88) se decompõem iniciando assim a polimerização RAFT do estireno. O espectro de RMN mostrado na Figura 30 apresenta os picos característicos do polímero PCL e do co-iniciador BSTSE.

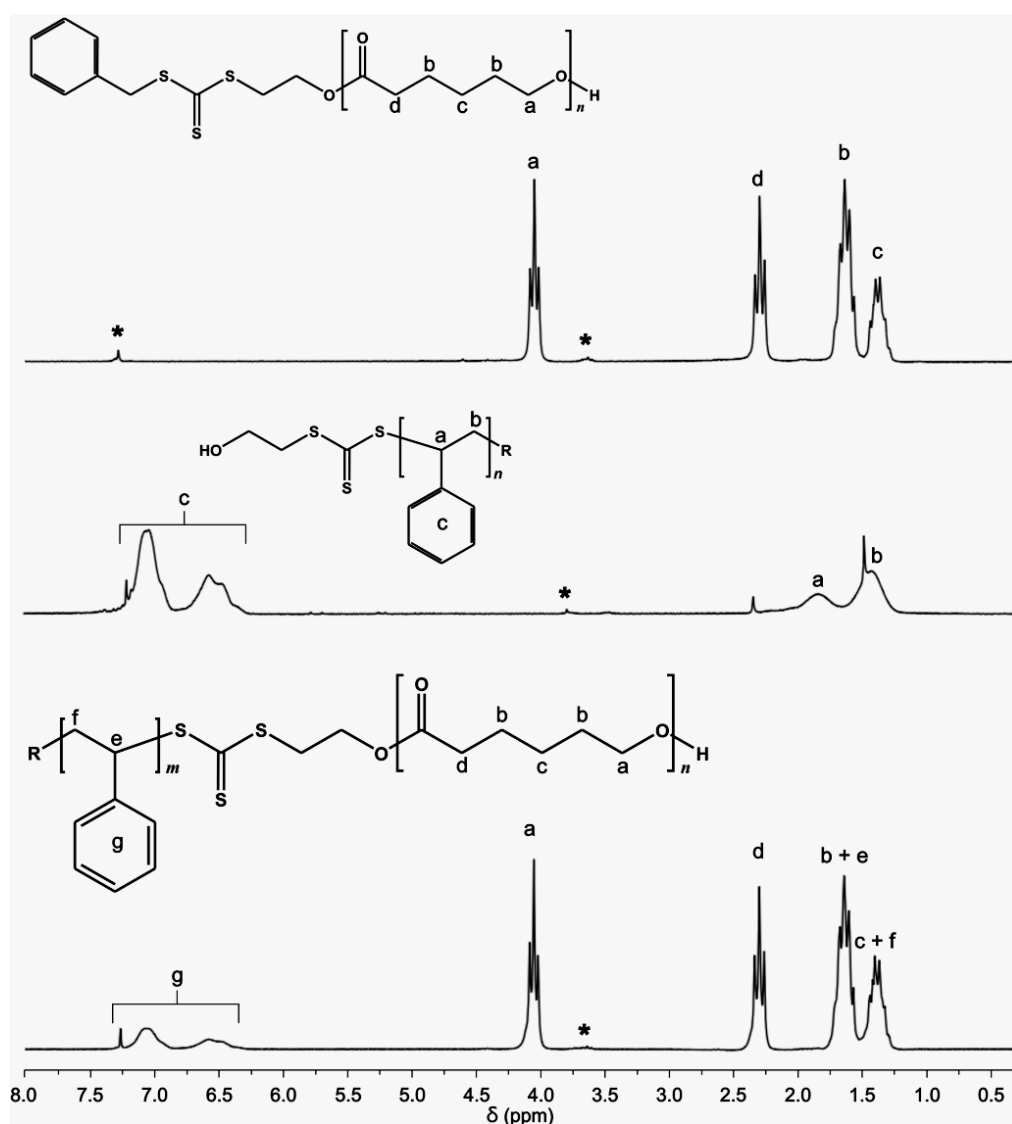


Figura 30 - Espectros de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, da ε-CL, St e copolímero PS-*b*-PCL, com as respectivas atribuições dos deslocamentos químicos. O sinal (\*) indica os deslocamentos químicos dos hidrogênios associados ao agente CTA.



A conversão do monômero após 1h a 100 °C foi praticamente quantitativa, e a PCL obtida consiste de distribuição de cadeias bastante estreita, como evidenciado no cromatograma de GPC mostrado na Figura 31 e características físico-químicas resumidas na Tabela 1.

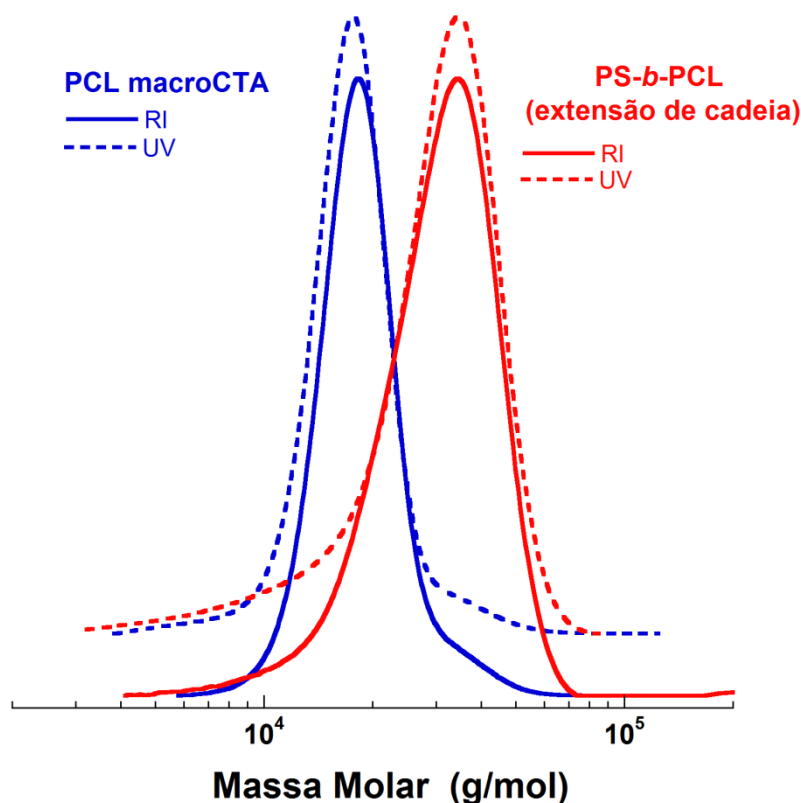


Figura 31 - Cromatogramas de GPC para um macro-CTA PCL preparado usando-se DPP como catalisador no processo ROP (Tabela 1, exp. 1, curvas azuis) e correspondente extensão de cadeia através da polimerização RAFT do St (Tabela 1, exp. 2, curvas vermelhas).

Um experimento de extensão de cadeia usando esta amostra de PCL como agente macro-RAFT para a polimerização de estireno a 100 °C, iniciada por VAZO88, confirmou também a funcionalização quantitativa de PCL com fragmento de CTA. Isso ficou claro a partir da mudança para uma massa molar maior do copolímero dibloco PS-*b*-PCL em comparação com o PCL macro-CTA, sem uma contribuição significativa deste último (Figura 31 e Tabela 1, exp 2). A Figura 32 mostra os cromatogramas de GPC registrados com o detector UV-Vis ajustado para 433 nm, para uma amostra de homopolímero PCL macroCTA (Tabela 1, exp. 1) e a respectiva extensão de cadeia para um copolímero dibloco PS-*b*-PCL (Tabela 1, exp. 2).

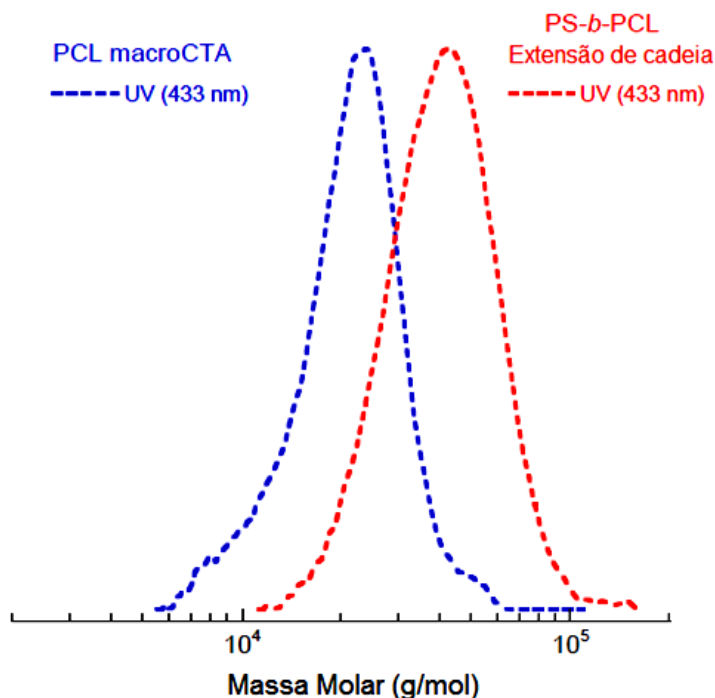


Figura 32 - Cromatogramas de GPC obtidos com detector UV-Vis ajustado para  $\lambda_{\text{max}}$  do BSTSE (433 nm) para uma PCL macro-CTA preparado usando DPP como catalisador do processo ROP (Tabela 1, exp. 1) e a correspondente extensão de cadeia através da RAFT do St (Tabela 1, exp. 2).

A quantidade de CTA presente nestas amostras foi determinada por espectroscopia de UV-Vis, conforme se observa na Figura 33, e é consistente com a funcionalização quantitativa de todas as cadeias de polímeros com o grupo tritiocarbonato. A análise foi efetuada com uma solução de 15,0 mg/3,0 mL de THF da amostra PCL macroCTA (exp. 1, Tabela 1) e subsequentes adições de volumes indicados de uma solução estoque de CTA a 1,0 mol/L. O resultado da regressão linear, indica uma quantidade de CTA presente no final das cadeias do polímero correspondente a 105% de funcionalização.

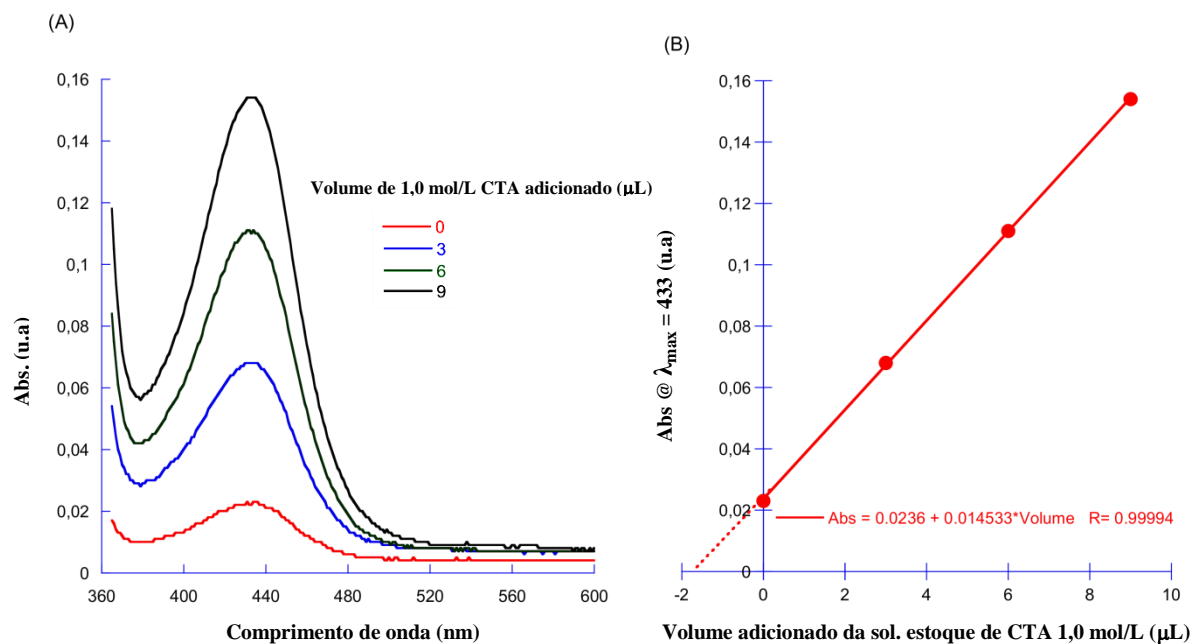


Figura 33 - (a) Espectros de UV-Vis registrados em THF mostrando a banda de absorção típica do BSTSE em 433 nm para uma amostra de PCL 15,0 mg/3,0 mL (exp. 1) e subsequente adição de volumes indicados de uma solução estoque a 1,0 mol/L do CTA (b) plot da correspondente adição de padrão para a determinação da quantia de CTA presente na amostra do polímero.

Tabela 1 - Condições experimentais e propriedades dos copolímeros PS-*b*-PCL sintetizados por reação de polimerização one-pot envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos.

Exp.	[CTA]:[I]:[cat]:[St]:[CL]	[St] <sub>0</sub> (mol/L)	[CL] <sub>0</sub> (mol/L)	T (°C)	tempo (h)	DP(teo) [St]:[CL]	M <sub>n</sub> (alvo) (g/mol)	M <sub>n</sub> (teo) (g/mol)	M <sub>n</sub> (GPC) (g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
<i>Catalisador: DPP</i>										
1	1:-:1:-:100	2,80		85	1		11 400	-	9 700	1,07
2	1:0,25:-:200:-	2,81		100	8		31 900		29 500	1,09
3	1:0,25:1:050:100	2,80	4,14	100	2	21:100	16 900	13 600	17 400	1,57
4	1:0,25:1:100:100	2,80	2,80	100	4	55:90	22 100	15 600	12 600	1,49
5	1:0,25:1:100:100	1,40	1,40	100	4	33:100	22 100	14 900	8 900	1,36
6	1:0,25:1:100:200	1,40	2,80	100	4	57:200	33 500	28 700	20 600	1,45
7	1:0,25:1:200:200	2,81	2,81	100	4	60:200	43 900	29 000	23 700	1,26
8	1:0,25:1:300:300	2,00	2,00	100	4	90:300	65 700	43 600	29 800	1,21
9	1:0,25:1:300:100	2,80	0,94	100	8	144:100	42 900	26 400	27 400	1,25
<i>Catalisador: Sn(Oct)<sub>2</sub></i>										
10	1:-:0,5:-:100		1,45	120	22		11 700		12 000	1,19
11	1:0,25:-:200:-	2,80		120	12	125:45	32 500	24 900	36 900	1,32
12	1:-:0,5:100:200	1,72	3,43	120	12				17 500	1,29
13	1:-:0,5:200:200	2,87	2,87	120	12	108:176	43 900	31 300	34 500	1,40
14	1:0,25:0,5:100:100	2,88	2,88	120	24	93:82	22 100	19 000	14 000	1,32
15	1:0,25:0,5:100:200	1,45	2,89	120	21	65:200	33 500	ND	22 300	1,30
16	1:0,25:0,5:200:200	2,88	2,88	120	24	140:73	43 900	22 900	19 200	1,22
17	1:0,25:0,5:150:150	2,22	2,22	120	10	92:00	33 000	9 600	10 700	1,33

O método em uma única etapa foi então testado conforme esquema mostrado na Figura 29. Neste caso o catalisador DPP foi adicionado à solução imediatamente antes da imersão no banho de gelo, caso contrário a ROP da  $\epsilon$ -CL poderia iniciar em uma baixa temperatura durante o processo de degaseificação. Na Figura 34 mostra-se o cromatograma de GPC representativo de amostras representativas com graus de polimerização (DP) alvo para [St]:[ $\epsilon$ -CL] de 100:100 e 300:300, correspondentes, respectivamente, aos experimentos 4 e 8 na Tabela 1. Copolímeros em bloco sintetizados através deste método simples apresentaram uma distribuição de massa molar monomodal. No entanto, para altos graus de polimerização (DP(alvo) [St]:[ $\epsilon$ -CL] 300:300) um ombro de baixa massa molar foi sempre evidente (veja seta na Figura 34). Em geral as distribuições de massa molar ( $M_w/M_n$ ) calculadas por GPC foram moderadas, situadas na faixa de 1,21-1,57, mas ainda plenamente satisfatórias, considerando a estratégia de síntese. Estes índices de polidispersidade são consideravelmente mais baixos do que aqueles reportados na RAFT do estireno e ROP da  $\epsilon$ -CL simultâneas mediadas por enzimas em  $\text{CO}_2$  super crítico ( $\text{scCO}_2$ ) ( $M_w/M_n = 1,5-2,1$ ),<sup>86</sup> mas maiores que aqueles obtidos por Yu e colaboradores<sup>131</sup> para a síntese *one-pot* de copolímeros em bloco poli(alquil metacrilato)-*b*-poliéster, que foram consideravelmente baixos ( $M_w/M_n < 1,21$ ).<sup>131</sup>

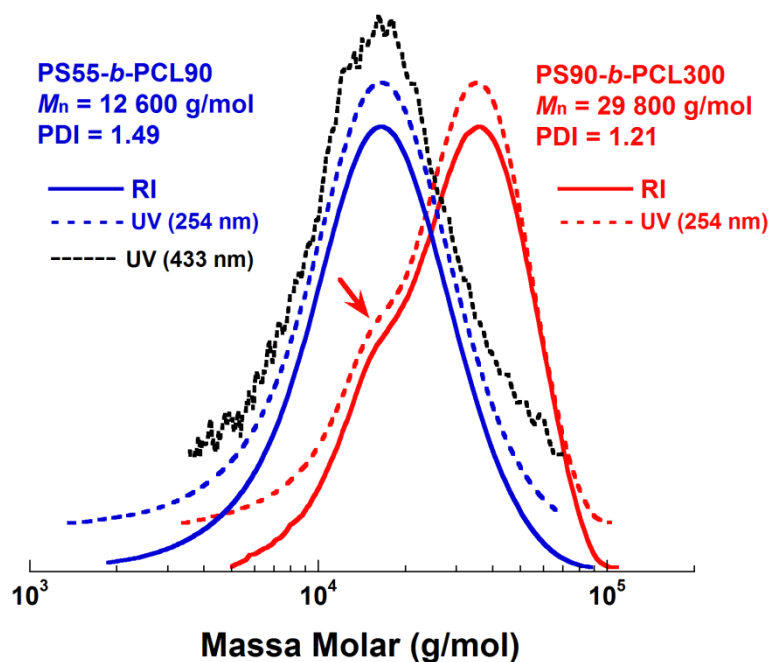


Figura 34 - Cromatogramas de GPC para o copolímero dibloco PS-*b*-PCL preparado por procedimento *one-pot* através de processos RAFT e ROP simultâneos (Tabela 1, exp. 4 e 8).

Massas molares teóricas ( $M_n$ (teo) e graus de polimerização (DP(teo) foram calculados sob a conversão de estireno determinada por análise de espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  de uma alíquota de reação contendo anisol com referência interna, assumindo uma eficiência quantitativa de BSTSE ( Figura 35, espectro **a** e **b**), e da relação entre os valores das integrações do RMN  $^1\text{H}$  correspondente ao hidrogênios de PS  $A(7,3-6,3)$  e PCL  $A(4,2 - 3,9)$  ( Figura 35, espectro **c**). A integral da área entre 3,77 e 3,68 ppm  $A(3,77 - 3,68)$ , atribuída aos hidrogênios  $-\text{OCH}_3$  do anisol, é inicialmente ajustada para 3,0 em  $t = 0$ , onde  $t$  é igual o tempo da reação ( Figura 35, espectro **a**).

A leitura mais importante que se faz dos dados da Tabela 1 é que o controle da reação está intimamente ligado com a concentração dos monômeros no meio reacional. No entanto, quando a razão entre os DPs varia, a razão entre as concentrações dos monômeros obrigatoriamente também irá variar. Esse fato tem implicações direta na cinética do processo, como é o caso dos experimentos 6 e 7, em que para uma razão de DP de St: $\varepsilon$ -CL = 100:200 (exp. 6), o St, que tem uma velocidade de polimerização mais lenta, estará presente no meio, em uma concentração metade daquela da  $\varepsilon$ -CL. Como se observa, o St teve uma conversão de aproximadamente 30% e o copolímero apresentou um PDI = 1,45, indicando um processo não muito controlado. Por outro lado, para uma razão de DP de St: $\varepsilon$ -CL = 200:200 (exp. 7), em que o St passa a estar em concentração igual a da  $\varepsilon$ -CL, no mesmo período de tempo a reação apresentou uma conversão para St praticamente igual a do Exp. 6, porém, com um PDI de 1,26, indicando um considerável aumento no controle da reação.

Já os experimentos 4 e 5, em que somente a concentração do processo foi diferente, uma vez que os DPs foram os mesmos para as diferentes reações, observa-se que a menor concentração (1,40 mol/L) favorece o controle da reação. Todavia, analisando-se os experimentos 7 e 8, pode-se notar que uma concentração mais elevada, para copolímeros com DPs duas ou três vezes maiores que aqueles dos Exp. 4 e 5, garante um processo com excelente controle, refletido nos baixos valores de PDI. Portanto, fica claro que para copolímeros com o mesmo DP(alvo) para cada bloco, quando estes contam com DP(alvo) maior que 100, a concentração ideal do meio reacional deve ser entre 2,0 e 2,80 mol/L.

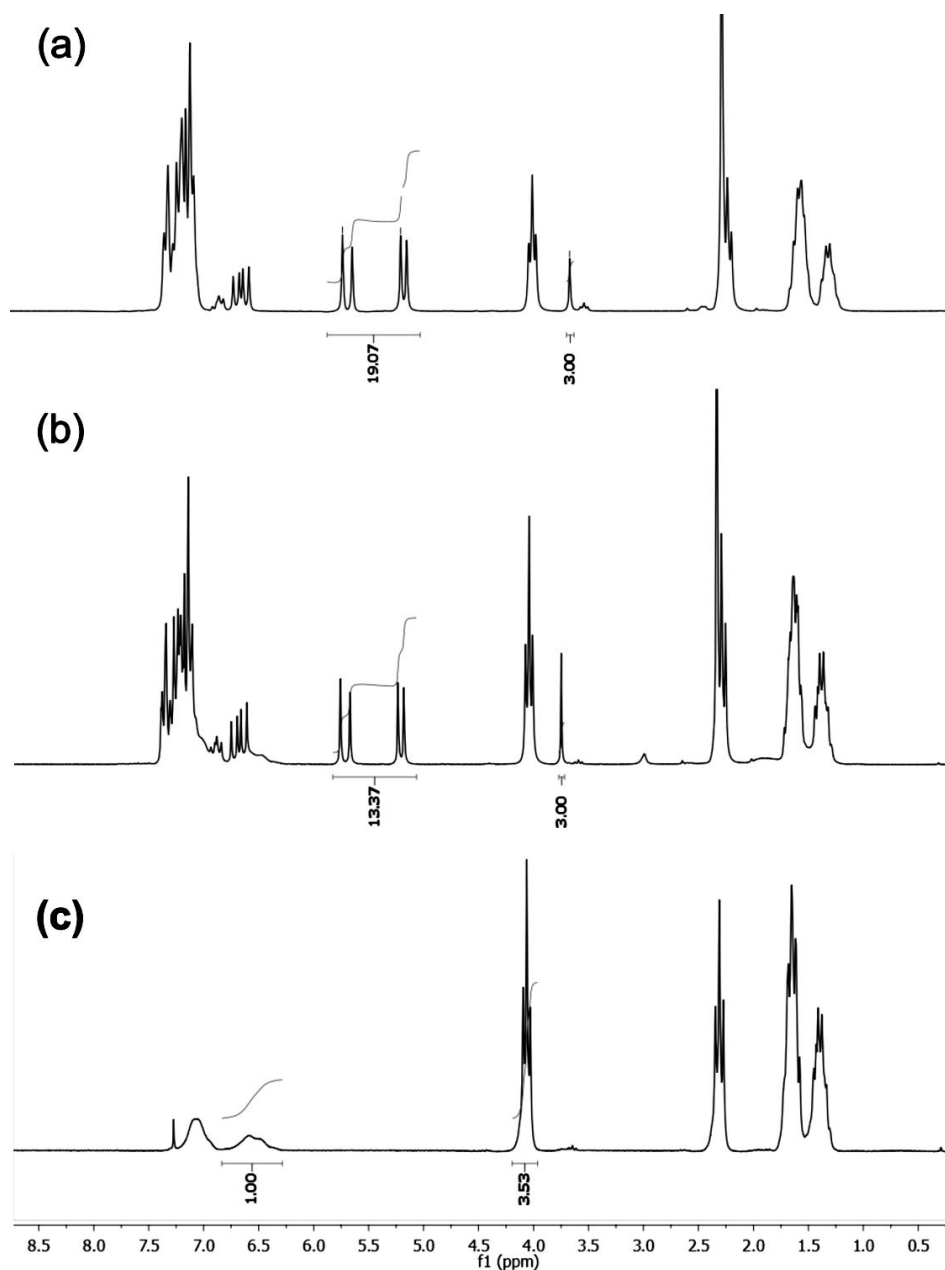


Figura 35 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , com anisol como referência interna ( $\sim 3,6$  ppm em (a) e (b)) para uma reação de polimerização *one-pot* de St e CL (exp. 07) (a) tempo zero, (b) ao final da reação e (c) copolímero PS-*b*-PCL puro (precipitado).

A eficiente iniciação envolvendo BSTSE foi verificada pela boa relação entre  $M_n(\text{teo})$  e  $M_n(\text{GPC})$  de homopolímeros PS (mesmo como padrões) e PCL (determinado usando os coeficientes de Mark-Houwink apropriados<sup>124,125</sup>). O  $M_n$  RMN não foi determinado por que a ressonância de hidrogênios do fragmento CTA, o qual é localizado na junção entre PS e PCL, tornou-se praticamente indetectável para polímeros de cadeias longas (Figura 30), devido os sinais destes hidrogênios, nestas circunstâncias, sofrerem mudança posicional e suas

intensidades serem de duas a três ordens de magnitude menores que as intensidades dos hidrogênios dos blocos.<sup>132</sup>

Evidência para a formação e arquitetura do copolímero em bloco foi obtida dos cromatogramas de GPC monitorado por detectores RI e UV. As formas similares registradas com três sistemas de detecções (RI e UV em 254 e 433), mostrados na Figura 34, significam que a arquitetura e composição da cadeia são homogêneas, e que o grupo tritiocarbonato está presente em todas as cadeias poliméricas. O alto ruído no sinal, observado no GPC medido em 433 nm é devido à baixa concentração do CTA. Os copolímeros diblocos foram compostos de segmentos com distintos comprimentos devido ao distinto grau de polimerização de estireno e  $\epsilon$ -CL. Por exemplo, a polimerização conduzida com DP(alvo) [St]:[ $\epsilon$ -CL] = 200:200 produziu copolímeros com DP(teo) [St]:[ $\epsilon$ -CL] = 60:200, implicando assim, que cada bloco tem um valor de  $M_n$ , que seria distinguível na análise de GPC se houvessem homopolímeros no meio. Reações paralelas na RAFT do St, bem como, na ROP da  $\epsilon$ -CL não foram observadas quando estas polimerizações foram conduzidas separadamente sob condições experimentais similares; ambos os processos foram bem controlados, como confirmado pela boa relação entre  $M_n$ (alvo) e  $M_n$ (GPC), e baixos índices de dispersidade.

Outra confirmação da presença de um copolímero em bloco foi obtida através de um teste comumente aplicado, envolvendo a degradação hidrolítica do segmento poliéster. O mecanismo de hidrólise, mostrado na Figura 36, envolve a protonação do oxigênio e conseqüente ativação do carbono carbonílico, que se torna passivo ao ataque de um par de elétrons da água. Por rearranjo de elétrons, na etapa intermediária, um grupamento álcool é formado e posteriormente, em função da clivagem da ligação C–O, abandona a estrutura principal do éster, restando como produto final o correspondente ácido carboxílico.

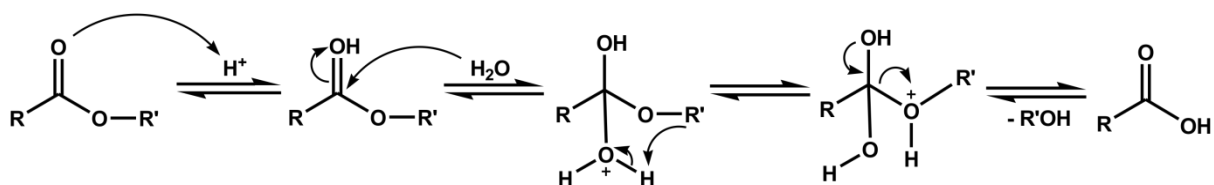


Figura 36 - Mecanismo genérico de uma hidrólise de éster catalisada por ácido.

A amostra descrita na Tabela 1, exp. 4, foi sujeita à hidrólise, levando ao homopolímero PS como único produto da reação, com a remoção da PCL verificada na GPC através da redução da massa molar do polímero depois da hidrólise (Figura 37).



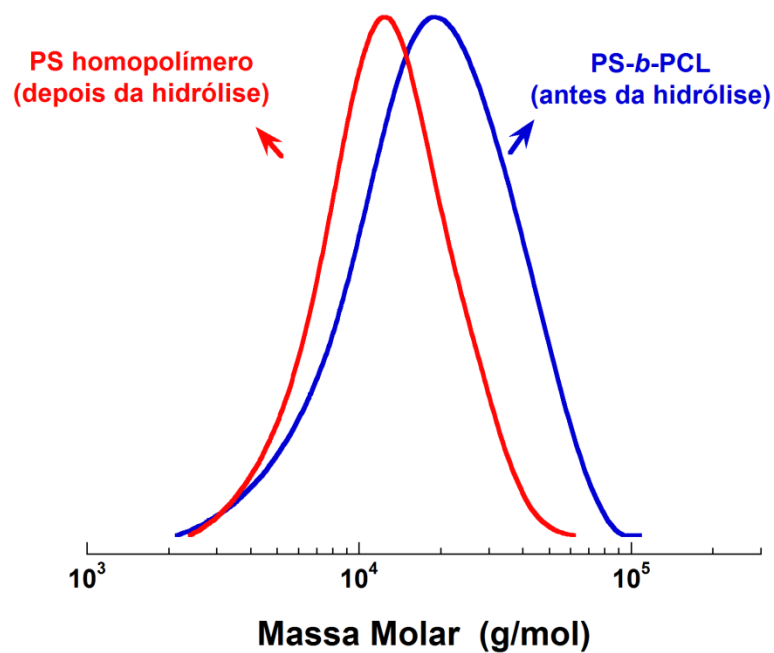


Figura 37 - Cromatogramas de GPC de um copolímero PS-*b*-PCL obtido por um procedimento de reação *one-pot* (traço azul) e o correspondente produto hidrolisado (traço vermelho) obtido depois de 24 de reação a 85 °C com HCl 30%.

A existência do copolímero dibloco também foi verificada por RMN  $^1\text{H}$ , mostrado na Figura 38, confirmando a eficiência da hidrólise e indicando PS como único produto final da reação, já que os hidrogênios atribuídos à PCL não são verificados no respectivo espectro da amostra hidrolisada.

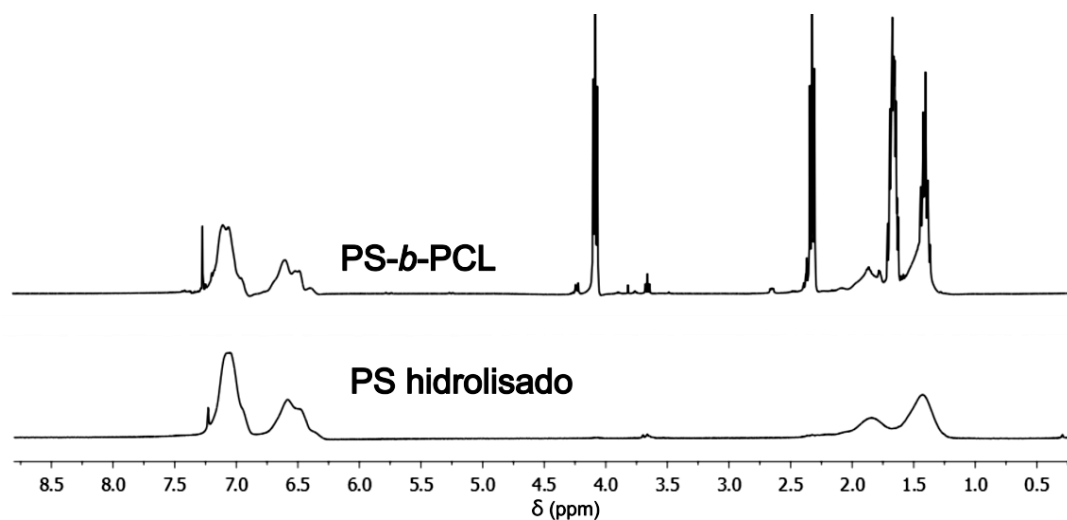


Figura 38 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  de um copolímero PS-*b*-PCL sintetizado em um procedimento *one-pot* e do correspondente produto hidrolisado obtido depois de 24h de reação a 85°C com HCl 30%.

A clara vantagem deste método *one-pot*/etapa única é a conveniência e simplicidade do procedimento, permitindo fácil acesso a copolímeros diblocos PS-*b*-PCL. A principal limitação associada a este método é a grande diferença em termos de taxa de polimerização para a RAFT do St e a ROP da  $\epsilon$ -CL, a 100 °C. Conversão praticamente quantitativa é normalmente alcançada depois de 24h a 27 °C na ROP da  $\delta$ -valerolactona e  $\epsilon$ -CL.<sup>35</sup> A temperatura de reação mais elevada aplicada neste estudo (100 °C) significa que o monômero  $\epsilon$ -CL foi totalmente convertido em polímero dentro da escala de tempo dos experimentos aqui descritos (até 8h). Por outro lado, a taxa de conversão do St variou de 30% a 57%. Quando valores de DP(alvo) foram escolhidos (DP(alvo) [St]:[ $\epsilon$ -CL] = 200:200, ou maior), a mistura da reação eventualmente tornou-se opaca devido a precipitação de pequenas partículas visíveis. Observou-se que a reação deveria ser parada antes deste ponto, para evitar a presença de múltiplas distribuições de massa molar. Em todos os casos, um considerável aumento na viscosidade do meio reacional foi observado logo após o início da polimerização.

A ROP da  $\epsilon$ -CL pode também ser mediada por  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ , que é provavelmente o catalisador mais comumente usado para este propósito. A atenção especial dada a este composto deve-se a sua tolerância biológica. A polimerização é também realizada na presença de compostos com hidrogênio ativo (ex. alcoóis) como espécies co-iniciadoras. Quando compostos sem hidrogênios ativos são adicionados, impurezas no meio podem iniciar a polimerização.<sup>27,133</sup> O caminho da reação na presença de um sistema catalisador/iniciador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2/\text{ROH}$  é bastante complexo e se processa através do mecanismo de coordenação-

inserção. Ao contrário do mecanismo de monômero ativado – apresentado na seção de revisão da literatura,<sup>27</sup> o mecanismo de coordenação-inserção não é unânime em sua totalidade. Kowalski e colaboradores<sup>41</sup> propuseram um mecanismo alternativo, mostrado na Figura 39, sendo um dos mais aceitos atualmente, o qual estabelece que quando da coordenação do álcool ao centro de Sn, um complexo iniciador é formado antes da polimerização. O equilíbrio formado entre o  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  e o álcool resulta na liberação de um fragmento ácido do catalisador (veja Figura 11 e Figura 12 na seção de revisão da literatura). Tão logo o complexo alcóxido de estanho é formado a reação é iniciada.

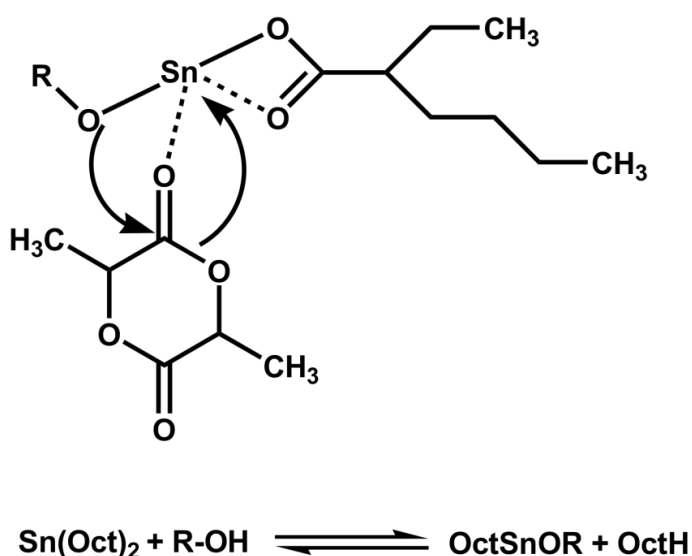


Figura 39 - Complexo alcóxido de estanho iniciador de polimerizações de lactonas. Figura adaptada de Kowalski, A.<sup>41</sup>

Um importante ponto relacionado com o uso de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  é que a ROP requer uma alta temperatura, tipicamente na faixa de 90 a 130 °C. Sob esta condição, a polimerização RAFT do St pode então ser termicamente iniciada e, conseqüentemente, o uso de um iniciador radicalar não é mais necessário. Além disso, a taxa de polimerização da  $\epsilon$ -CL é mais lenta com  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  do que com DPP, indicando que a viscosidade do meio reacional, como uma função do tempo de reação, deve ser bastante diferente.

Como na primeira parte do estudo, foi investigado se um macro-CTA PCL sintetizado por ROP usando o sistema catalisador/co-iniciador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2/\text{BSTSE}$  a 120 °C pode sofrer extensão de cadeia quantitativa por um processo RAFT subsequente. A Figura 40 revela uma mudança para massa molar mais alta no cromatograma de GPC, bem como, o macro-CTA foi estendido pela RAFT, rendendo o copolímero dibloco PS-*b*-PCL, apesar de que um pequeno

ombro com  $M_n$  característico do macro-CTA PCL aparecer no respectivo cromatograma. Stenzel e colaboradores<sup>92</sup> reportaram previamente tanto a preparação de polilactídeo macro-CTA, usando o mesmo método e sucessivamente a extensão de cadeia com RAFT do bloco poli(*N*-isopropilacrilamida).<sup>92</sup>

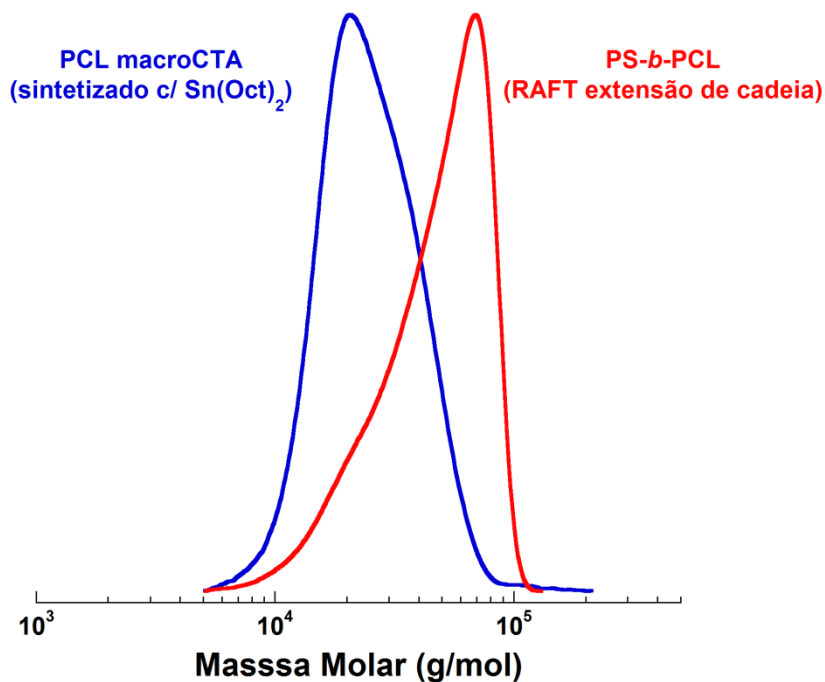


Figura 40 - Cromatogramas de GPC de uma PCL macro-CTA preparada usando  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalisador para o processo ROP (Tabela 1 exp. 10) e correspondente extensão de cadeia por RAFT do St. (Tabela 1 exp. 11).

O resultado das reações *one-pot* realizadas com BSTSE funcionando simultaneamente como o agente RAFT e co-iniciador ROP juntamente com  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  foi interessante e instigante. Os polímeros apresentaram cromatogramas de GPC com diferentes formas, dependendo do sistema de detecção (RI ou UV) (Figura 41), indicando que eles consistem de uma mistura de cadeias com características composicionais variáveis.

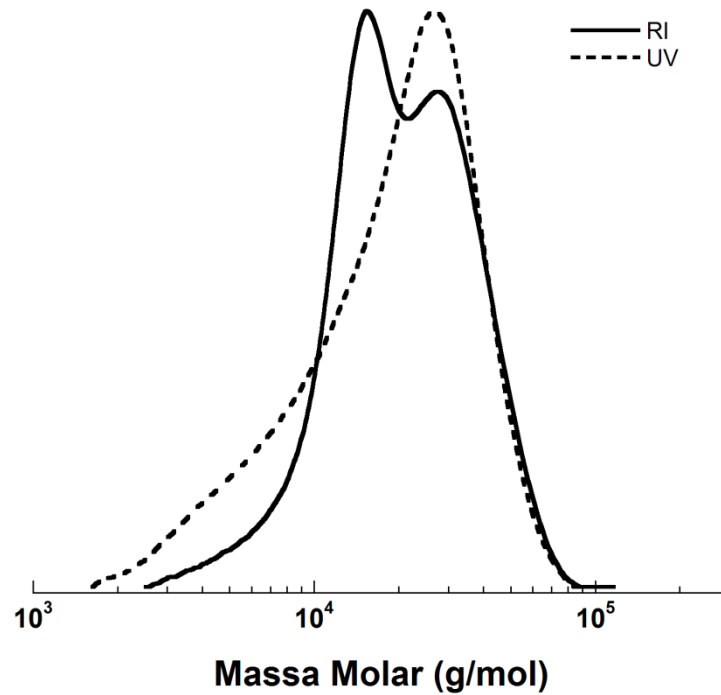


Figura 41 - Cromatogramas de GPC de amostras do polímero resultante de um experimento de polimerização *one-pot* envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, na presença de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalisador (Tabela 1, exp. 12).

Considerando-se que a absorção de luz em 254 nm é dominada pelos anéis benzênicos do PS, os resultados na Figura 41, revelam a presença de uma distribuição rica em PCL de baixa massa molar, como função da baixa absorção do UV-Vis. O perfil do GPC realizado em 433 nm foi similar, embora com um ruído de baixo sinal (Figura 42). O mesmo foi também observado na presença de um iniciador radicalar para outras amostras listadas na Tabela 1 (exp 14-16).

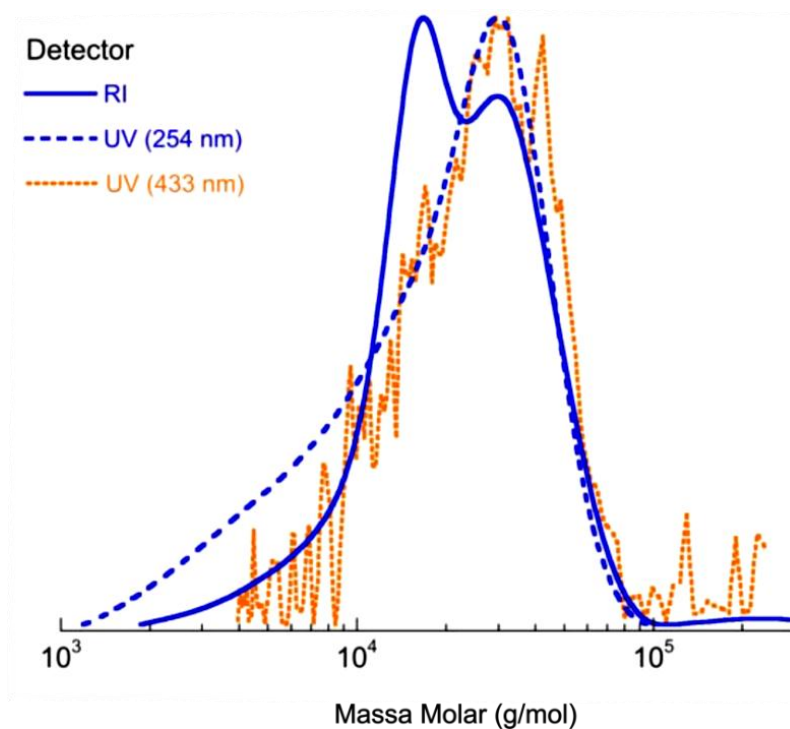


Figura 42 - Cromatogramas de GPC obtidos com três sistemas de detecção distintos (conforme indicado) em THF para uma amostra de polímero resultante de uma reação de polimerização one-pot envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, na presença de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalisador ROP (Tabela 1, exp. 12).

Um experimento usando amostras com uma distribuição bimodal, tais como macro-CTA para a polimerização RAFT de estireno, revelou em todos os casos, que uma das distribuições permanecia inalterada (Figura 43). A principal funcionalidade química para um processo RAFT controlado é, portanto, parcialmente perdida durante os processos *one-pot* com  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ , a efeito de que está relacionada à etapa de adição-fragmentação.

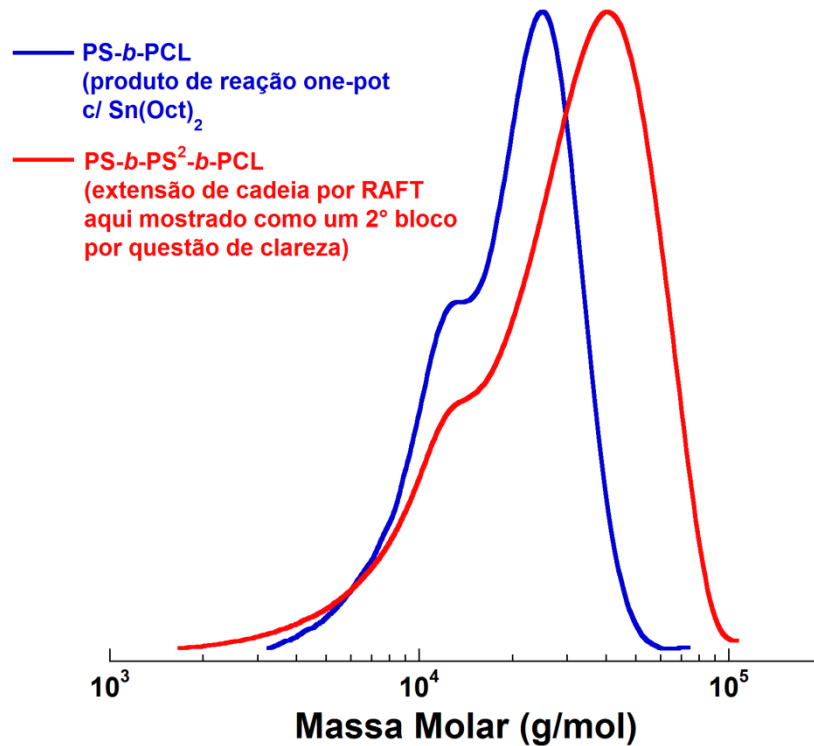


Figura 43 - Cromatogramas de GPC de um copolímero PS-*b*-PCL preparado usando Sn(Oct)<sub>2</sub> como catalisador no processo ROP (condições experimentais: [CTA]:[I]:[Sn(Oct)<sub>2</sub>]:[CL] = 1:0:0,25:0,5:150:150, [St]<sub>0</sub>: [CL]<sub>0</sub> = 2,88 M, T = 120 °C) e usado para extensão de cadeia pela polimerização RAFT do St. (condições experimentais: [PS-*b*-PCL macro-CTA]:[I]:[Sn(Oct)<sub>2</sub>]:[St]:[CL] = 1:0,25:-:200:-, [St]<sub>0</sub> = 2,88 mol/L, T = 120 °C).

Considerando os resultados reportados, outros experimentos foram planejados para esclarecer a origem das reações de polimerização paralelas. Em um destes testes, a síntese one-pot foi conduzida em duas etapas; todos os reagentes, salvo Sn(Oct)<sub>2</sub>, foram adicionados ao frasco e a polimerização RAFT do estireno foi primeiro realizada por 10h a 120 °C. A mistura da reação foi então aberto ao ar e resfriado a temperatura ambiente (isto é, a RAFT do St foi parada) antes da adição de uma pequena alíquota de Sn(Oct)<sub>2</sub> em tolueno. A solução foi desgaseificada novamente e o frasco foi re-imerso no mesmo banho de óleo a 120 °C por mais 11h. Este procedimento promoveu o início da ROP Sn(Oct)<sub>2</sub>, que ocorreria simultaneamente com a RAFT do St iniciada termicamente deste ponto em diante. As características dos polímeros assim obtidos são mostradas na Figura 44.

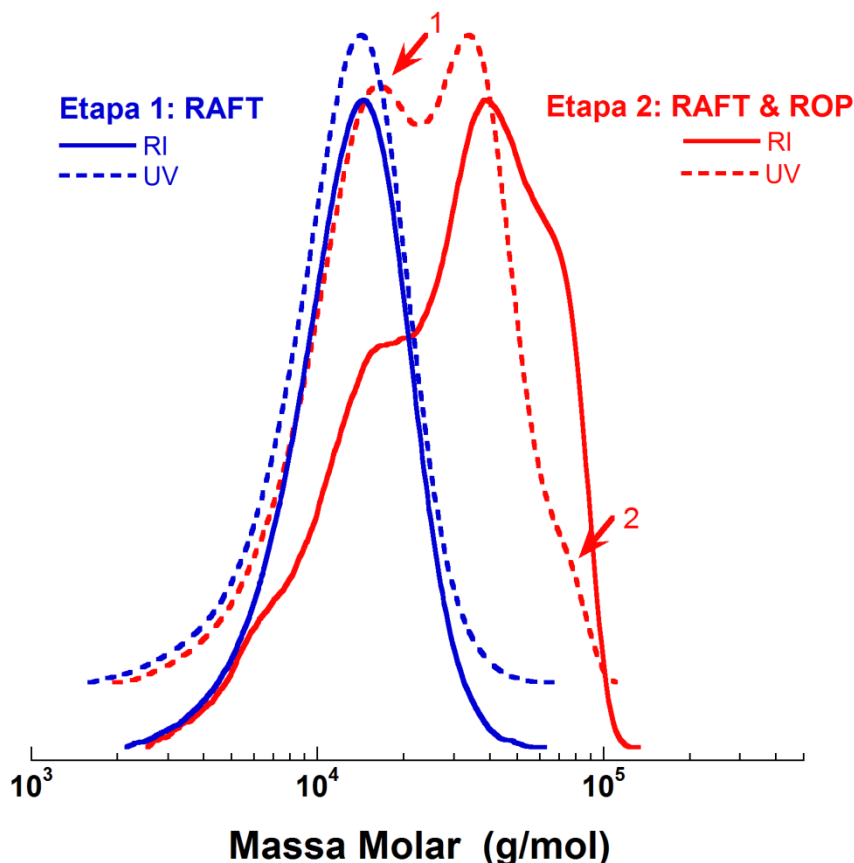


Figura 44 - Cromatogramas de GPC de amostras de polímero obtidos em uma polimerização one-pot/two-step envolvendo (a) RAFT (etapa 1, 7h), e (b) processos simultâneos RAFT (iniciado termicamente) e ROP na presença do catalisador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (etapa 2, + 5h, conv. (St) = 73%, conv. (CL) = 77%). Condições experimentais:  $[\text{CTA}]:[\text{I}]:[\text{Sn}(\text{Oct})_2]:[\text{St}]:[\text{CL}] = 1:0,25:0,5:200:200$ ,  $[\text{St}]_0 = [\text{CL}]_0 = 2,88$  mol/L,  $T = 120$  °C.

Na primeira parte, somente cadeias de PS bem definidas foram formadas ( $M_n$  (GPC) =  $11400$  g.mol<sup>-1</sup>;  $M_w/M_n = 1,20$ ), mas depois de mais 11h de reação os cromatogramas de GPC indicam o mesmo comportamento como discutidos acima, isto é, distribuições multimodais com composições diferentes ( $M_n$  (GPC) =  $18600$  g.mol<sup>-1</sup>;  $M_w/M_n = 1,73$ ). As intensidades relativas variáveis dos diferentes picos em cada detector (RI ou UV em 254 ou 433 nm) são indicativos da existência de uma distribuição principal e, no mínimo, uma distribuição de baixa massa molar rica em PS (remanescente da etapa 1) e uma de alta massa molar rica em PCL (veja setas 1 e 2 respectivamente) neste caso particular. Análises de GPC com detector UV ajustado em 254 nm (absorção dominada por PS) e 433 (detecção somente do fragmento de CTA), mostrado na Figura 45, revela que uma significativa fração de cadeias de PS produzida na etapa 1 (primeira RAFT) perdem a funcionalidade tritiocarbonato depois de reagir com  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  na etapa 2 (RAFT e ROP). Consequentemente, estas cadeias de



polímeros não foram estendidas. O ruído de baixo sinal observado em 433 nm (ver intensidade relativa na Figura 32 (DPP) e Figura 45  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) reflete uma baixa concentração de polímero ligado com o fragmento de CTA na amostra sintetizada com  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Portanto, o fragmento tritiocarbonato é parcialmente destruído ou liberado do polímero na presença de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  em um processo simultâneo RAFT e ROP. Um experimento em que uma pequena alíquota desgaseificada de uma solução de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  em tolueno foi injetada na mistura da reação sem resfriamento (por ex.: a RAFT do St não foi parada) produziu o mesmo resultado.

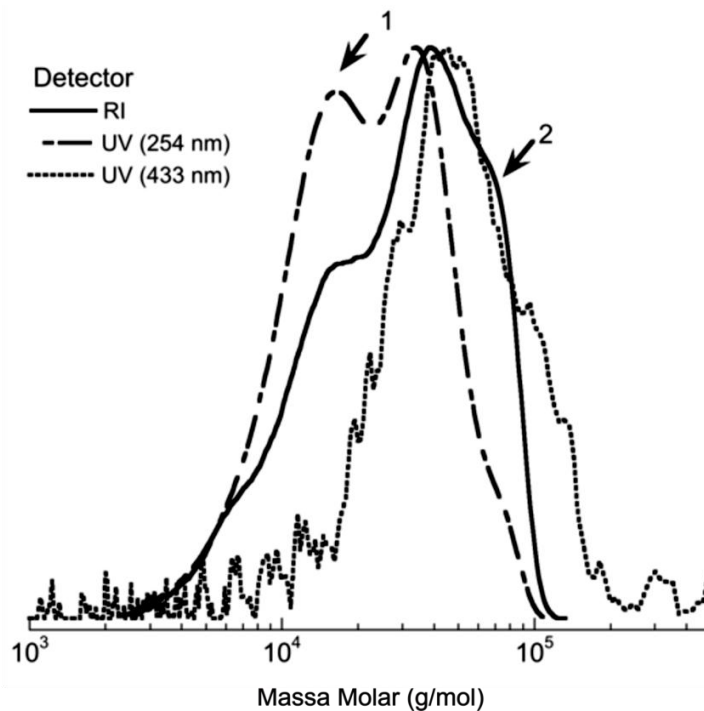


Figura 45 - Cromatogramas de GPC de amostras de polímero obtidos em uma polimerização *one-pot/two-step* envolvendo (a) RAFT (etapa 1, 7h), e (b) processos simultâneos RAFT (iniciado termicamente) e ROP na presença do catalisador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (etapa 2, + 5h, conv. (St) = 73%, conv. (CL) = 77%). Condições experimentais:  $[\text{CTA}]:[\text{I}]:[\text{Sn}(\text{Oct})_2]:[\text{St}]:[\text{CL}] = 1:0,25:0,5:200:200$ ,  $[\text{St}]_0 = [\text{CL}]_0 = 2,88 \text{ mol/L}$ ,  $T = 120 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Outras observações relevantes feitas neste estudo incluem: i) a RAFT do St e ROP da CL catalisada por  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  produzem amostras de polímeros na forma de um pó branco, indicando assim que o fragmento tritiocarbonato, que geralmente torna o polímero levemente amarelo, é perdido; ii) a RAFT do St na presença de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  rende PS com uma grande diferença entre  $M_n(\text{teo})$  e  $M_n(\text{GPC})$  ( $M_n(\text{GPC}) \gg M_n(\text{teo})$ ), sugerindo que as etapas de pré-equilíbrio a equilíbrio de cadeia da RAFT são interrompidas por  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ , de modo que uma significativa fração de BSTSE não é envolvida na polimerização; iii) hidrólise de amostras

multimodal, semelhante ao que é mostrado na Figura 41, resultou em um homopolímero PS com uma distribuição de massa molar bastante larga ( $M_w/M_n \approx 1,40$ ), indicando a perda do controle da polimerização RAFT; e iv) alta conversão é observada no processo ROP apesar de sistemas mal definidos.

Considerando o fato que compostos de estanho são oxidativamente instáveis, os dados reportados acima aprecem para verificar que a interação entre  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  e espécies dormentes e ativas carregando uma função tritiocarbonato envolvido nas etapas de transferência reversível e equilíbrio de cadeia do mecanismo RAFT (mecanismo proposto na primeira publicação deste tópico<sup>44</sup> e discutido por Moad e Barner-Kowollik<sup>79</sup>) é a origem da formação de distribuições multimodal, e, portanto, compostos eletroquimicamente ativos devem ser evitados em polimerizações simultâneas envolvendo processo radicalares controlados.

A estabilidade do agente CTA BSTSE durante os processos simultâneos RAFT e ROP foi investigado por espectroscopia UV-Vis *in situ*. Os espectros UV-Vis foram registrados em estágios selecionados do programa temperatura-tempo indicado, durante reações de polimerização. Quando DPP foi usado como catalisador ROP (Figura 46) um pequeno efeito batocrômico do  $\lambda_{\text{max}}$  característico do CTA (433 nm), acompanhado por uma diminuição na intensidade de absorção, foi observado quando a temperatura foi elevada a 90 °C.

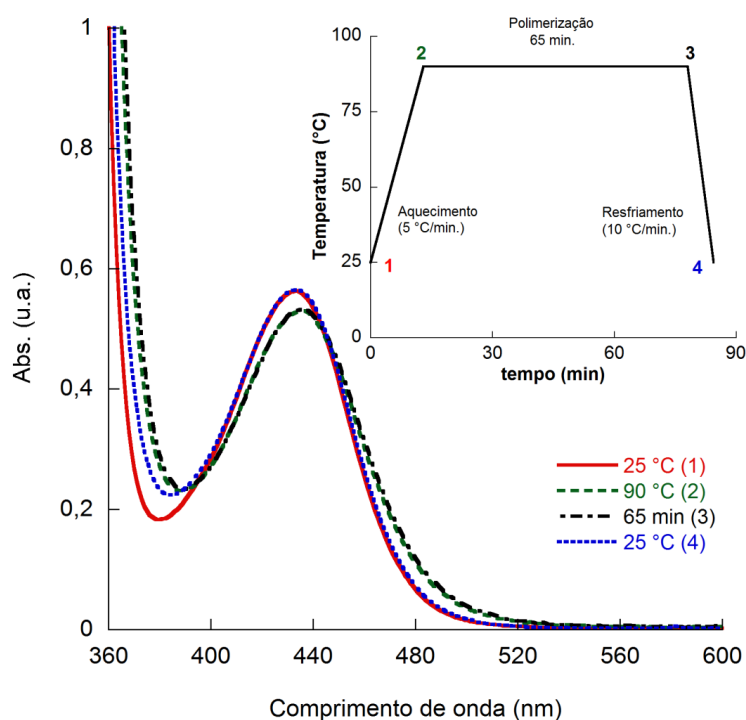


Figura 46 - Espectros de UV-Vis registrados em estágios selecionados do programa de tempo-temperatura (adendo) durante uma reação de polimerização *one-pot* com processos RAFT e ROP simultâneos, usando DPP como catalisador ROP. Condições experimentais:  $[\text{CTA}]:[\text{AIBN}]:[\text{DPP}]:[\text{St}]:[\text{CL}] = 1:0,25:0,5:10:10$ ,  $[\text{St}]_0 = [\text{CL}]_0 = 2,88 \text{ mol/L}$ .

Nesta temperatura a polimerização RAFT já iniciou e nenhuma outra mudança foi detectada durante o tempo de polimerização. Após o resfriamento da reação, o perfil do sinal foi totalmente reconvertido, corroborando que o grupo tritiocarbonato do CTA é estável sob tais condições. Pelo contrário, mudanças irreversíveis da estrutura do CTA ocorreram na presença de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (Figura 47). Neste caso, a intensidade de absorção no  $\lambda_{\text{max}}$  depois da polimerização foi consideravelmente menor do que a observada antes da reação.

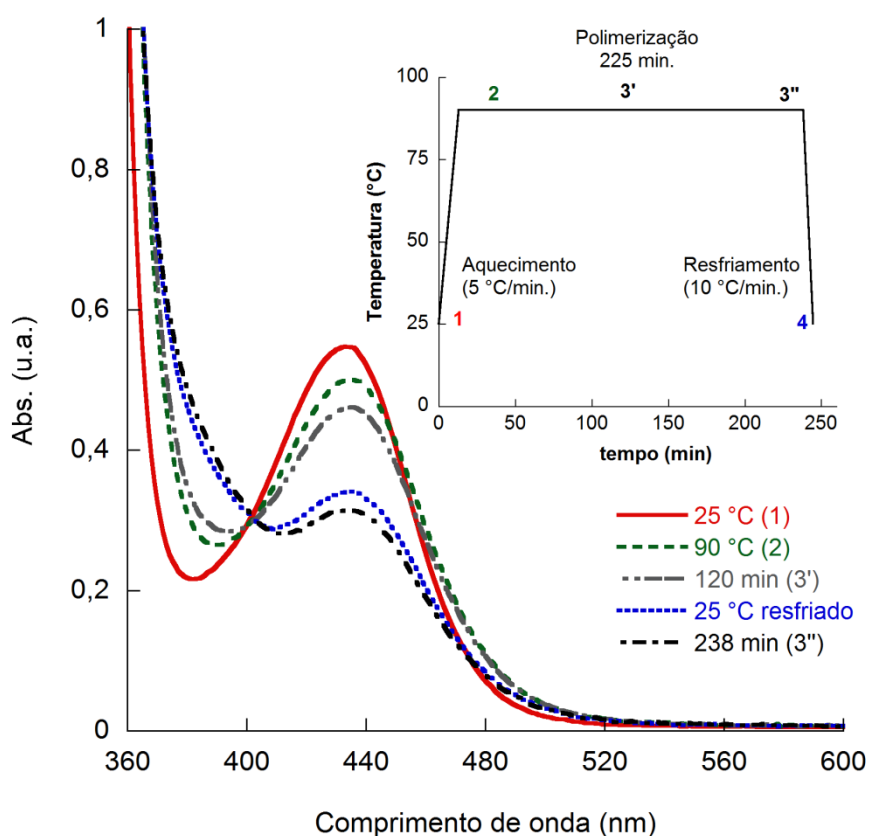


Figura 47 – Espectros de UV-Vis registrados em estágios selecionados do programa de tempo-temperatura (adendo) durante uma reação de polimerização *one-pot* com processos RAFT e ROP simultâneos, usando  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalisador ROP. Condições experimentais:  $[\text{CTA}]:[\text{AIBN}]:[\text{Sn}(\text{Oct})_2]:[\text{St}]:[\text{CL}] = 1:0,25:0,5:10:10$ ,  $[\text{St}]_0 = [\text{CL}]_0 = 2,88 \text{ mol/L}$ .

Na verdade, o CTA reage rapidamente com  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (Figura 48) mudando a cor da solução de amarelo para bronze, característico de sulfeto de estanho precipitado. Estes precipitados causam o forte fundo de absorção detectado nos pontos 3 e 4. O mesmo comportamento foi manifestado por outro agente RAFT do tipo tritiocarbonato (ácido 2-(dodeciltiocarbonotioiltio)-2-metilpropanóico). Embora a reação pareça ser mais lenta durante processos RAFT e ROP simultâneos (nenhum precipitado observado), isso pode certamente

estar na origem de distribuições de cadeias poliméricas multimodais, com composição variável verificado quando  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  é usado como catalisador.

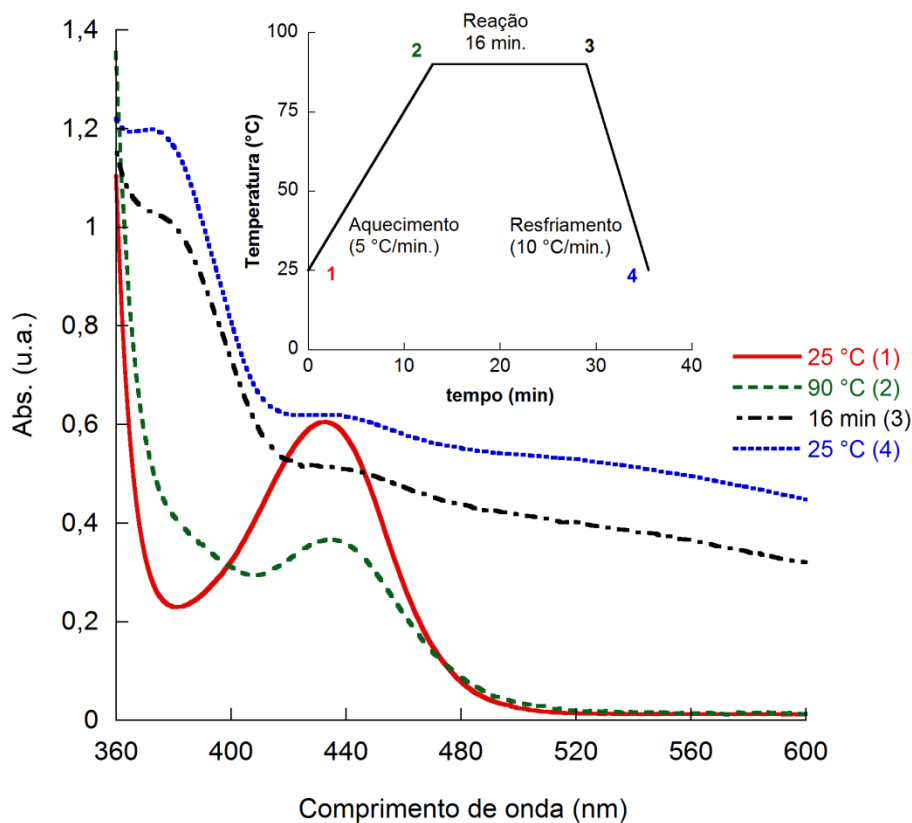


Figura 48 - Espectros de UV-Vis registrados em estágios selecionados do programa de tempo-temperatura (adendo) durante a reação entre BSTSE e  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ .

#### 4.2 SÍNTESE *ONE-POT* DE COPOLÍMEROS ENXERTADOS P(HEMA-CO-HEMA-G-PCL).

Polímeros ramificados constituem um tipo de arquitetura macromolecular em que cada molécula possui mais de dois finais de cadeia.<sup>134</sup> Estas particularidades conferem propriedades físicas e químicas únicas que definitivamente influenciam sua morfologia em bulk e sua ordem dinâmica em nanoescala.<sup>96,135</sup>

Arquiteturas macromoleculares ramificadas são importantes, de uma perspectiva científica, porque exibem propriedades que refletem os efeitos combinados incompatibilidade termodinâmica dos diferentes segmentos poliméricos e as restrições estruturais da arquitetura ramificada.<sup>136</sup> Como no caso dos dendrímeros, copolímeros enxertados apresentam propriedades físico-químicas diferenciadas daquelas dos polímeros lineares de mesma massa molar, tais como, cadeias poliméricas multiterminais, falta de emaranhamento significativo no

estado sólido,<sup>137</sup> alta solubilidade em vários solventes e baixa viscosidade de fusão.<sup>138</sup> A compreensão do comportamento físico-químico deste tipo de copolímero é relevante se levarmos em conta o fato que copolímeros comercialmente sintetizados frequentemente exibem algum grau de ramificação. Como isso é bem conhecido, várias técnicas de processamento de polímeros industriais (tais como extrusão, moldagem e fiação por fusão de fibras sintéticas) envolvem o ponto de fusão dos polímeros, e a presença de enxertos deve ser considerada a fim de prever efetivamente o seu comportamento.<sup>99</sup>

Os copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, mostrados na Tabela 2, foram obtidos, conforme ilustrado no esquema mostrado na Figura 49, em um processo similar ao reportado por Le Hellaye e colaboradores<sup>87</sup> com o monômero HEMA atuando como coiniciador na ROP da  $\epsilon$ -CL. A diferença reside no fato que no método aqui relatado usou-se, no processo ROP, o organocatalisador DPP e estrategicamente um agente CTA, no processo RAFT, que também atua como coiniciador da ROP. Desta forma, os métodos “*grafting from*” e “*grafting through*” ocorrem concomitantemente. Com isso, obtém-se um copolímero enxertado, sendo a cadeia principal formada pelo segmento PHEMA com enxertos de PCL pendentes e um segundo bloco de PCL conectado ao fragmento Z do CTA.

Tabela 2 – Condições experimentais dos copolímeros P(HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL sintetizados por processos RAFT e ROP simultâneos.

Exp	Copolímero	P(HEMA <sub>x</sub> - <i>co</i> -HEMA <sub>y</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>n</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>n</sub>					
		Tempo (h)	DP(teo) <sup>a</sup> x:y:n	M <sub>n</sub> (alvo) <sup>b</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n</sub> (teo) <sup>c</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n</sub> (GPC) <sup>d</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
18	P(HEMA <sub>30</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>15</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>15</sub>	24	03:27:14	57200	48700	46000	1,11
19	P(HEMA <sub>50</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>10</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>10</sub>	24	12:32:14	65000	58500	44200	1,17
20	P(HEMA <sub>50</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>10</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>10</sub>	4	09:31:10	65000	41700	39600	1,14
21	P(HEMA <sub>50</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>10</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>10</sub>	2	10:35:07	65000	34600	32300	1,19
22	P(HEMA <sub>50</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>10</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>10</sub>	1	07:38:08	65000	41500	38600	1,13
23	P(HEMA <sub>30</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>8</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>8</sub>	2	06:24:09	32500	28600	41200	1,14

<sup>a</sup> = determinado por RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> = {130,14 \* ([HEMA]<sub>0</sub>/[RAFT]<sub>0</sub>)} + {[CL]<sub>0</sub>/[HEMA]<sub>0</sub>} \* (1 + [HEMA]<sub>0</sub>/[RAFT]<sub>0</sub>) \* 114,14} + 244,4

<sup>c</sup> = [(x + y) \* 130,14] + [n \* (y + 1) \* 114,14] + 244,4

<sup>d</sup> = determinado por GPC, com eluente THF, a 40°C, calibrado com padrão de PS, usando constantes de Mark-Houwink ( $K = 13,95 \times 10^{-5} \text{ dL g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,786$  para PCL).

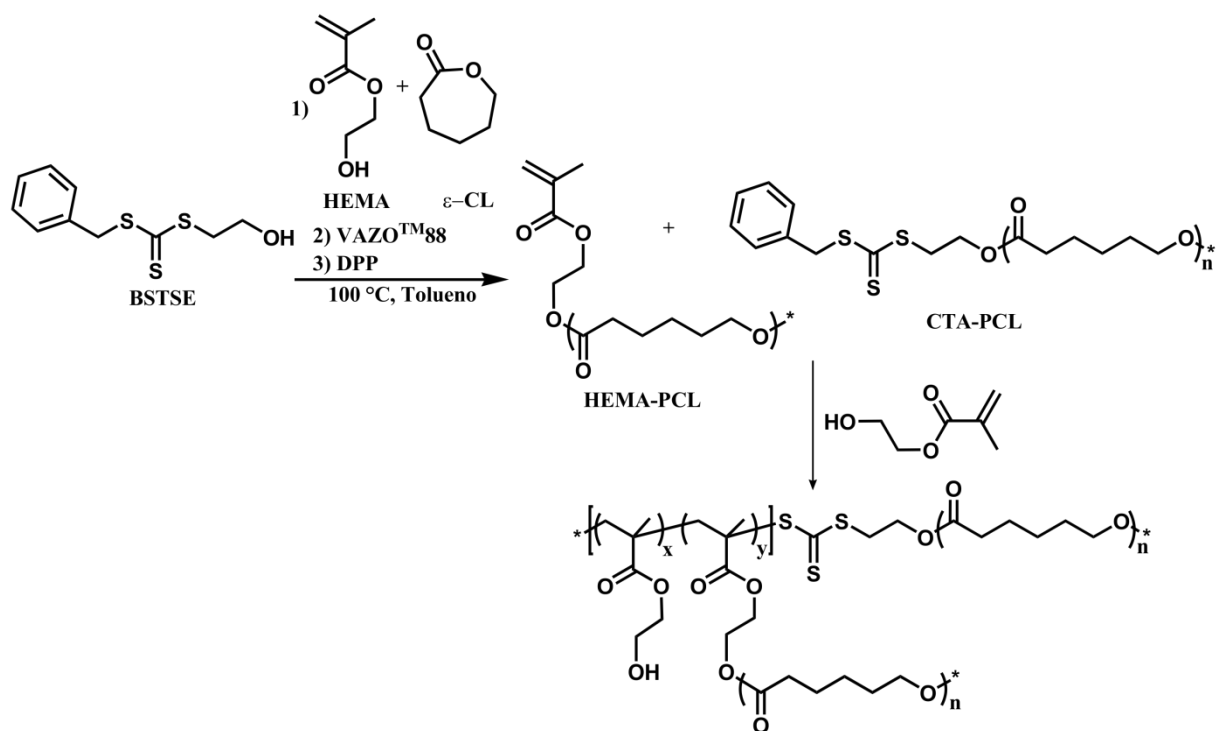


Figura 49 - Esquema de síntese *one-pot* do copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL por processo RAFT e ROP simultâneos.

Os valores de  $x$ ,  $y$ , e  $n$ , conforme Figura 49, foram determinados através de análises de RMN de  $^1\text{H}$ . O grau de polimerização da cadeia principal PHEMA ( $x + y$ ), que representa a soma das frações enxertadas e não-enxertadas, foi determinado usando-se DMF como um padrão interno. O grau de polimerização das cadeias de PCL enxertadas ( $n$ ) foi determinado através da razão entre as integrais do sinal (i) em 1,36 ppm (2H, t, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), referente aos dois hidrogênios da cadeia principal de PCL, em relação ao sinal (l) dos hidrogênios do grupo metileno do final da cadeia (PCL-CH<sub>2</sub>OH, 2H) em 3,63 ppm. A fração de HEMA-PCL livre foi obtida por análises de  $^1\text{H}$  RMN e GPC. A razão entre os valores das integrações (l + d) no espectro de  $^1\text{H}$  RMN, que expressa o número total de unidades HEMA, tanto enxertadas como não, e o sinal (a'), referente ao número de unidades HEMA relativas ao homopolímero HEMA-PCL, obtém-se a fração de HEMA-PCL livre. A densidade de enxerto do copolímero, isto é, quantas unidades de HEMA no copolímero possuem uma PCL pendente, foi determinada subtraindo-se da integração do pico (l) o percentual calculado de HEMA-PCL homopolímero. A razão entre a integral do pico (d), referente aos dois hidrogênios CH<sub>2</sub>-OH de unidades de PHEMA não enxertadas no copolímero, e o valor da subtração do pico (l) menos o percentual de HEMA-PCL homopolímero, equivale ao percentual de PHEMA não enxertado no copolímero.

Conhecendo-se estes percentuais, através de um simples cálculo, relacionando-os com os valores determinados para  $(x + y)$  é possível determinar separadamente os valores de  $x$  e  $y$ .

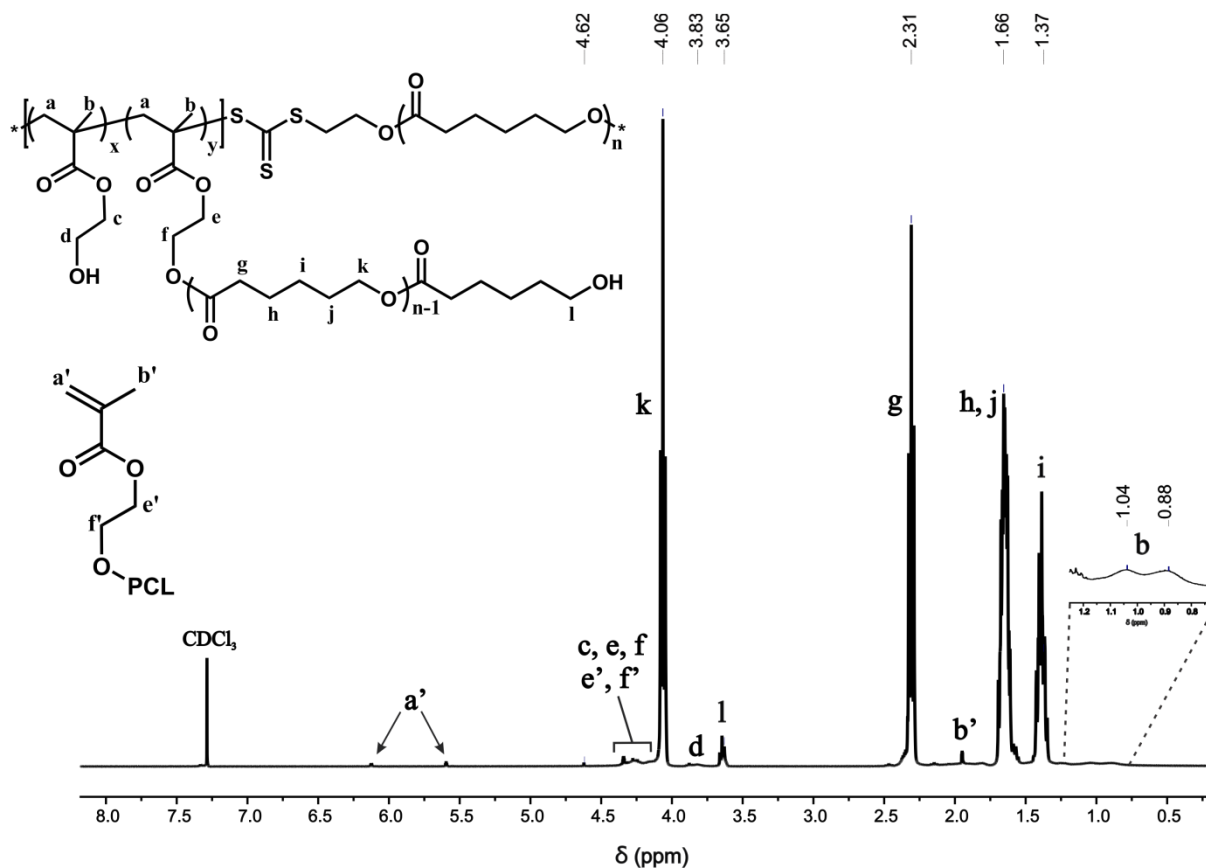


Figura 50 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do copolímero **21** purificado.

Da mesma forma que relatado por Le Hellaye e colaboradores,<sup>87</sup> nas análises de GPC verificou-se a formação de um homopolímero HEMA-PCL ou CTA-PCL, uma vez que o agente BSTSE também possui uma hidroxila terminal e em função disso também participa da reação como iniciador na ROP. Conforme ilustrado no esquema da Figura 49, o mecanismo desta reação passa pela etapa intermediária de formação do homopolímero HEMA-PCL e do macroCTA CTA-PCL. Após a formação destas duas espécies, através da ROP da  $\epsilon$ -CL, o processo RAFT ocorre entre o macroCTA e o macromonômero HEMA-PCL, mais a pequena fração de HEMA que não participou da ROP, conforme indicado pela segunda seta do esquema de síntese.

A ROP da  $\epsilon$ -CL é conduzida na presença do organocatalisador DPP, composto que apresenta uma ótima atividade em processos desta natureza, não é eletroquimicamente ativo e não interfere no processo RAFT por reação antagônica com o agente CTA, conforme observado quando octanoato de estanho ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) é usado como catalisador. O processo

ROP da  $\epsilon$ -CL, catalisado pelo DPP, ocorre de forma rápida, até mesmo em temperatura ambiente. Como se pode observar na Figura 51, quando o processo consiste na RAFT do HEMA e este atuando como coiniciador da ROP da  $\epsilon$ -CL, dando origem ao copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, um excelente controle da reação e estreita distribuição de massa molar são observados.

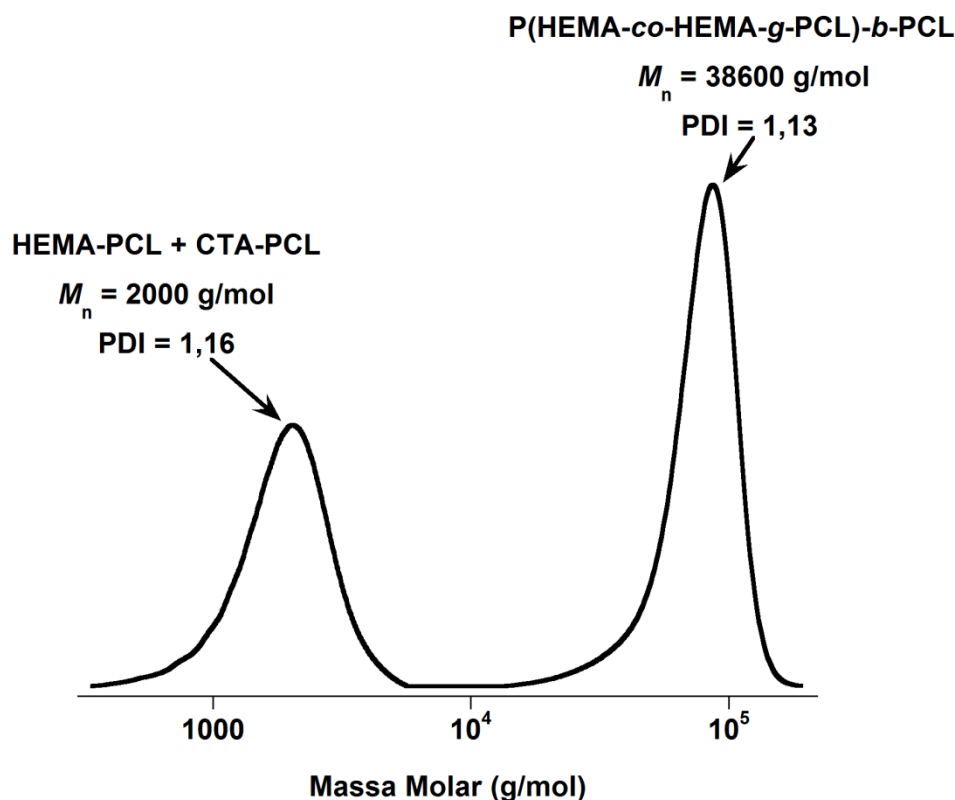


Figura 51 - Traços de GPC (THF) de amostra purificada de P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL (Cop 22, Tabela 2), mostrando a presença de homopolímeros HEMA-PCL e CTA-PCL.

Na Figura 52 são apresentados traços de GPC de uma reação do copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, em que se pode observar a variação de duas populações com o decorrer do tempo. A de menor massa corresponde ao homopolímero HEMA-PCL ou CTA-PCL e a de maior referente ao copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL. Claramente se pode notar que em estágios iniciais tem-se uma elevada proporção de homopolímero, pois o processo ROP, nestas condições, é mais rápido que a RAFT. Com o passar do tempo observa-se que o pico tende a um valor mínimo, ao passo que um aumento significativo na proporção do copolímero é observado.



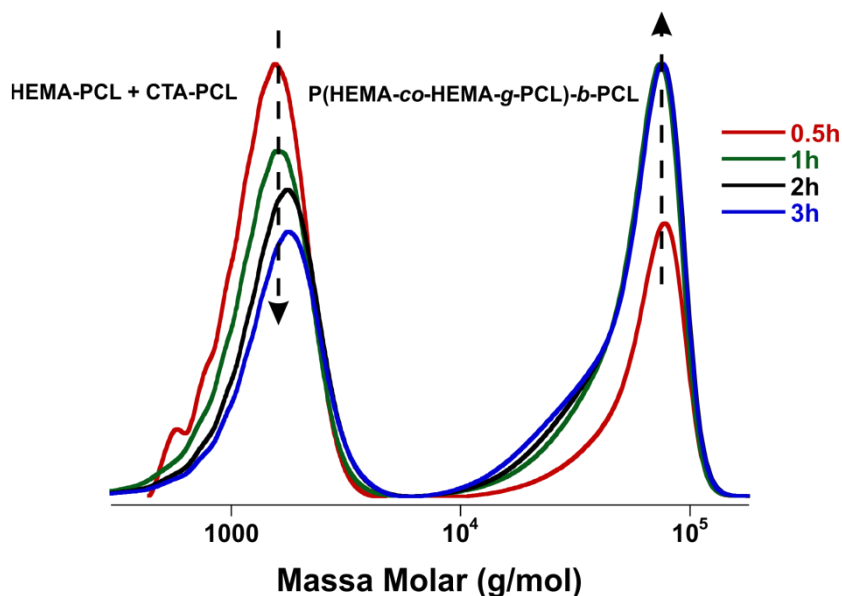


Figura 52 - Traços de GPC (THF) de alíquotas ao decorrer de uma reação de obtenção do copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, mostrando a presença de homopolímeros HEMA-PCL e CTA-PCL.

Diferentemente dos relatos de Le Hellaye e colaboradores,<sup>87</sup> que verificaram uma diminuição do controle da reação em função do aumento da concentração de HEMA, os dados aqui apresentados mostram que até mesmo nas maiores concentrações de HEMA baixos valores de distribuição de massa molar foram alcançados. Por exemplo, conforme mostrado na Figura 53 (superior), copolímero **20** foi obtido com valor de  $M_w/M_n = 1,14$ . Outro ponto interessante está relacionado ao tempo, o qual verificou-se não afetar o controle da reação. Na Figura 53 (inferior) é apresentado o cromatograma de GPC do copolímero **19**, com DP(alvo) = P(HEMA<sub>50</sub>-*g*-PCL<sub>10</sub>)-*b*-PCL<sub>10</sub> sintetizado em 24 horas de reação. Da mesma forma, o copolímero **18**, com DP(alvo) = P(HEMA<sub>30</sub>-*g*-PCL<sub>15</sub>)-*b*-PCL<sub>15</sub>, foi sintetizado em 24h, resultando em baixo valor de distribuição de massa molar.

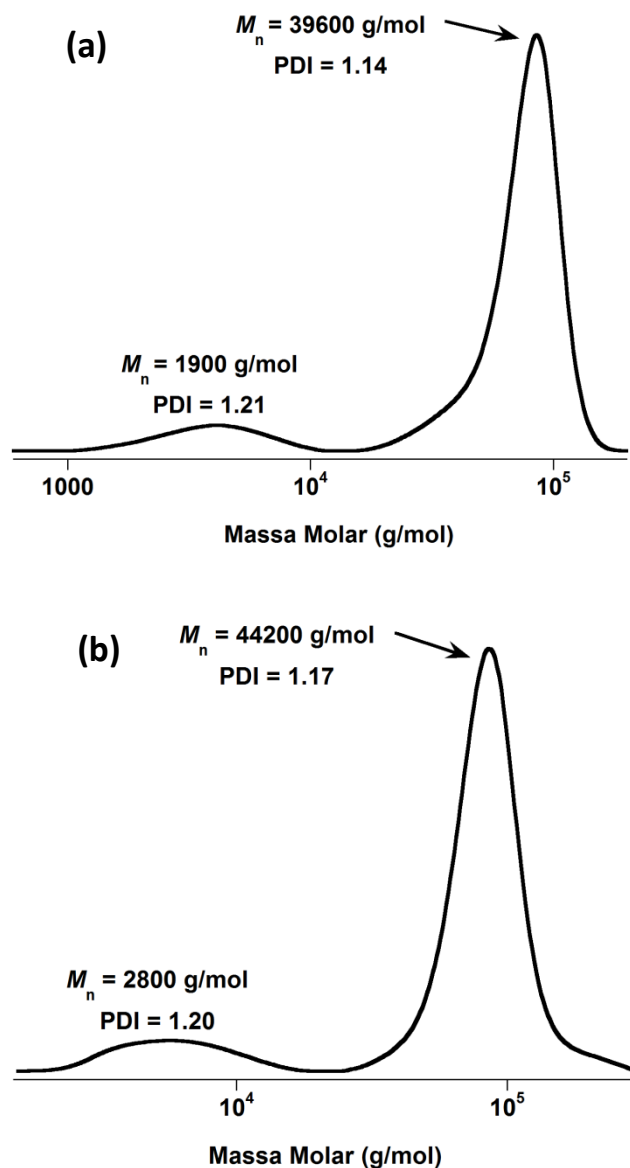


Figura 53 - Cromatogramas de GPC dos copolímeros 20 (a) 19 (b).

A purificação das amostras contendo o macromonômero HEMA-PCL que não reagiu pode ser efetuada através de sucessivas precipitações em metanol, conforme relatado por Le Hellaye e colaboradores<sup>87</sup> A remoção do HEMA-PCL livre pode ser confirmada por análise de GPC, conforme se observa na Figura 54.

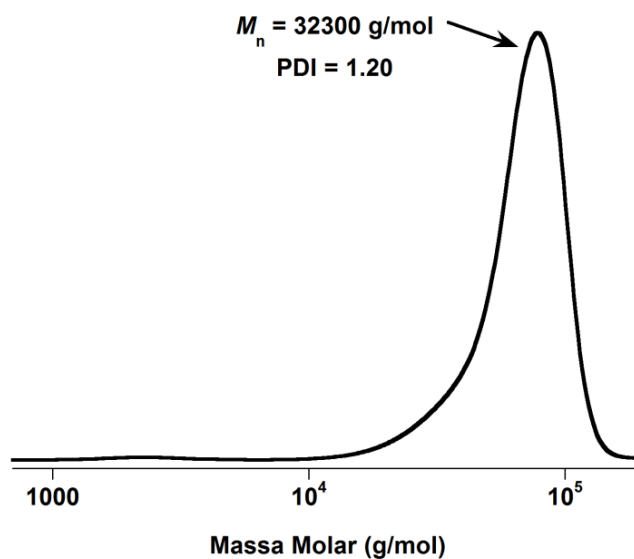


Figura 54 - Traço de GPC (THF) do copolímero 21.

#### 4.2.1 Estudo do comportamento térmico dos copolímeros P(HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL e P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL.

O comportamento térmico dos copolímeros enxertados **18**, **21**, **22**, **24**, **25** e **26** foi estudado por TGA e DSC, em comparação a um homopolímero PCL linear resumido por LPCL. As análises de DSC mostram uma notável redução no ponto de fusão para todos os copolímeros enxertados. Os copolímeros **24**, **25** e **26**, mostrados na Tabela 3, foram obtidos em uma rota sintética de três etapas, por uma metodologia envolvendo um macromonômero HEMA-PCL e um macroCTA do tipo CTA-PCL, conforme relatado na literatura.<sup>99</sup> As propriedades químicas destes copolímeros foram estrategicamente pensadas para a comparação, em termos de comportamento térmico, com os copolímeros **18**, **21**, **22** de maior massa molar e maior cadeia principal de PHEMA. Como esta metodologia envolveu inicialmente a obtenção de homopolímeros HEMA-PCL, o qual após a RAFT formaria a cadeia principal e os enxertos de PCL, e CTA-PCL, que ao final formaria o segundo bloco de PCL, neste caso os enxertos de PCL tem DP diferentes do bloco PCL, os quais foram determinados separadamente quando da caracterização de cada homopolímero, diferentemente dos copolímeros obtidos por processo *one-pot*, que apresentam o mesmo grau de polimerização tanto para os enxertos quanto para o bloco PCL. Isso é reflexo da ocorrência simultânea dos processos RAFT e ROP e pelo fato de se assumir que HEMA e BSTSE atuam de forma equivalente como co-iniciadores do processo ROP.

Tabela 3 - Propriedades químicas de copolímeros a base de PCL, obtidos por reação aniônica (LPCL) e reações RAFT e ROP em três etapas (copolímeros enxertados).

Exp	Copolímero <sup>a)</sup>	$M_n$ (GPC) <sup>c)</sup> (g/mol)	$M_w/M_n$
23	LPCL <sup>b)</sup>	11000	1,14
24	P(HEMA <sub>10-g</sub> -PCL <sub>3</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>7</sub>	5500	1,10
25	P(HEMA <sub>8-g</sub> -PCL <sub>5</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>15</sub>	7300	1,30
26	P(HEMA <sub>12-g</sub> -PCL <sub>5</sub> )- <i>b</i> -PCL <sub>15</sub>	9900	1,16

<sup>a)</sup> DP do PHEMA e de enxertos de PCL determinados por RMN de <sup>1</sup>H. <sup>b)</sup> Homopolímero PCL modelo obtido por polimerização aniônica. <sup>c)</sup> Massa molar média em número ( $M_n$ ) e dispersidade ( $M_w/M_n$ ) determinados por GPC, usando constantes de Mark-Houwink ( $K = 13,95 \times 10^{-5} \text{ dL g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,786$  para PCL).

As análises térmicas, com dados resumidos na Tabela 4, mostram um decréscimo no ponto de fusão ( $T_m$ ) e do grau de cristalinidade (X%) com a presença de enxertos. No caso particular de  $T_m$ , uma redução de  $\approx 20^\circ\text{C}$  foi detectada, bem como, uma redução de  $\approx 28\%$  no X%. Estes resultados são uma clara indicação de que a presença de enxertos nos copolímeros afeta o processo de cristalização.<sup>139</sup> Os resultados aqui obtidos estão de acordo com o reportado por Choi e Kwak para PCL hiper-ramificada (HPCL).<sup>135</sup> De acordo com este trabalho, os valores de  $T_m$  para HPCLs são todos menores que de espécies LPCL, e decrescem gradualmente com o aumento do grau de enxerto, o que é de se esperar, considerando que a presença dos enxertos em um polímero enxertado deve tornar a cristalização mais difícil do que em um polímero linear.

Tabela 4 - Dados da caracterização térmica de PCL de copolímeros enxertados a base de PCL.

COP	$T_m$ <sup>a)</sup> (°C)	X <sub>c</sub> <sup>a)</sup> (%)	$T_{max}$ <sup>b)*</sup> (°C)	$T_{max}$ <sup>b)#</sup> (°C)
LPCL	56,9	44,7	405,2	407,1
18	42,9	33,7	407,9	387,9
21	41,1	34,9	407,6	398,6
22	38,2	32,2	409,3	390,2
24	53,6	33,4	403,4	401,9
25	50,5	35,2	404,6	406,5
26	50,1	35,8	410,1	413,1

a) Temperatura de fusão ( $T_m$ ) e percentagem de cristalinidade (%X<sub>c</sub>) determinados por DSC, usando um  $\Delta H_{100\%} = 136,1 \text{ j.g}^{-1}$  para PCL 100% cristalina; b) Temperatura na taxa de degradação máxima ( $T_{max}$ ) sob N<sub>2</sub> (\*) e em atmosfera oxidativa (#), respectivamente.

No caso dos copolímeros deste trabalho, aqueles com maior densidade de enxerto (**18**, **21** e **22**) mostram os menores valores de  $T_m$ . Outro fato que pode ser observado na Tabela 4 é o efeito do grau de polimerização dos enxertos de PCL. Observa-se que quando o comprimento dos enxertos aumenta, um decréscimo nos valores de  $T_m$  é observado. Este efeito pode ser facilmente observado na Figura 55, em que as curvas de DSC de LPCL, **22** e **25** são dispostas para fins de comparação.

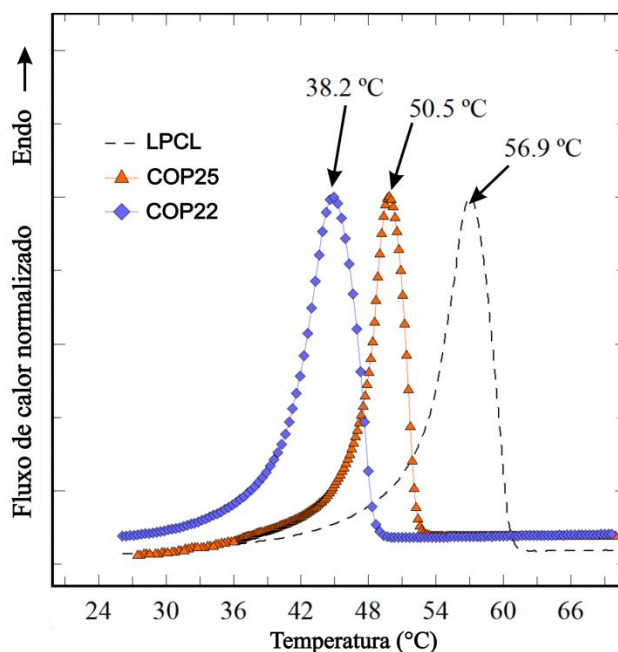


Figura 55 - Curvas de DSC da LPCL e copolímeros P(HEMA-g-PCL)-b-PCL (**25**) e P(HEMA-co-HEMA-g-PCL)-b-PCL (**22**).

Análise termogravimétrica foi usada para avaliar o processo de degradação da LPCL modelo e dos copolímeros, em função da temperatura. As Figura 56 e Figura 57 mostram as curvas de TGA e as curvas da primeira derivada em atmosfera de nitrogênio e oxigênio, respectivamente.

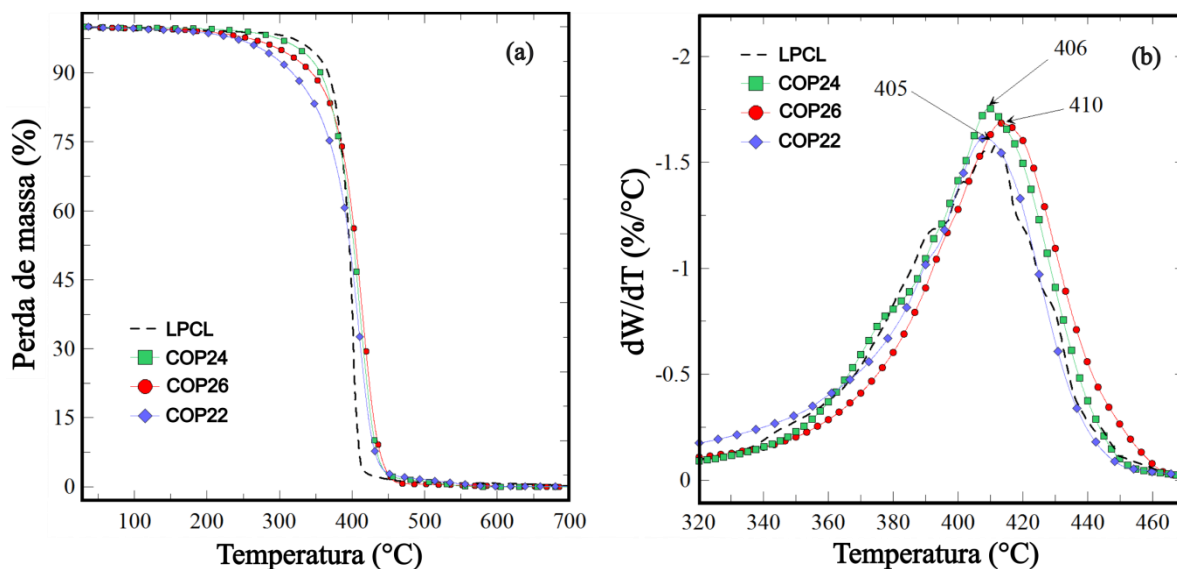


Figura 56 - a) Curvas de TGA em atmosfera de  $N_2$ , de LPCL, P(HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL (**24** e **26**) e P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL (**22**); b) Curvas de TGA da primeira derivada.

A PCL modelo (LPCL) apresenta um evento térmico em torno de 405 – 410 °C, da mesma forma que relatos da literatura.<sup>140,141</sup> Como pode ser observado, a incorporação de PHEMA não afetou a taxa de degradação máxima ( $T_{max}$ ) do poliéster linear (Figura 56b), mas um decréscimo na zona inicial entre 180 e 350 °C foi observado. Esta pequena redução na estabilidade térmica de todos os copolímeros, sob atmosfera de  $N_2$ , pode ser atribuída à presença de PHEMA.<sup>141,142</sup>

As medidas de TGA sob atmosfera oxidativas, conforme apresentado na Figura 57, apresentam duas etapas de perda de massa. A primeira corresponde à decomposição da PCL, em torno de 410 °C, e o evento final ( $\approx 550$  °C) é conhecido como um processo de combustão incandescente (Figura 57a). No caso dos copolímeros, devido à presença de PHEMA, a degradação ocorre em três etapas, em  $\approx 250$ ,  $\approx 380$  e  $\approx 500$  °C. A primeira etapa corresponde à típica degradação do PHEMA, conforme relatado na literatura.<sup>141,142</sup> A segunda etapa corresponde à degradação da PCL e a última etapa está associada com o processo de combustão incandescente. Como pode ser claramente observado, a presença de PHEMA produz, sob condições oxidativas, um ligeiro decréscimo ( $\approx 10$  °C) na  $T_{max}$  da PCL, comparado ao homopolímero linear LPCL.

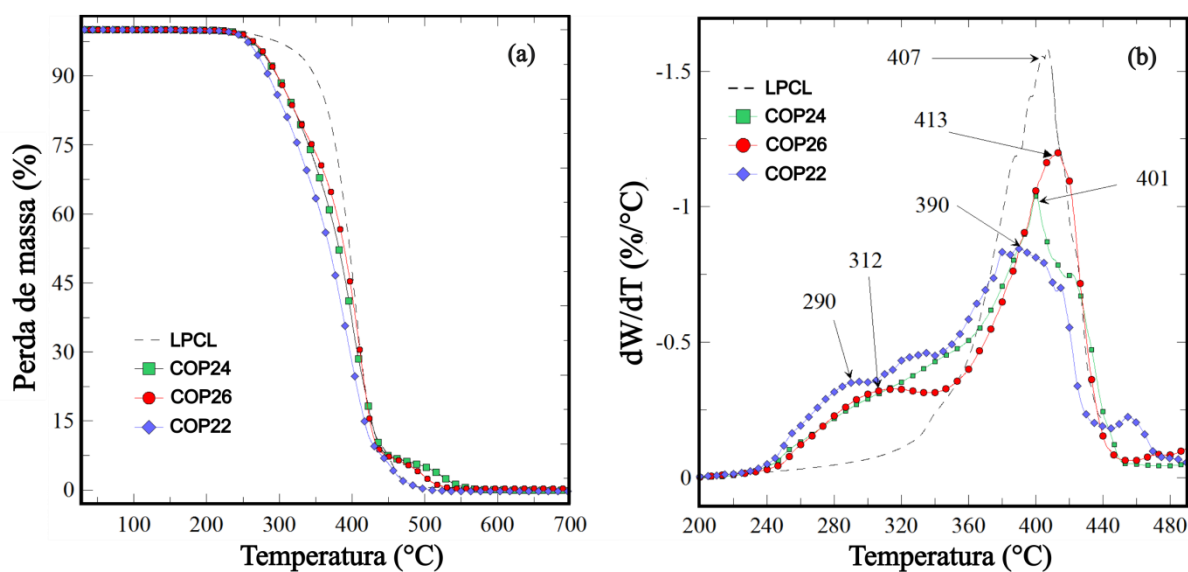


Figura 57 - a) Curvas de TGA em atmosfera de  $O_2$ , de LPCL, P(HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL (**24** e **26**) e P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL (**22**); b) Curvas de TGA da primeira derivada.

Estudo do comportamento de cristalização dos copolímeros listados na Tabela 4, foi realizado através de análises de DSC. As cinéticas de cristalização foram analisadas pelo método de Ozawa<sup>143</sup> e os resultados obtidos descrevem satisfatoriamente um comportamento de cristalização não-isotérmica. Maiores detalhes sobre o estudo podem ser obtidos no trabalho publicado por Ninago e colaboradores.<sup>99</sup>

#### 4.3 SÍNTESE DO COPOLÍMERO P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL

Após a plena elucidação de uma rota sintética para obtenção de copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, que permite a obtenção de macromoléculas com elevado grau de controle da reação, com estreita distribuição de massa molar, através de rápidas reações *one-pot*, esforços passaram a ser concentrados na obtenção de copolímeros em bloco anfífilicos através da extensão de cadeia destes polímeros, com um terceiro bloco de POEGMA.

A obtenção do copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL, ocorreu em duas etapas, conforme ilustrado no esquema da Figura 58 e descrito pormenorizadamente na seção experimental. Após a etapa de formação do copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, o monômero OEGMA foi adicionado ao frasco da reação, para, através da continuação do processo RAFT, a obtenção de um copolímero com um bloco POEGMA.

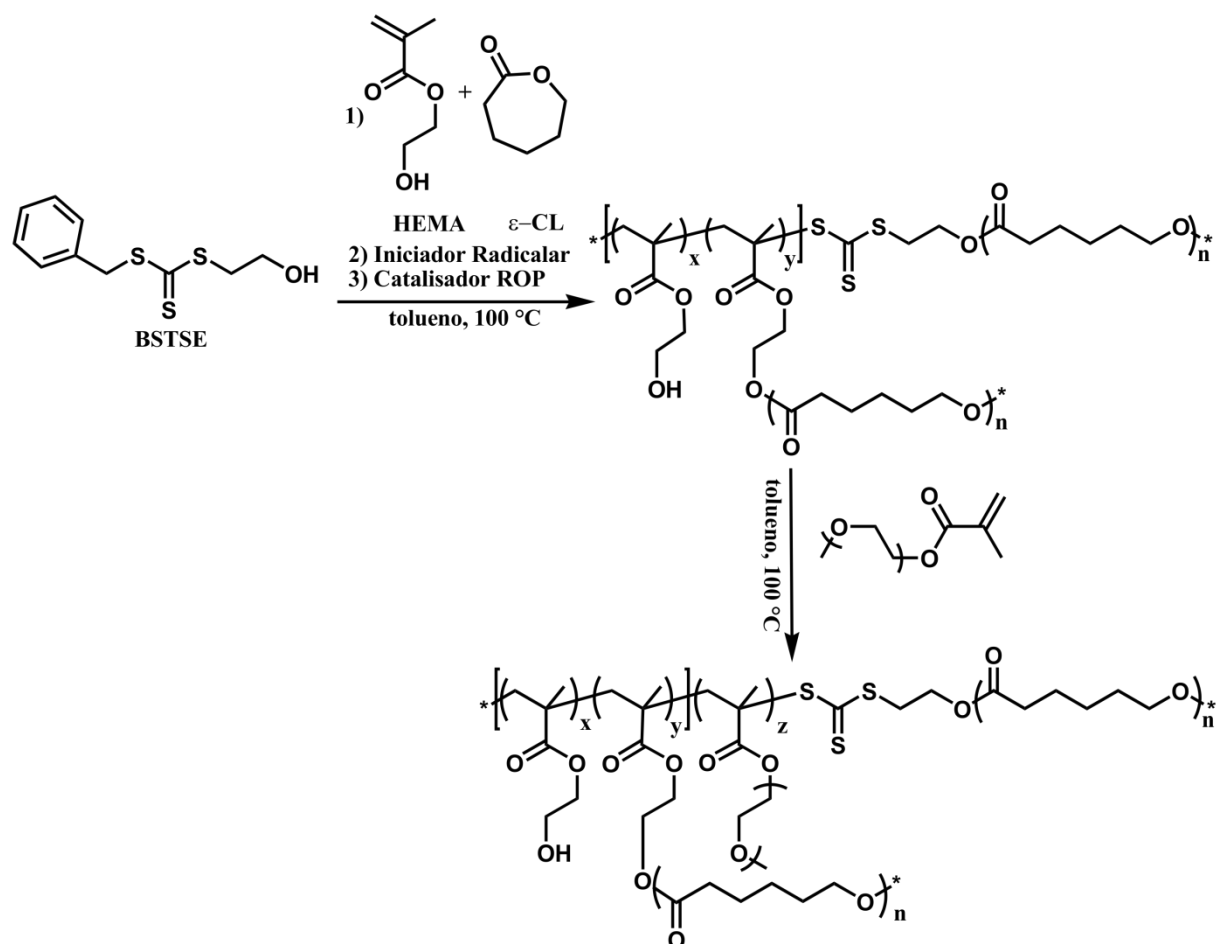


Figura 58 - Esquema de síntese de copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL através de processos RAFT e ROP simultâneos, em uma metodologia *one-pot/two step*.

As análises de GPC do copolímero obtido revelaram um resultado inesperado, com respeito ao surgimento de um novo pico, mostrado no cromatograma da Figura 59, indicando a presença de uma terceira população de macromoléculas com massa molar intermediária às dos homopolímeros e do copolímero obtido na primeira etapa, assim como, o não deslocamento do pico de maior massa, indicando a efetividade da reação e consequente aumento da massa molar do copolímero.



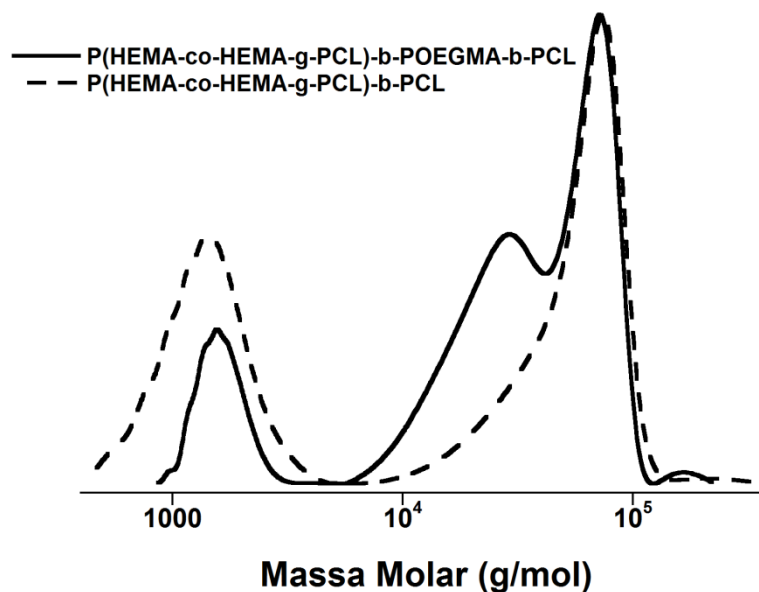


Figura 59 - Cromatogramas de GPC de copolímeros obtidos por reação *one-pot* em duas etapas (COP28). A linha tracejada mostra o copolímero da primeira etapa e a linha cheia o produto final, após a segunda etapa.

Para investigar a origem do pico de massa molar intermediária, novas análises de RMN e GPC foram realizadas. O produto na forma de gel, extremamente viscoso, foi lavado duas vezes com água para verificar a possibilidade de o novo pico ser resultado do produto da reação RAFT entre a espécie CTA-PCL e o monômero OEGMA. Observou-se então que uma fração, solúvel em água, foi removida da amostra. Como se pode verificar na Figura 60, uma elevada redução no pico de massa molar intermediária, após cada processo de lavagem, foi observada.

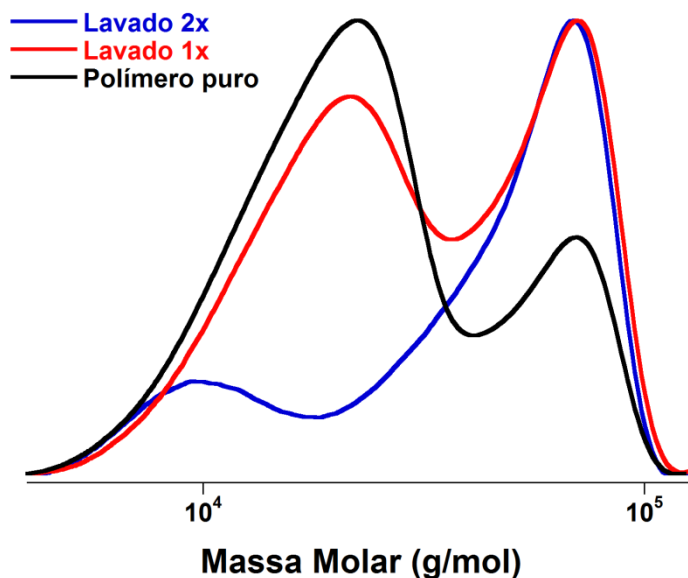


Figura 60 - Cromatogramas de GPC de amostras de um copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL (COP29, Tabela 5). A linha preta corresponde ao copolímero puro, a vermelha ao copolímero depois de lavado uma vez com água e a azul ao copolímero lavado duas vezes com água.

A fração solúvel em água, referente ao pico de massa intermediária no cromatograma de GPC, foi então analisada por RMN de  $^1\text{H}$ . O espectro da análise é apresentado na Figura 61 (superior), mostrando se tratar de uma amostra com predominância do bloco POEGMA, com pequena fração de PCL, o que confirma a reação entre a espécie CTA-PCL e o monômero OEGMA, formando um copolímero do tipo POEGMA<sub>10</sub>-*b*-PCL<sub>5</sub>. O grau de polimerização desta espécie foi determinado assumindo-se o DP = 5 da PCL, previamente calculado.

O não deslocamento do pico de maior massa molar nos cromatogramas de GPC do copolímero puro (Figura 59/Figura 60), como esperado quando uma reação de extensão de cadeia ocorre efetivamente, pode ser interpretado em função do volume hidrodinâmico do copolímero, uma vez que a separação das macromoléculas por GPC é baseada neste e não na massa molar.<sup>127</sup> O fragmento formado na primeira etapa, constituído de P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL), apresenta uma boa solubilidade em THF, que é o solvente de eluição usado nas análises. Já o segmento POEGMA não apresenta uma solubilidade ideal em THF para estes fins. Portanto, com a sua inserção na cadeia da macromolécula, a solubilidade em THF fica majoritariamente governada pelo segmento hidrofóbico formado na primeira etapa, não apresentando uma variação detectável no volume hidrodinâmico e consequentemente um aumento na massa molar. Todavia, a extensão de cadeia é confirmada por RMN  $^1\text{H}$ , conforme se pode observar na Figura 61 inferior.

Análises de RMN de  $^1\text{H}$  da fração insolúvel, isto é, o copolímero P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL (Figura 61 inferior), revelam uma conversão de aproximadamente 30% do monômero OEGMA. O valor de (*z*) é determinado através da relação entre os valores das integrações dos picos (*i*) da PCL e (*m*) em 3,36 ppm (3H, s, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>) relativo aos três hidrogênios do grupo metila do final da cadeia de poli(óxido de etileno).

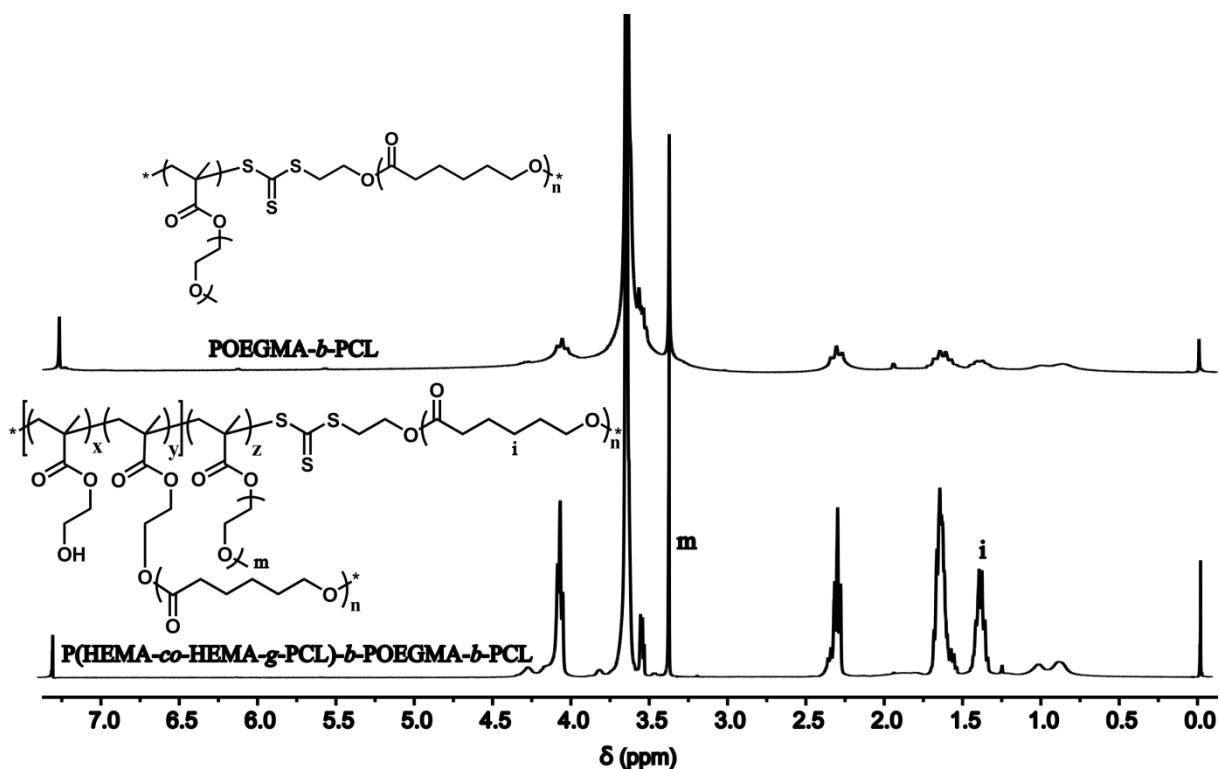


Figura 61 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  de amostras de copolímeros obtidos por reação *one-pot* em duas etapas, depois de lavados com água. O espectro na parte superior é referente à fração solúvel em água e na parte inferior o precipitado.

Na Tabela 5, experimentos 27, 28 e 29, encontram-se maiores detalhes das propriedades dos copolímeros obtidos. Observa-se, no entanto, que no copolímero **29**, no qual foi alcançado o maior grau de polimerização para o POEGMA, obteve-se um bloco com 26 repetições. Ainda assim, este valor pode ser considerado baixo, com vistas à formação de agregados micelares, principalmente quando se leva em conta a fração hidrofóbica do copolímero, com valor de 0,53. É sabido, contudo, que copolímeros com valores similares de fração hidrofóbica tendem a formar agregados do tipo vesículas (bicamadas) e cilindros e quando esta fração cai para valores próximos a 0,4 uma tendência na formação de agregados esféricos é observada.<sup>144</sup>

Tabela 5 - Propriedades químicas de copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL obtidos por reações *one-pot/two step* através de processos RAFT e ROP simultâneos.

Exp	P(HEMA <sub>x</sub> - <i>co</i> -HEMA <sub>y</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>n</sub> )- <i>b</i> -POEGMA <sub>z</sub> - <i>b</i> -PCL <sub>n</sub>						$\phi_{\text{hidrofóbica}}^e$	$M_w/M_n$	
	DP(alvo) (x+y):n:z	DP(teo) <sup>a</sup> x:y:n:z	$M_n(\text{alvo})^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_n(\text{teo})^c$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_n(\text{GPC})^d$ (g.mol <sup>-1</sup> )				
27	30:08:30	09:17:05:10	47500	18700	39800	0,73	1,10		
28	30:08:50	08:19:06:13	57500	23700	37800	0,73	1,04		
29	30:08:100	06:19:05:26	82500	27700	51400	0,53	1,12		
	<b>x:(y+z):n</b>	<b>POEGMA<sub>x</sub>-<i>b</i>-P(HEMA<sub>y</sub>-<i>co</i>-HEMA<sub>z</sub>-<i>g</i>-PCL<sub>n</sub>)-<i>b</i>-PCL<sub>n</sub></b>							
30	100:30:08	x: 93; (y+z): nd; n: nd	62500	nd	57100	nd	1.16		

<sup>a</sup> = determinado por RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> =  $\{[(\text{HEMA})_0/[\text{RAFT}]_0) * 130,14] + [([\text{CL}]_0/[\text{RAFT}]_0) * 114,14] + [([\text{OEGMA}]_0/[\text{RAFT}]_0) * 500] + 244,4\}$

<sup>c</sup> =  $\{[(x + y) * 130,14] + [n * (y + 1) * 114,14] + (z * 500) + 244,4\}$

<sup>d</sup> = determinado por GPC, com eluente THF, a 40°C, calibrado com padrão de PS, usando constantes de Mark-Houwink ( $K = 13,95 \times 10^{-5} \text{ dL g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,786$  para PCL).

<sup>e</sup> = fração hidrofóbica calculada assumindo que a densidade dos polímeros é igual a 1,0 g/mL.

#### 4.3.1 Síntese *one-pot* do copolímero POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL.

Alternativamente, para superar a questão de baixa conversão do OEGMA, inverteu-se a ordem das etapas, iniciando-se o processo de síntese com a RAFT do POEGMA (conversão RMN = 93%) e na segunda etapa, a extensão da cadeia, com o crescimento do bloco P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL), através dos processos RAFT e ROP simultâneos, conforme representando no esquema de síntese da Figura 62, exp. 30, Tabela 5.

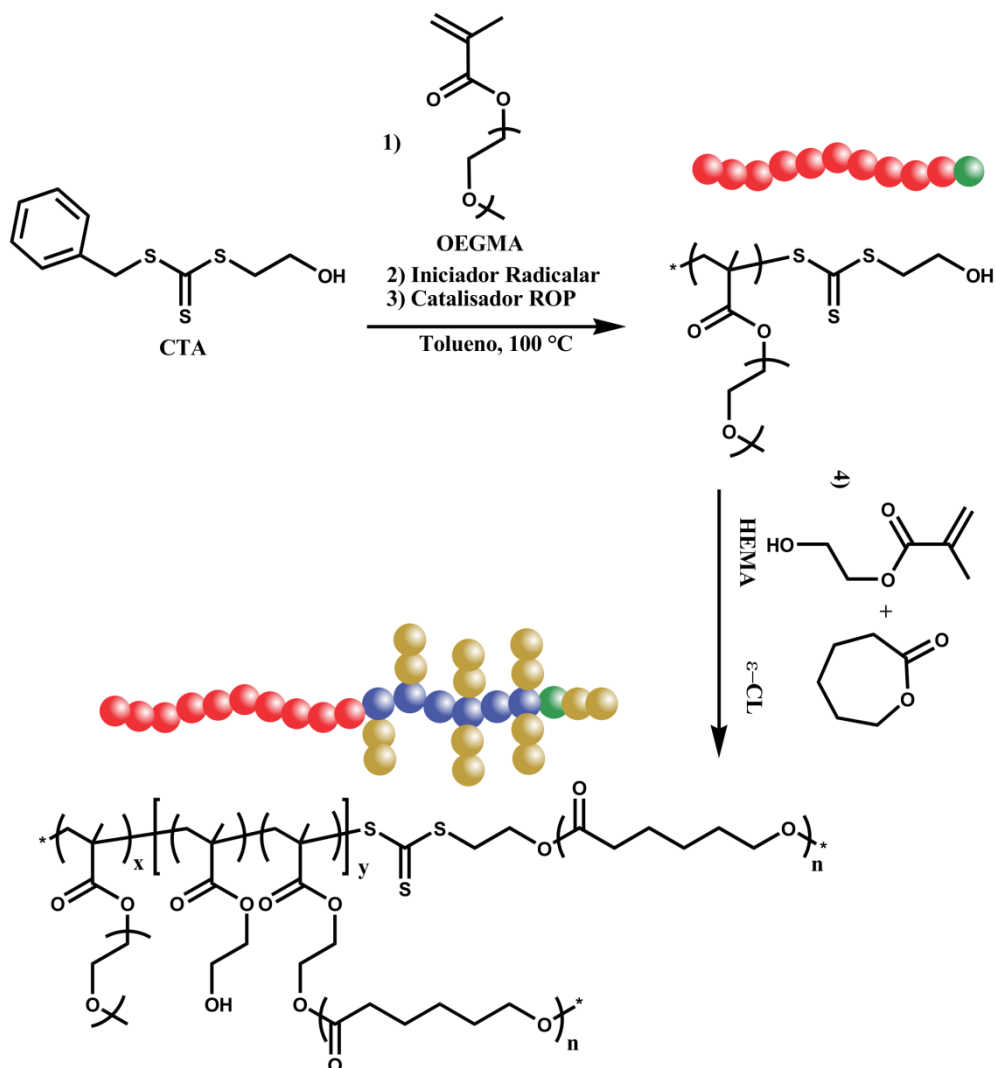


Figura 62 - Esquema de síntese do copolímero POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL em metodologia *one-pot/two step* através de processos RAFT e ROP simultâneos.

Desta forma, um copolímero com estrutura diferenciada foi obtido, uma vez que, o bloco P(HEMA-*g*-PCL) se insere entre o bloco POEGMA e o grupo tritioarbonato do CTA, ficando, assim, a macromolécula com uma distribuição de enxertos plenamente heterogênea, já que neste caso tem-se o bloco com enxertos de PCL junto ao pequeno bloco conectado ao grupo Z do agente CTA, conforme mostrado na Figura 62. O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do copolímero puro é apresentado na Figura 63. A determinação dos valores de “y” e “n” não foi possível em função de que, no caso de “y”, a reação em duas etapas dificulta a determinação pelo método de consumo do monômero. Já no caso de “n”, os hidrogênios referentes ao pico “l” (conforme representado na Figura 50), necessário para o cálculo, têm deslocamento

químico ( $\approx 3,65$  ppm) próximo aos do bloco POEGMA, entre 3,3 e 4,0 ppm, ficando, portanto, sobrepostos por estes.

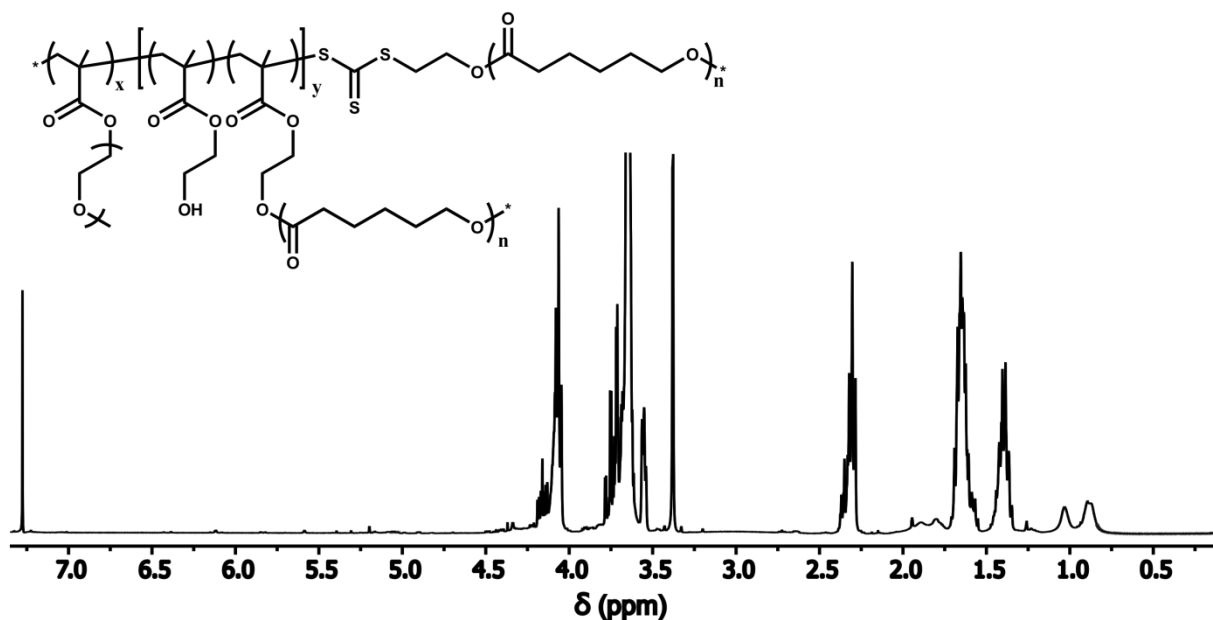


Figura 63 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do copolímero 30.

O cromatograma de GPC, mostrado na Figura 64, comprova a efetividade da reação e um excelente controle, considerando o  $M_n(\text{alvo}) = 62500$  g/mol e o  $M_n(\text{GPC}) = 57100$  g/mol, com um PDI = 1,16. Uma população de macromoléculas de pequena massa molar ( $M_n = 2700$  g/mol) é também verificada, a qual pode ser atribuída à presença de espécies de homopolímeros POEGMA e PCL que não participaram efetivamente da reação.

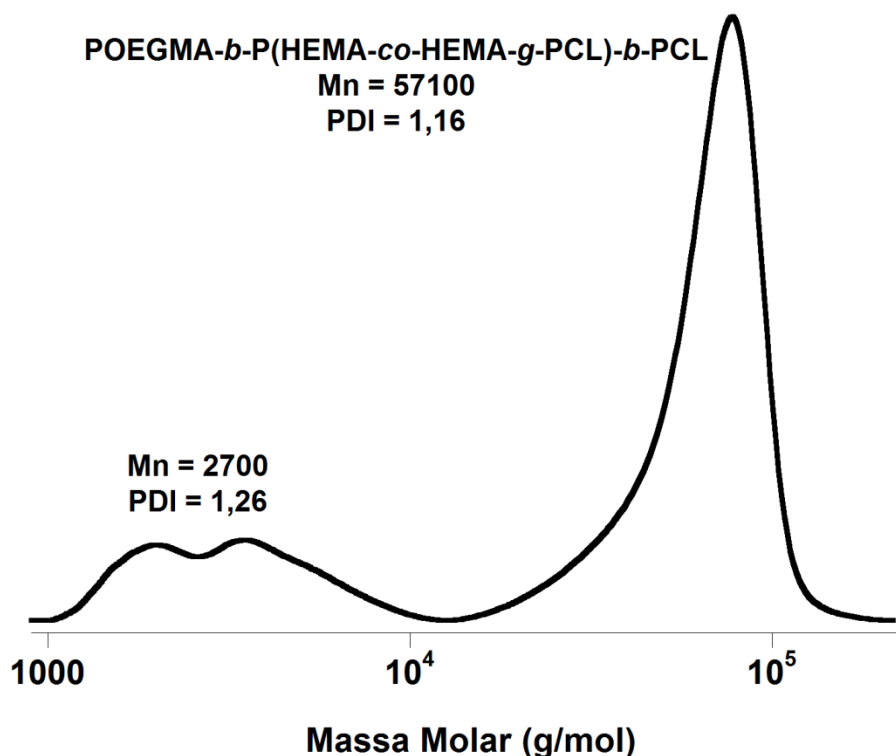


Figura 64 - Traços de GPC de um copolímero do tipo POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, obtido por reação *one-pot* em duas etapas.

Esta é, portanto, uma rota direta, simples e relativamente rápida de obtenção de copolímeros em bloco anfifílicos do tipo escova (do inglês *brush copolymers*) através de metodologia *one-pot*, que dispensa etapas intermediárias de purificação. Da mesma forma, uma metodologia simples e eficiente de separar as duas espécies de macromoléculas, formadas concomitantemente na reação, foi desenvolvida e plenamente comprovada. Este tipo de fenômeno não é comum de ser observado em processos desta natureza, quando a separação das espécies ocorre através de um método simples e limpo, envolvendo somente água como solvente. De fato, estamos tratando de uma alternativa de separação limpa e efetiva para quando não se deseja trabalhar com a blenda polimérica. Além do mais, através da simples alternância na ordem da reação é possível contornar a baixa conversão do bloco POEGMA e obter copolímeros em bloco anfifílicos do tipo POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, por reações *one-pot*, com garantia de elevada conversão, resultando, assim, em uma macromolécula com predominância do caráter hidrofílico.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO MICELAR E DE RESPOSTA A TEMPERATURA DE SOLUÇÕES DOS COPOLÍMEROS 28, 29 E 30.

##### 4.4.1 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

Para avaliar o comportamento micelar e capacidade de resposta das soluções formadas pelo copolímero **28a**, na forma de blenda e **28b** lavado com água, e dos copolímeros **29** e **30** um extensivo estudo de acompanhamento da variação do  $R_H$  em função da temperatura foi realizado.

Inicialmente verificou-se através das curvas de DLS do copolímero **28a** (na forma blenda), mostradas na Figura 65, que a solução é composta por duas populações de partículas, com  $R_H \approx 30$  e  $80$  nm a temperatura ambiente, o que pode ser considerado como um comportamento clássico para sistemas compostos de copolímeros a base de POEGMA.<sup>145,146</sup> Este padrão, de duas populações de partículas, foi evidenciado para todos os casos envolvendo os copolímeros **28**, **29** e **30**. Todavia, quando a temperatura do experimento foi elevada para  $35$  °C uma drástica redução no tamanho das partículas foi observada. Este fato nos chamou atenção e, então, outros ensaios foram realizados para melhor elucidar este comportamento da solução e até mesmo para verificar a reprodutibilidade do processo.

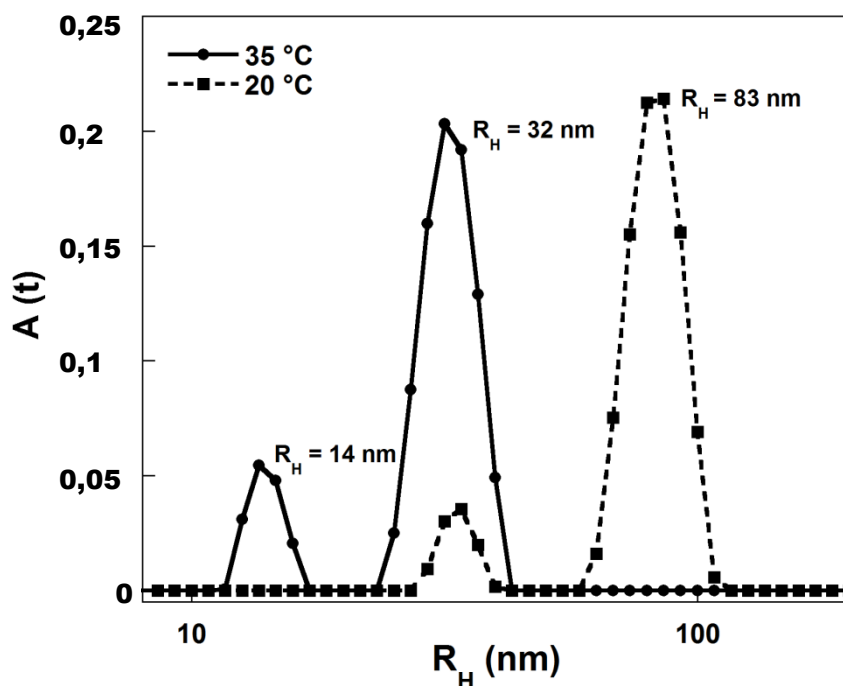
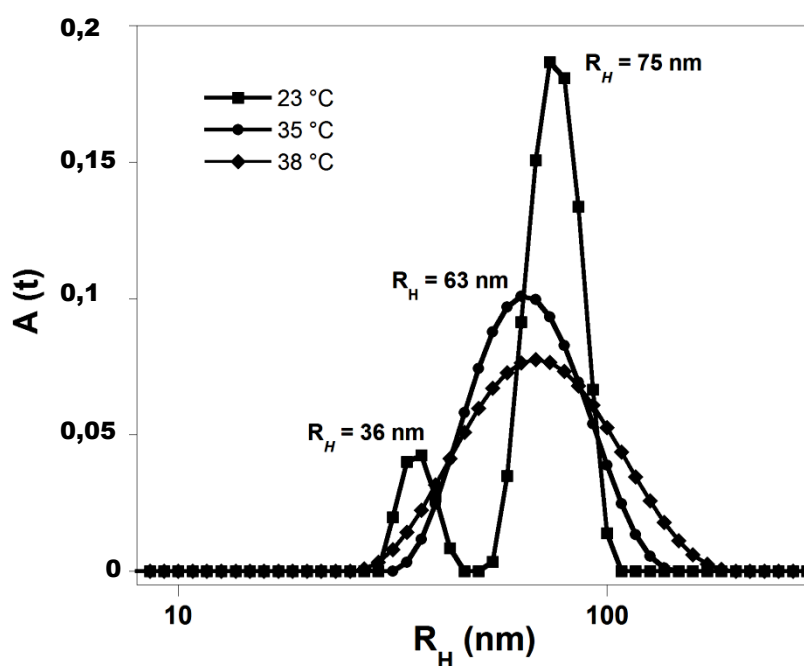


Figura 65 - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o copolímero 28, como mostrados pelos experimentos de DLS em função da temperatura.



Nos demais ensaios realizados tanto com o copolímero **28** quanto com o copolímero **29** o mesmo comportamento foi verificado. Conforme observa-se na Figura 66 superior, para uma solução composta do copolímero **28a**, a população das partículas maiores apresenta uma redução no  $R_H$  até a temperatura de 35 °C, acima da qual claramente se observa um alargamento na distribuição do tamanho das partículas indicando uma provável perda de ordenamento das partículas e colapso do sistema. No caso do copolímero **29** esta agregação foi verificada mais pronunciadamente a 50 °C, embora a redução no  $R_H$  das partículas tenha sido observada da mesma forma, à 35 °C, conforme Figura 66 inferior.



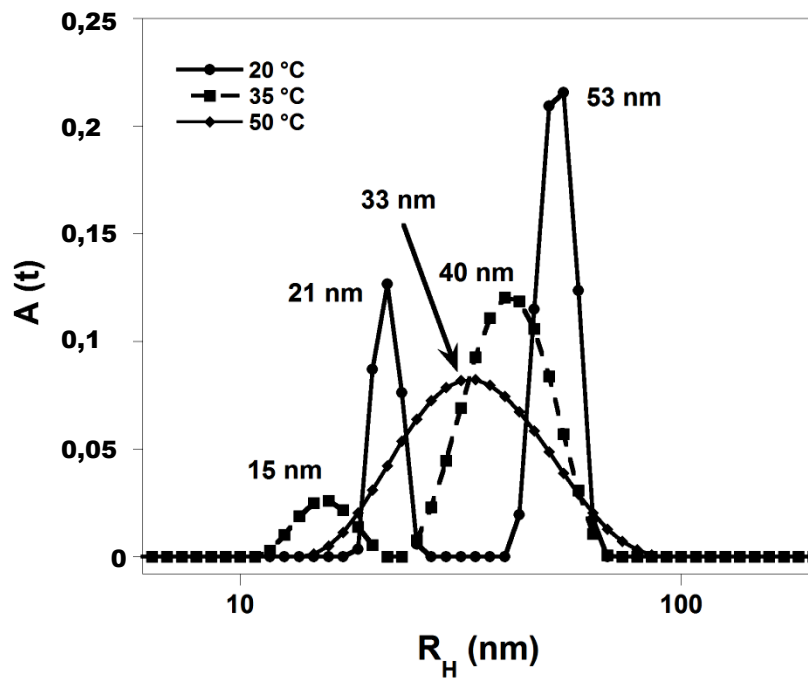


Figura 66 - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com os copolímeros 28 (superior) e 29 (inferior), como mostrados pelos experimentos de DLS em função da temperatura.

Para tornar mais clara a interpretação destes comportamentos, os mesmos estudos foram realizados para os copolímeros **28b** (lavado com água) e **30**, os quais não possuem uma fração do copolímero dibloco POEGAM-*b*-PCL presente na amostra. Em ambos os casos não verificou-se variação do  $R_H$  das partículas em resposta à variação da temperatura. No entanto, no caso da solução do copolímero **28b**, um alargamento no pico da população de  $R_H \approx 55$  nm foi observado desde 26 °C, que se torna mais pronunciado aos 38 °C. Este comportamento é acompanhado pela redução da intensidade de espalhamento até os 26 °C, seguido de um pronunciado aumento em temperaturas mais elevadas, como pode ser visto na Figura 67. Portanto, embora menos pronunciada que no caso do copolímero **28a**, uma desordem no sistema é evidente para solução do copolímero **28b**, a qual também apresenta um colapso quando a temperatura atinge 38 °C.

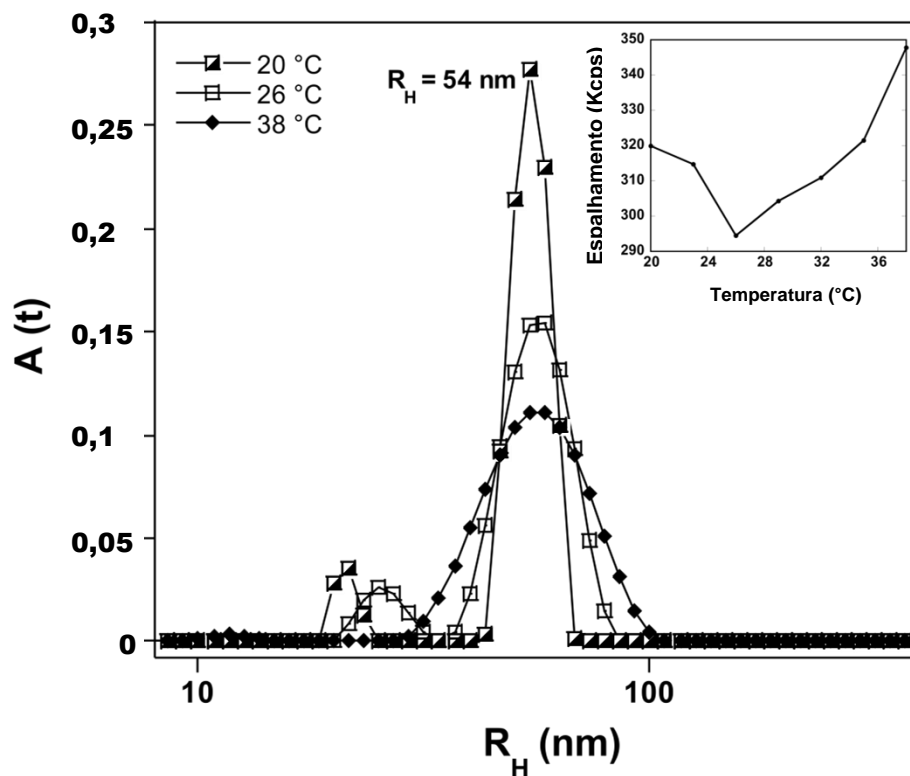


Figura 67 - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o copolímero 28b, como mostrado pelos experimentos de DLS em função da temperatura. No canto superior direito é mostrado o perfil da curva da intensidade de espalhamento vs temperatura.

No caso do copolímero **30** nenhuma alteração no perfil da curva de DLS foi verificada em função do aumento da temperatura. Porém, como pode ser visto na Figura 68, da mesma forma que o copolímero **28b**, a intensidade de espalhamento decresce até 26 °C e acima desta temperatura um expressivo aumento na intensidade de espalhamento é observado.

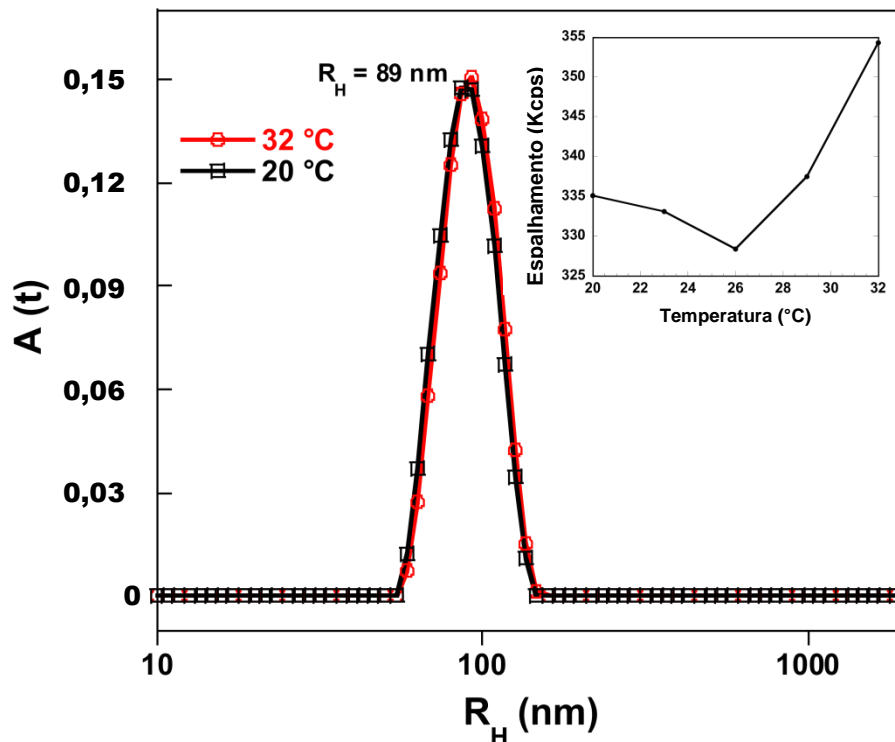


Figura 68 - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas obtidas com o copolímero 30, como mostrado pelos experimentos de DLS em função da temperatura. No canto superior direito é mostrado o perfil da curva da intensidade de espalhamento vs temperatura.

Considerando que os copolímeros **28a** e **29** são constituídos de uma blenda em que uma fração de copolímero dibloco está presente, parece-nos razoável atribuir a isso a tendência de colapso das partículas a partir de 35 °C, já que no caso em que a composição da amostra é baseada somente em copolímero tribloco este comportamento não foi verificado, o que parece estar diretamente ligado ao ordenamento e índice de dispersidade das partículas.

No mesmo sentido, deve-se levar em consideração que uma mudança no estado de hidratação causa uma transição de volume da fase. Esta transição é governada termodinamicamente por efeitos entrópicos devido à liberação de moléculas de água ordenadas na vizinhança do polímero e efeitos entálpicos devido à forças inter e intramoleculares e de solvatação, como exemplo, interações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.<sup>107</sup> Conforme a temperatura aumenta, as interações de hidrogênio entre o copolímero e moléculas de água diminui em função do aumento do movimento térmico das moléculas da água. Assim, as cadeias hidrofílicas externas conseqüentemente encolhem, o que resulta em micelas com menor  $R_H$ . Com isso, uma força repulsiva, devido ao aumento da hidrofobicidade das micelas, leva a formação de grandes agregados.<sup>147</sup> No caso dos

copolímeros **28b** e **30** as partículas são formadas somente por copolímeros tribloco, o que garante uma menor dispersidade ao sistema, conforme revelado por TEM e discutido em seguida. Portanto, este maior ordenamento garante uma maior estabilidade ao sistema em contraponto ao efeito entrópico associado à variações de temperatura, e, assim, o colapso e a consequente formação de agregados não são verificados, sobretudo para o caso do copolímero **30**.

#### 4.4.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)

As análises foram realizadas com as amostras **28a**, **28b** e **30**. As soluções foram preparadas por nanoprecipitação, seguindo o mesmo protocolo descrito na parte experimental. Os resultados de TEM revelam que os copolímeros se auto-organizam em solução para formar agregados na forma de micelas. O copolímero **28a**, que é composto de uma blenda, se auto-organiza formando micelas de tamanho  $108 \pm 80$  nm, como mostra a Figura 69. Todavia, uma elevada dispersidade de tamanho, assim como, um alto grau de coalescência entre as micelas é observado. Como consequência disso, observa-se uma incompatibilidade entre o histograma e a curva teórica normal, em que o pico da curva normal é deslocado para diâmetros maiores.

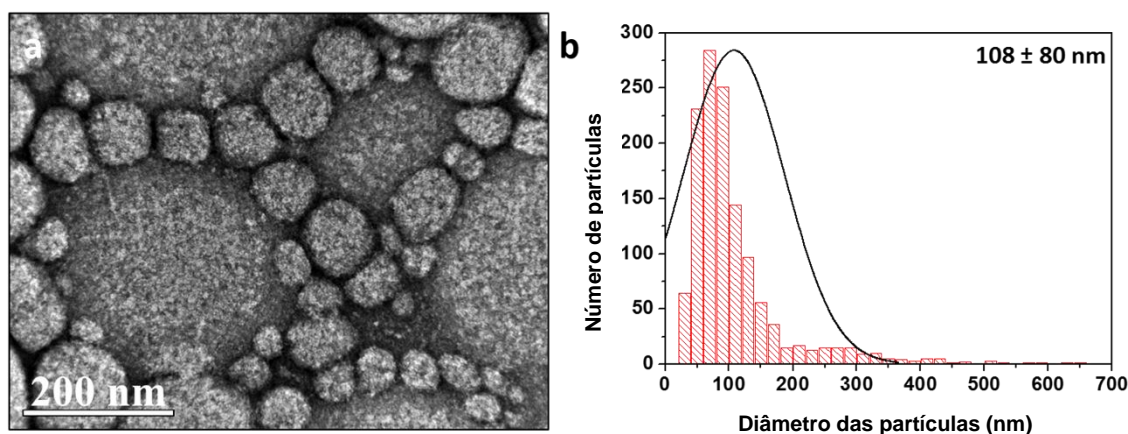


Figura 69 - Micrografia de transmissão eletrônica de uma solução do copolímero 28a (a) e seu respectivo histograma de distribuição de diâmetro médio de partícula (b).

No caso da amostra **28b**, conforme imagem de TEM e histograma mostrados na Figura 70, observou-se que a lavagem proporciona maior estabilidade para as micelas, uma vez que micelas coalescidas estão presentes em menor quantidade e tamanho. Por força disso, uma

maior simetria no histograma de distribuição de tamanho de partículas e melhor concordância deste com a curva teórica normal é observado. No entanto, a morfologia das micelas é irregular e heterogênea, o que pode ser um indicativo da formação de grandes aglomerados micelares.

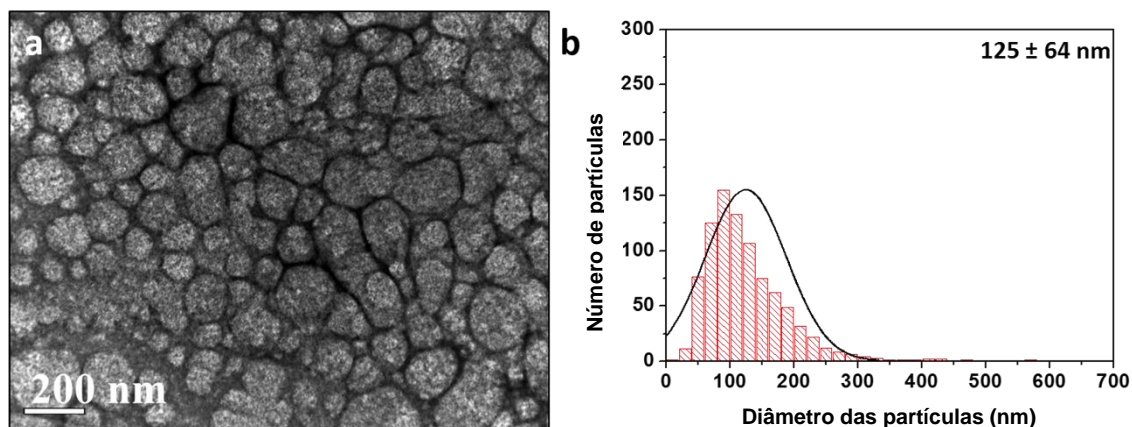


Figura 70 - Micrografia de transmissão eletrônica de uma solução do copolímero 28b (a) e seu respectivo histograma de distribuição de diâmetro médio de partícula (b).

A análise do copolímero **30** revela a presença de micelas com  $104 \pm 35$  nm de diâmetro médio e uma estreita distribuição de tamanho de partículas. A imagem obtida por TEM e o respectivo histograma estão apresentados na Figura 71. Como se observa na imagem, as partículas apresentam morfologia esférica, com elevado grau de estabilidade e nenhum efeito de coalescência é observado. A estreita distribuição de tamanho de partículas é refletida no alto grau de compatibilidade entre o histograma e a curva teórica normal.

Comparando-se estes resultados com aqueles dos copolímeros **28a** e **28b**, alguns pontos podem ser destacados: 1) a baixa distribuição de massa molar do copolímero **30**, conforme dados de GPC, garante a formação de agregados micelares de baixa dispersidade; 2) os dados de TEM reforçam a efetividade da síntese do copolímero **30**, de forma controlada; 3) o processo de lavagem com água, para separação da fração de copolímero dibloco da amostra **28b**, é efetivo e os resultados obtidos por TEM concordam plenamente com os dados da síntese e de DLS.

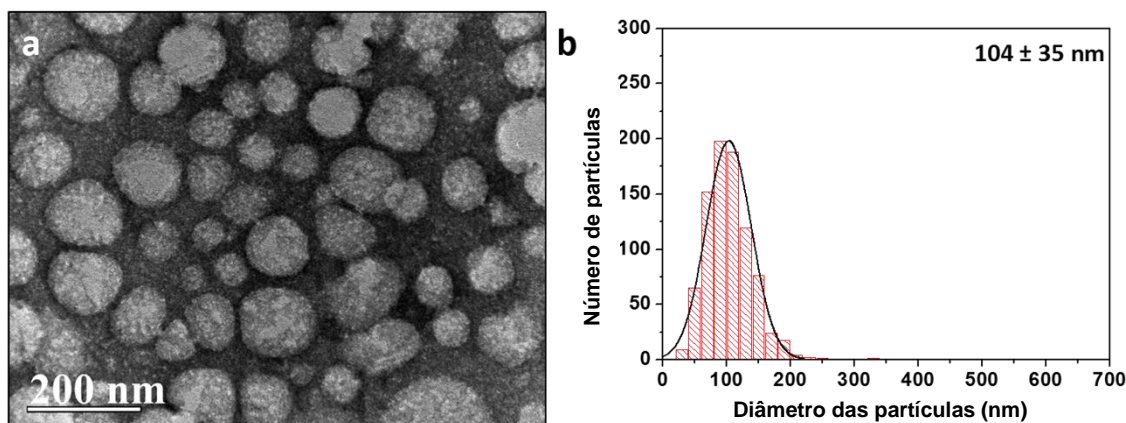


Figura 71 - Micrografia de transmissão eletrônica de uma solução do copolímero 30 (a) e seu respectivo histograma de distribuição de diâmetro médio de partícula (b).

#### 4.5 SÍNTESE *ONE-POT* DE COPOLÍMEROS PEO-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL).

Copolímeros anfifílicos do tipo PEO-*b*-PCL são macromoléculas versáteis que despertam grande interesse devido às suas propriedades físico-químicas, principalmente com vistas a aplicações biomédicas. Estes materiais são capazes de formar vários tipos de nanoagregados auto-organizados em solução (cilindros, micelas, vesículas),<sup>148</sup> filmes<sup>149</sup> e hidrogéis,<sup>150,151</sup> e têm sido usados para engenharia de tecidos<sup>152,153</sup> e sistemas nanocarreadores de drogas.<sup>154,155</sup>

No caso de micelas formadas por polímeros semicristalinos, como PCL, por exemplo, a cristalinidade do núcleo é um fator que influencia na capacidade de carregamento de droga do polímero.<sup>156</sup> Assim, aumentando-se a cristalinidade, uma redução na capacidade de carregamento é observada, em grande parte devido ao empacotamento compacto das cadeias do polímero, que tornam o núcleo mais rígido para as moléculas da droga ser incorporadas na região cristalina.<sup>157</sup> Portanto, um aumento na capacidade de carregamento pode ser alcançado através da redução da cristalinidade do núcleo. Esta redução tem sido alcançada atualmente por meio de mudanças na composição química dos polímeros através da introdução de diferentes monômeros, dando origem a copolímeros randômicos<sup>157</sup> ou enxertados<sup>95</sup> que interrompem a estrutura ordenada do bloco hidrofóbico, ou preparando-se micelas compostas de copolímeros em bloco estéreo que reduz a cristalinidade do núcleo pela formação de um estéreo-complexo.<sup>156</sup>

Como foi demonstrado no estudo do comportamento térmico de copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL, uma redução de aproximadamente 28% no grau de cristalinidade foi observada quando comparado com um homopolímero PCL linear. Essa

mudança de propriedade, somada à facilidade de síntese, representa uma interessante alternativa para obtenção de copolímeros anfifílicos a base de PEO e PCL que possam formar nanoagregados em solução com capacidade de carga aumentada, comparada àquelas obtidas com copolímeros a base de PCL lineares. Portanto, a síntese de um copolímero do tipo PEO-*b*-P(HEMA-*g*-PCL) foi projetada.

Para a realização dos procedimentos de síntese, um agente de transferência de cadeia PEO-CTA foi previamente sintetizado por um processo de esterificação de Steglich, através da reação entre H<sub>3</sub>C(PEO)<sub>113</sub>-OH e do ácido 4-ciano-4-(dodeciltiocarbonotioiltio)pentanóico (CDTPA), conforme relatos da literatura.<sup>158,159</sup> A obtenção dos copolímeros ocorreu por reações *one-pot* conforme ilustrado no esquema mostrado na Figura 72. Na Tabela 6 estão apresentados os dados de síntese as propriedades das macromoléculas obtidas.

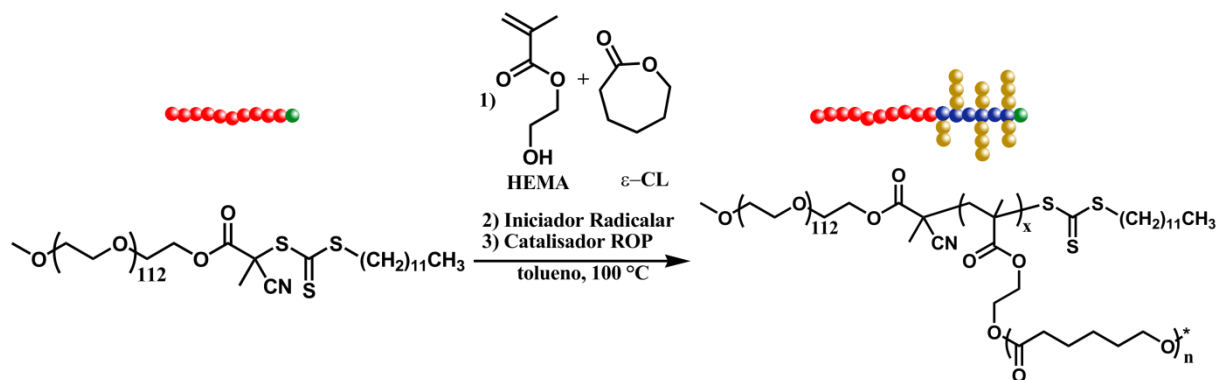


Figura 72 - Esquema de síntese *one-pot* de copolímeros PEO-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL).

Tabela 6 – Condições experimentais e propriedades químicas de copolímeros PEO-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL).

Exp	tempo (h)	DP(alvo) x:n	PEO <sub>113</sub> - <i>b</i> -P(HEMA <sub>x</sub> - <i>g</i> -PCL <sub>n</sub> )				$\phi_{\text{hidrofóbica}}^e$	$M_w/M_n$
			DP(teo) <sup>a</sup> PHEMA:PCL	$M_n(\text{alvo})^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_n(\text{teo})^c$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_n(\text{GPC})^d$ (g.mol <sup>-1</sup> )		
31	24	50:10	45:12	69000	72900	35300	0,93	1,19
32	20	20:03	19:03	14900	14400	32000	0,65	1,17

<sup>a</sup> = determinado por RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> =  $\{[(\text{HEMA})_0/[\text{RAFT}]_0) * 130,14] + [([\text{CL}]_0/[\text{RAFT}]_0) * 114,14] + 5400\}$

<sup>c</sup> =  $\{[x * 130,14] + [n * x * 114,14] + 5400\}$

<sup>d</sup> = determinado por GPC, com eluente THF, a 40°C, calibrado com padrão de PS, usando constantes de Mark-Houwink ( $K = 13,95 \times 10^{-5} \text{ dL g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,786$  para PCL)..

<sup>e</sup> = fração hidrofóbica calculada assumindo que a densidade dos polímeros é igual a 1,0 g/mL.



O DP(teo) do PHEMA (valor expresso pela letra x) foi calculado por  $^1\text{H}$  RMN, através do método de consumo do monômero e o DP(teo) dos enxertos de PCL (valor expresso pela letra n) foi calculado através do valor da integral do pico “g”, em 1,38 ppm, levando em conta o DP(teo) do PHEMA, assumindo-se uma iniciação equivalente para os grupos OH pendentos. O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do copolímero **31** é mostrado na Figura 73.

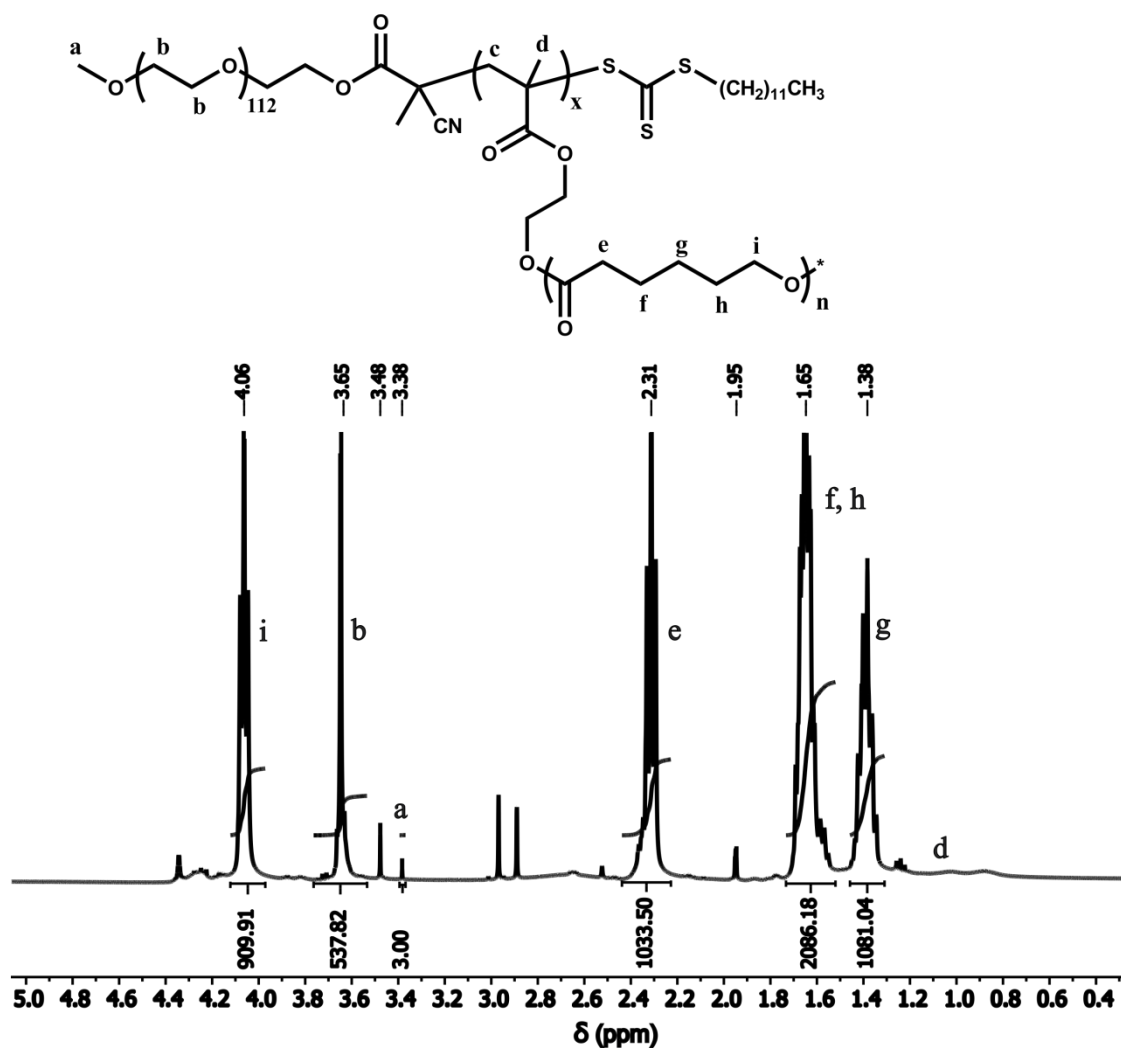


Figura 73 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do copolímero **31**.

Na Figura 74 é mostrado o cromatograma de GPC do copolímero **31**, no sistema de detecção RI, obtido pela RAFT com PEO-CTA. Uma macromolécula com estreita distribuição massa molar ( $\text{PDI} = 1,20$ ) foi obtida através de reação *one-pot*, em etapa única, envolvendo os processos RAFT e ROP simultaneamente.

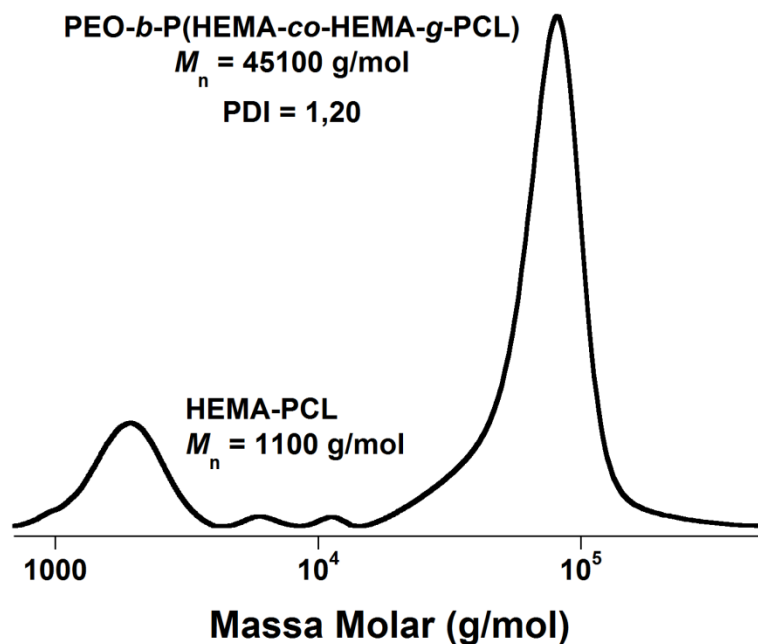


Figura 74 - Cromatograma de GPC do copolímero 31, obtido no sistema de detecção RI.

Além do pico do copolímero, é possível identificar uma população de massa molar de aproximadamente 1100 g/mol, a qual atribui-se à presença de um homopolímero HEMA-PCL, conforme também verificado em outros copolímeros deste trabalho, assim como, em relatos da literatura.<sup>87,99</sup>

Análises de TGA e DSC foram realizadas para avaliar o comportamento térmico e cristalino destes copolímeros. Nas curvas de TGA e da primeira derivada, mostradas na Figura 75, pode-se notar que o processo de degradação dos copolímeros **31** e **32** apresenta duas etapas de perda de massa. A primeira entre 170 °C e 310 °C, atribuída ao processo de degradação do bloco PHEMA e a segunda em aproximadamente 430 °C referente aos blocos PEO e PCL. Um fato que se deve destacar nestas análises é a variação da taxa de degradação máxima ( $T_{max}$ ). No copolímero **31**, que possui uma fração maior do bloco P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL) a  $T_{max}$  é maior ( $\approx 437$  °C), já no copolímero **32**, com fração menor de P(HEMA-*g*-PCL) a  $T_{max}$  é  $\approx 421$  °C. Essa variação na taxa de degradação pode ser atribuída à diferença de quatro vezes maior o DP dos enxertos de PCL no copolímero **31**, em relação ao copolímero **32**.

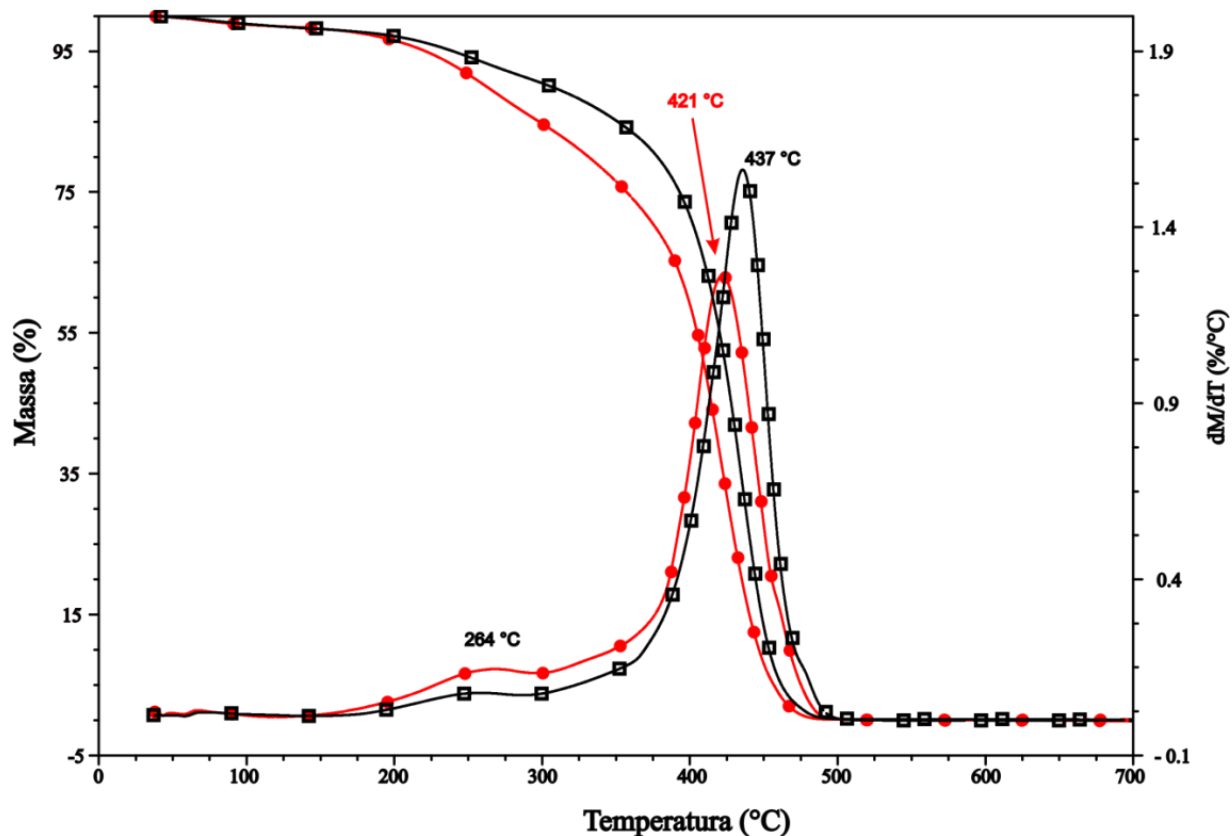


Figura 75 - Curvas de TGA e primeira derivada dos copolímeros 31 e 32 em atmosfera de  $N_2$ .

Na Figura 76 estão apresentadas as curvas de DSC de fluxo de calor em função da temperatura, numa taxa de resfriamento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Claramente se pode notar uma redução na temperatura de fusão dos copolímeros enxertados, quando comparados a polímeros PCL lineares.<sup>99</sup> Da mesma forma, comparando-se os pontos de fusão dos dois copolímeros enxertados observa-se que o copolímero **31**, que possui uma fração maior de enxertos de PCL, funde a uma temperatura de  $45,5^\circ\text{C}$ , enquanto que o copolímero **32** funde a  $47,5^\circ\text{C}$ . Este fato está plenamente em concordância com os dados obtidos para os copolímeros  $P(\text{HEMA-}co\text{-HEMA-}g\text{-PCL})$ <sup>99</sup>, os quais apontam que a densidade de enxerto e o DP da PCL enxertada influenciam inversamente no valor de  $T_m$ . Neste caso, quanto maior a densidade de enxerto e/ou o DP do enxerto, menor será a  $T_m$ .

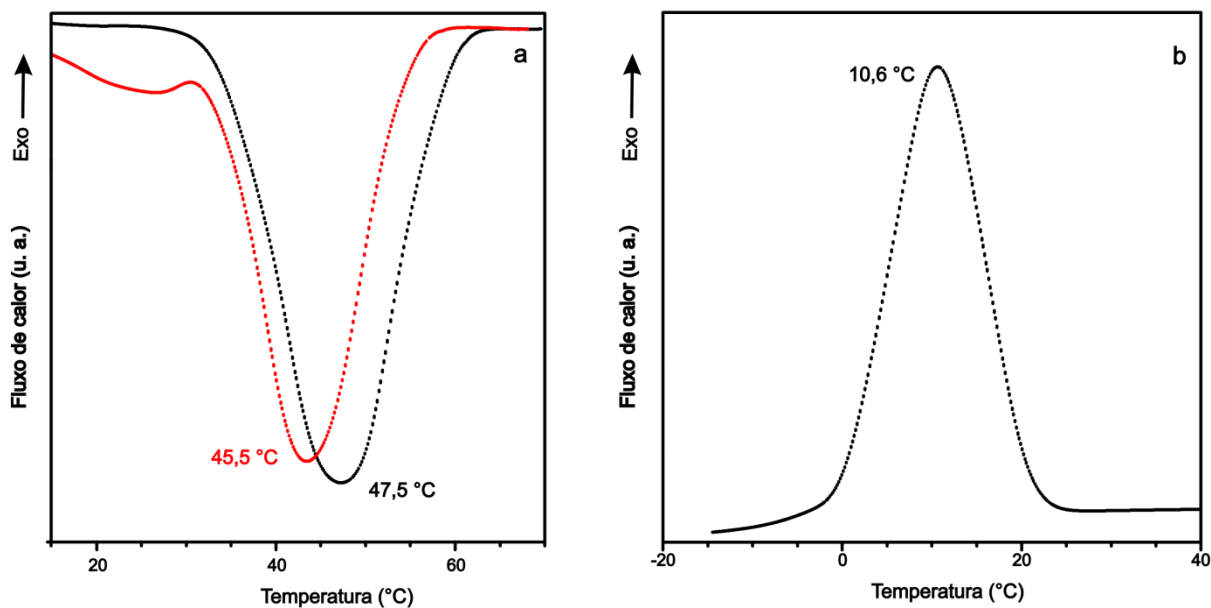


Figura 76 - Curvas de DSC mostrando em a) os picos de fusão dos copolímeros 31 (curva em vermelho) e 32 (curva em preto) e em b) o pico de cristalização do copolímero 31.

A temperatura de cristalização ( $T_c$ ), correspondente ao máximo do pico exotérmico, foi verificada como 10,6 °C para o copolímero **31**, já o copolímero **32** não apresentou um pico de cristalização bem definido. Assim como para os valores das respectivas  $T_m$ , este fato pode ser interpretado em função da fração de PCL na estrutura de cada macromolécula. Como o copolímero **31** possui uma fração maior do bloco P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL), o pico de cristalização do copolímero foi plenamente identificado, com uma  $T_c$  de acordo com valores relatados na literatura.<sup>99</sup> No caso do copolímero **32**, é provável que a pequena fração de PCL no bloco não é suficiente para conferir um caráter cristalino bem pronunciado no copolímero.

O comportamento em solução dos copolímeros foi avaliado preparando-se soluções aquosas do material, pelo método de nanoprecipitação, usando-se DMF como solvente orgânico, o qual é um bom solvente para ambos os blocos. Estes copolímeros enxertados anfífilicos quando em contato com água tendem a se auto-agregar em função da diferença de qualidade do solvente para os blocos. Assim, uma maior estabilidade termodinâmica é alcançada quando da formação de agregados de escala nanométrica, com o núcleo formado pelo bloco hidrofóbico com enxertos de PCL e a corona – ou parte externa – formada pelo bloco PEO que é hidrofílico e tem uma boa solubilidade em meio aquoso.

Estudos preliminares de DLS para o copolímero **32**, conforme mostrado na Figura 77, revelam que este material forma nanobjetos em solução com raio hidrodinâmico em torno de 30 nm. O copolímero **31**, por possuir uma fração hidrofóbica largamente maior que a fração

hidrofílica, como era de se esperar, não forma soluções estáveis que permitam estudos desta natureza. No entanto, as soluções formadas pelo copolímero **32**, na concentração de 0,1%, quando mantidas sob agitação branda, apresentaram-se estáveis até um período de no mínimo 30 dias, sem grande precipitação de agregados.

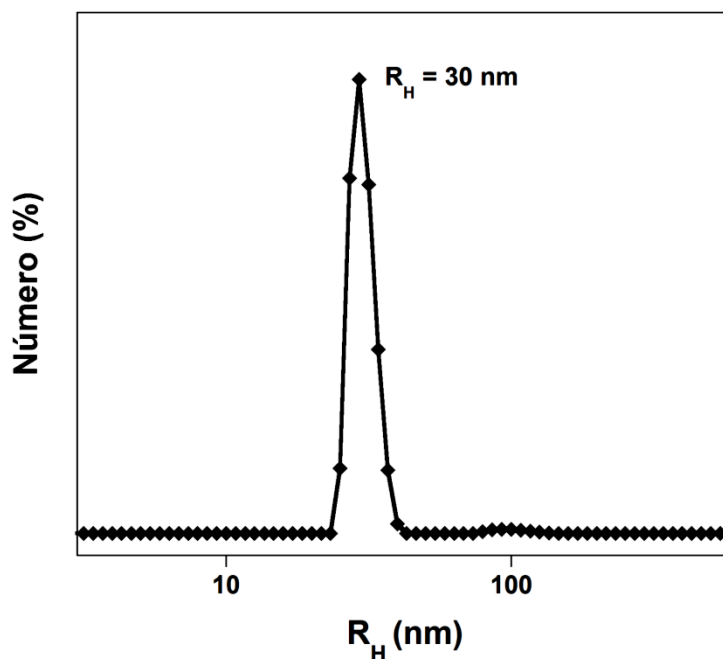


Figura 77 - Perfil da distribuição dos tempos de relaxação do espalhamento das partículas de uma solução 0,1% do copolímero 32, como mostrado pelos experimentos de DLS.

Estes dados apontam para uma alternativa bastante atrativa no tocante ao desenvolvimento de biomateriais baseados em copolímeros com esta composição e arquitetura, principalmente devido à suas capacidades de auto-organização em ambiente aquoso. Na literatura, os copolímeros PEO-PCL são um dos mais relatados em estudos e aplicações biomédicas que exploram as suas conhecidas propriedades químicas, sobretudo sua biocompatibilidade e biodegradabilidade.<sup>160</sup> Portanto, a metodologia que aqui se relata, traz consigo a contribuição de tornar mais fácil, rápido, limpo e econômico a obtenção de copolímeros anfífilos com enxertos de PCL. Quando empregados na formação de agregados em solução, projetados para nanoveículos, estes copolímeros tendem a conferir um aumento da capacidade de carga do núcleo da micela, quando comparado àqueles copolímeros com bloco de PCL linear, em função dos fatores mencionados acima.<sup>95</sup>

A importância dos resultados aqui relatados ganha um maior destaque quando estes são confrontados com relatos da literatura. Em um caso mais específico, no trabalho reportado por Zhang e colaboradores,<sup>95</sup> a síntese e propriedades físico-químicas de copolímeros em

bloco enxertados, com as mesmas estruturas químicas dos copolímeros **31** e **32**, salvo diferenças nos DPs de PHEMA e PCL, foram relatadas. A rota sintética apresentada pelos autores, consiste primeiramente na funcionalização de PEO<sub>113</sub>-OH, transformando-o em um macro iniciador ATRP, do tipo PEO-Br, o qual foi usado na síntese do copolímero PEO<sub>113</sub>-*b*-PHEMA, por meio de um protocolo ATRP. O copolímero foi purificado e então em uma nova reação, os grupos OH do bloco PHEMA foram usados na iniciação da ROP da  $\epsilon$ -CL, catalisada por Sn(Oct)<sub>2</sub>. Os dados das análises térmicas seguem o mesmo padrão, e até mesmo apresentam valores bastante próximos daqueles obtidos para os copolímeros **31** e **32**. Todavia, o método aqui descrito, baseado em um protocolo *one-pot*, apresenta uma larga vantagem perante a rota usada por Zhang e colaboradores,<sup>95</sup> haja vista que a etapa intermediária de purificação e caracterização, indispensável na rota dos autores, é suprimida na metodologia *one-pot*, acarretando em ganhos no que consiste ao tempo de reação, reagentes, solventes, análises e geração de resíduos.

#### 4.6 SÍNTESE *ONE-POT* DE COPOLÍMEROS DIBLOCO POLI(DIÓXIDO DE ETILENO)METIL ÉTER METACRILATO-*BLOCO*-POLICAPROLACTONA PMEO<sub>2</sub>MA-*b*-PCL.

Copolímeros a base de Poli(dióxido de etileno)metil éter metacrilato (PMEO<sub>2</sub>MA) têm recebido distinta atenção nos últimos anos devido à sua propriedade termoresponsiva.<sup>161,162</sup> Copolímeros desta natureza integram a classe dos materiais responsivos a estímulos, também conhecidos como materiais inteligentes, geralmente baseados em polímeros que apresentam variações reversíveis de volume, solubilidade e conformação, em resposta a estímulos externos como pH, luz, temperatura e força iônica. Estes polímeros apresentam uma LCST que pode ser ajustável em função do comprimento das cadeias laterais de óxido de etileno, o que faz destas macromoléculas materiais atrativos para aplicações em nano e biotecnologia.<sup>163</sup>

A obtenção de copolímeros em bloco anfífilicos através da associação de polímeros como PMEO<sub>2</sub>MA e PCL tem sido relatada na literatura.<sup>164</sup> Contudo, os roteiros de síntese apresentados consistem em várias etapas, iniciando-se pela ROP da  $\epsilon$ -CL, seguido da funcionalização da PCL a um macroiniciador que por fim é usado na ATRP do bloco PMEO<sub>2</sub>MA.<sup>164</sup> Ou, na melhor das hipóteses, a ROP da  $\epsilon$ -CL é conduzida na presença de um composto bifuncional atuando como um co-iniciador bromado, resultando em uma PCL-Br, que, após processo de purificação, é usada como macroiniciador ATRP.<sup>165</sup> Portanto, com base no que se conhece até o presente momento, a obtenção de copolímeros do tipo PMEO<sub>2</sub>MA-*b*-

PCL só é possível através de processos com várias etapas, o que inevitavelmente decorre de mais tempo, mão de obra, reagentes, solventes e custos, comparado à processos *one-pot*, em que o copolímero é obtido sem etapas intermediárias de purificação.

Neste trabalho o copolímero  $\text{PMEO}_2\text{MA-}b\text{-PCL}$  foi sintetizado através de processo *one-pot*, em etapa única, usando o composto bifuncional BSTSE, que atua como co-iniciador da ROP da PCL e agente CTA na RAFT do  $\text{PMEO}_2\text{MA}$ , conforme representado na Figura 78. Este procedimento, da mesma forma que os demais aqui relatados, concilia a solubilidade e compatibilidade dos reagentes, monômeros e produto, para de forma direta, em pequeno espaço de tempo, sem etapas de purificações intermediárias, obter um copolímero em bloco através de processos RAFT e ROP ocorrendo concomitantemente.

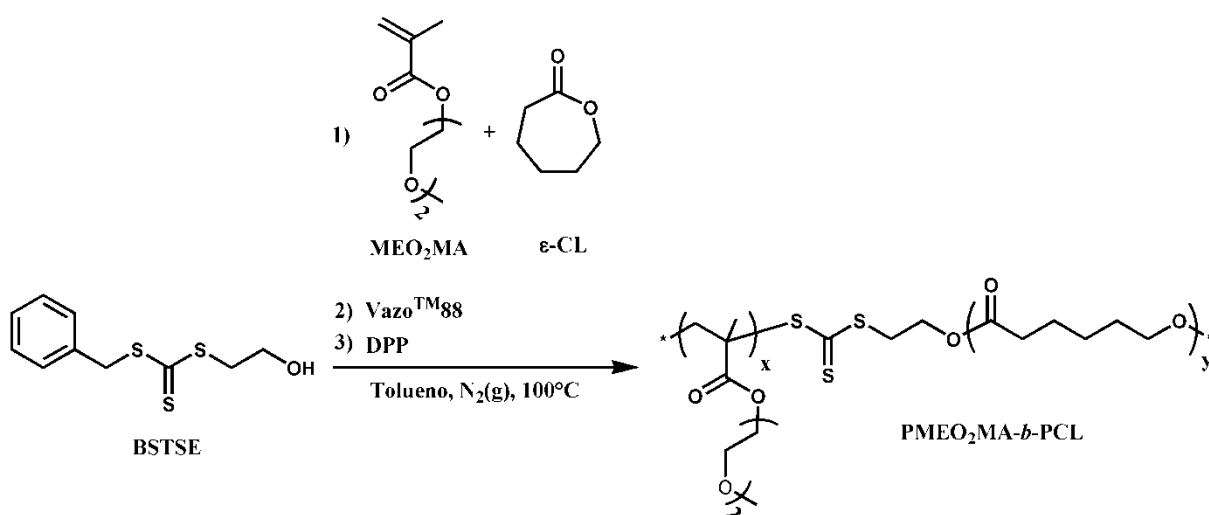


Figura 78 - Esquema de síntese do copolímero  $\text{PMEO}_2\text{MA-}b\text{-PCL}$  em etapa única através de processos RAFT e ROP simultâneos.

A conversão dos monômeros foi acompanhada por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ , usando-se DMF ( $\text{CH}$ ,  $\delta$  8.0 ppm) como referência interna. Alíquotas foram coletadas periodicamente, até um período de 2 horas. Na Figura 79 estão apresentados os espectros de RMN nos respectivos tempos de reação. Como se pode observar, na região entre  $\delta$  5,2 e 6,3 ppm, verifica-se um decréscimo nos picos do hidrogênios vinílicos do monômero metacrilato, conforme enfatizado pela tarja em azul, indicando o crescimento da cadeia polimérica do bloco  $\text{PMEO}_2\text{MA}$ . Em contraste ao consumo dos monômeros, observa-se, na região entre  $\delta$  0,5 e 1,3 ppm, um gradativo aumento nos picos da cadeia principal, típica de

Poli(metacrilatos). Na Figura 80 é mostrado o espectro do copolímero **35** puro, com as respectivas atribuições dos picos.

No caso da PCL, da mesma forma, os espectros agrupados na Figura 79 mostram a gradual conversão do monômero em polímero. Na região entre  $\delta$  4,5 e 4,0 ppm claramente se observa o desaparecimento do pico de  $CH_2$  da  $\epsilon$ -CL e o surgimento do pico característico da PCL em  $\delta$  4,0 ppm, assim como, os demais picos na região entre  $\delta$  2,4 e 1,2 ppm, conforme a devida atribuição de cada pico mostrada na Figura 80.

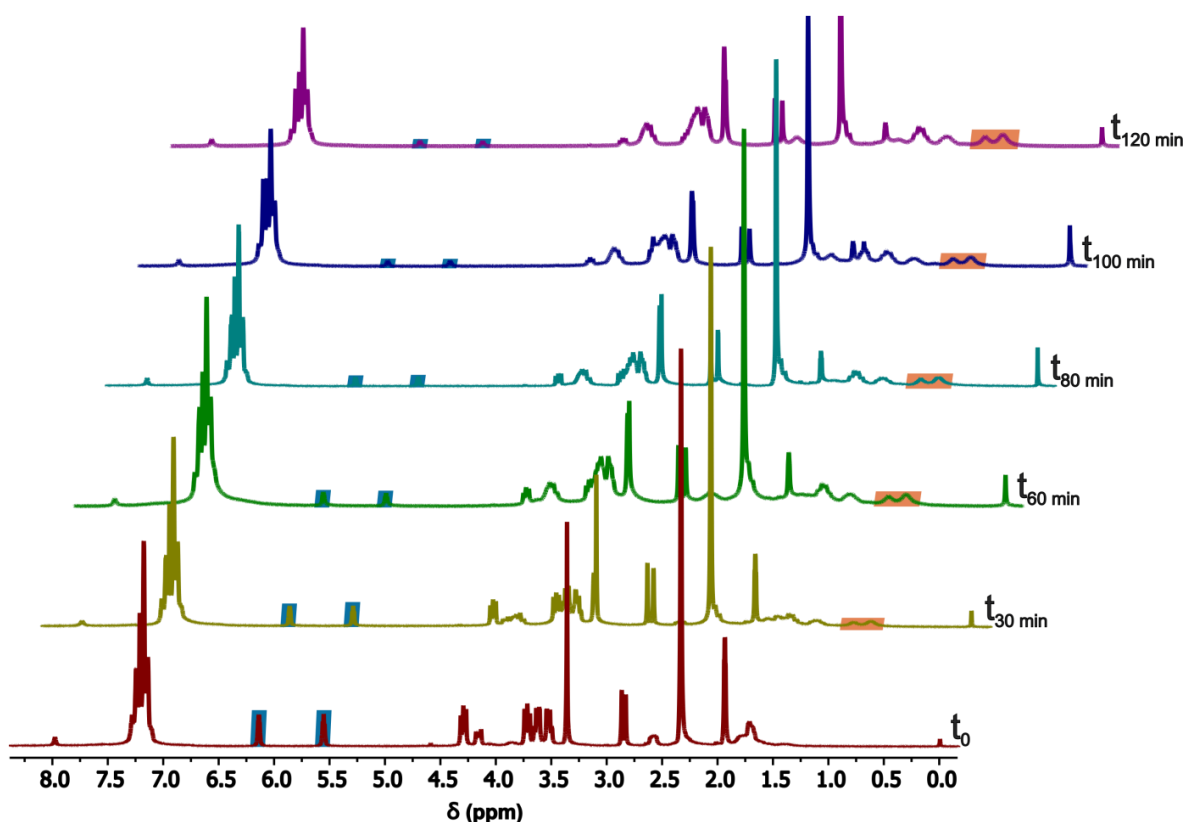


Figura 79 - Espectros de RMN de  $^1H$ , em  $CDCl_3$ , de alíquotas de reação de síntese do copolímero  $PMEO_2MA$ -*b*-PCL. As razões da reação foram  $[CTA]:[Iniciador]:[MEO_2MA]:[CL] = [1,0]:[0,25]:[100]:[50]$ .



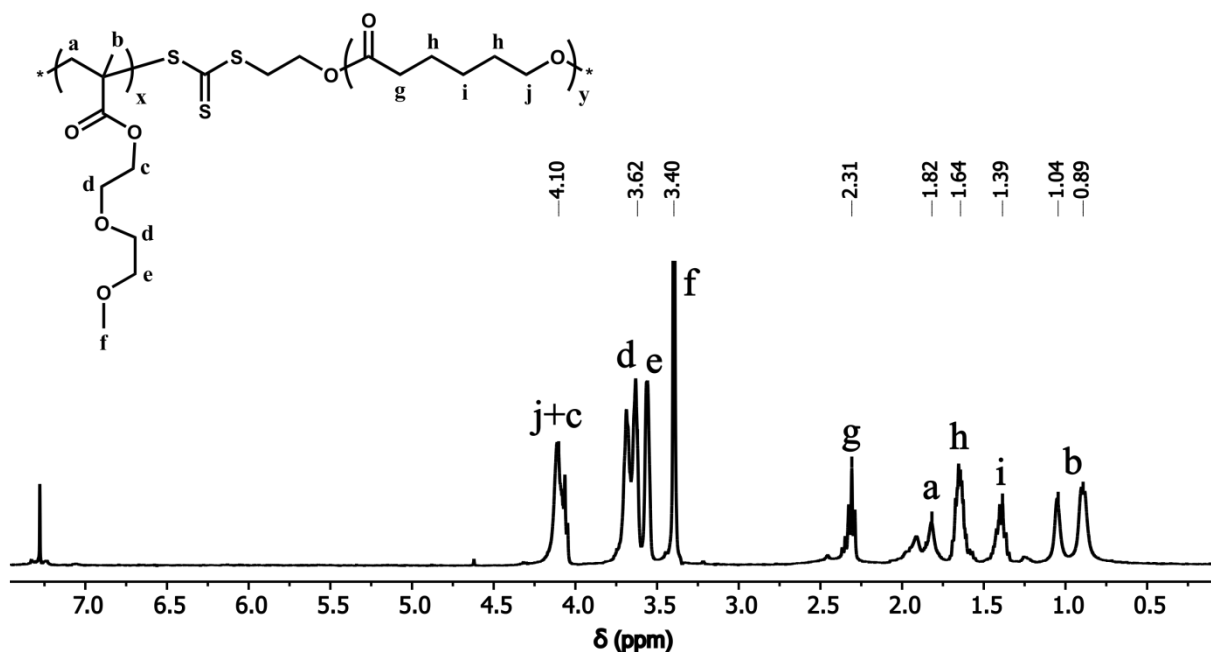


Figura 80 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , em  $\text{CDCl}_3$ , do copolímero 35 puro.

O estudo cinético dos processos RAFT e ROP, envolvidos concomitantemente na síntese do copolímero  $\text{PMEO}_2\text{MA-}b\text{-PCL}$ , foi realizado e revela uma velocidade de reação da PCL maior que do bloco  $\text{PMEO}_2\text{MA}$ , expressas nas suas respectivas constantes de polimerização aparente ( $k_p^{\text{app}}$ ). Na Figura 81 estão representadas as curvas de conversão em função do tempo de reação (linha cheia) e tratamento cinético de pseudo primeira ordem (linha tracejada), em relação ao consumo do monômero  $\text{MEO}_2\text{MA}$ . Como se pode notar, o processo RAFT ocorre de forma rápida, com conversão de aproximadamente 80% em 2 horas de reação e uma  $k_p^{\text{app}} = 2,59 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ .

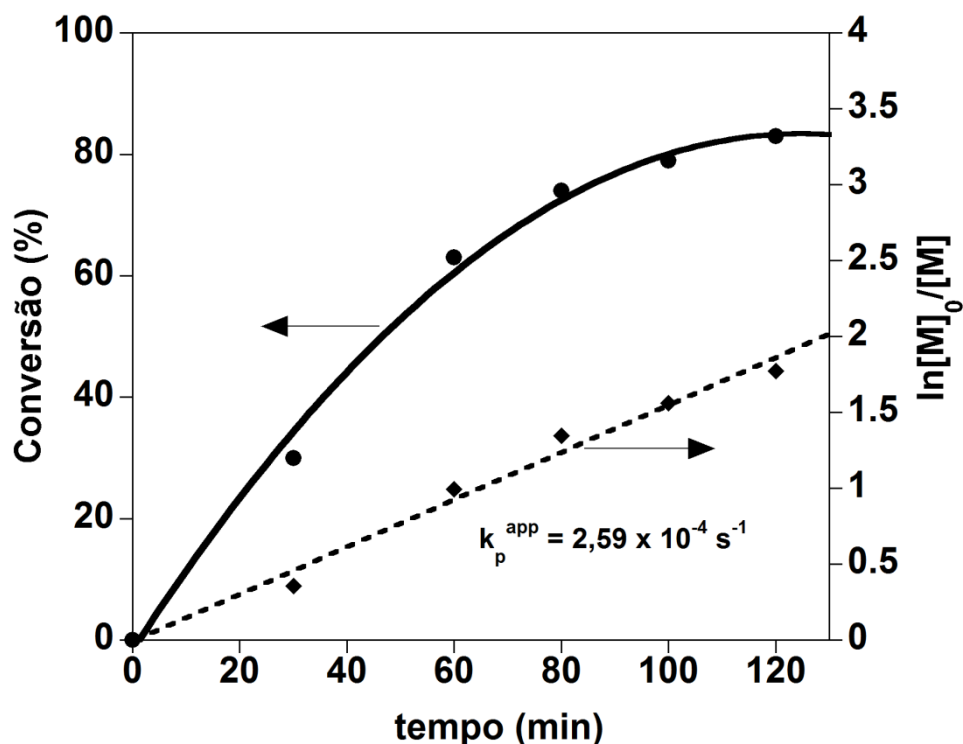


Figura 81 - Gráfico de conversão em função do tempo de reação e cinética de pseudo primeira ordem para a polimerização RAFT do PMEO<sub>2</sub>MA.

Como já demonstrado em outras reações neste trabalho, assim como, em relatos da literatura<sup>35,36</sup>, a ROP da  $\epsilon$ -CL catalisada por DPP ocorre de forma rápida, até mesmo a baixas temperaturas. Como mostra a Figura 82, após 30 minutos de reação a conversão do bloco PCL atinge valores acima de 60%, chegando a aproximadamente 90% em duas horas de reação, com uma constante de polimerização aparente  $k_p^{\text{app}} = 3,17 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ . A linha tracejada representa uma típica relação de primeira ordem entre o tempo de reação e a conversão do monômero.

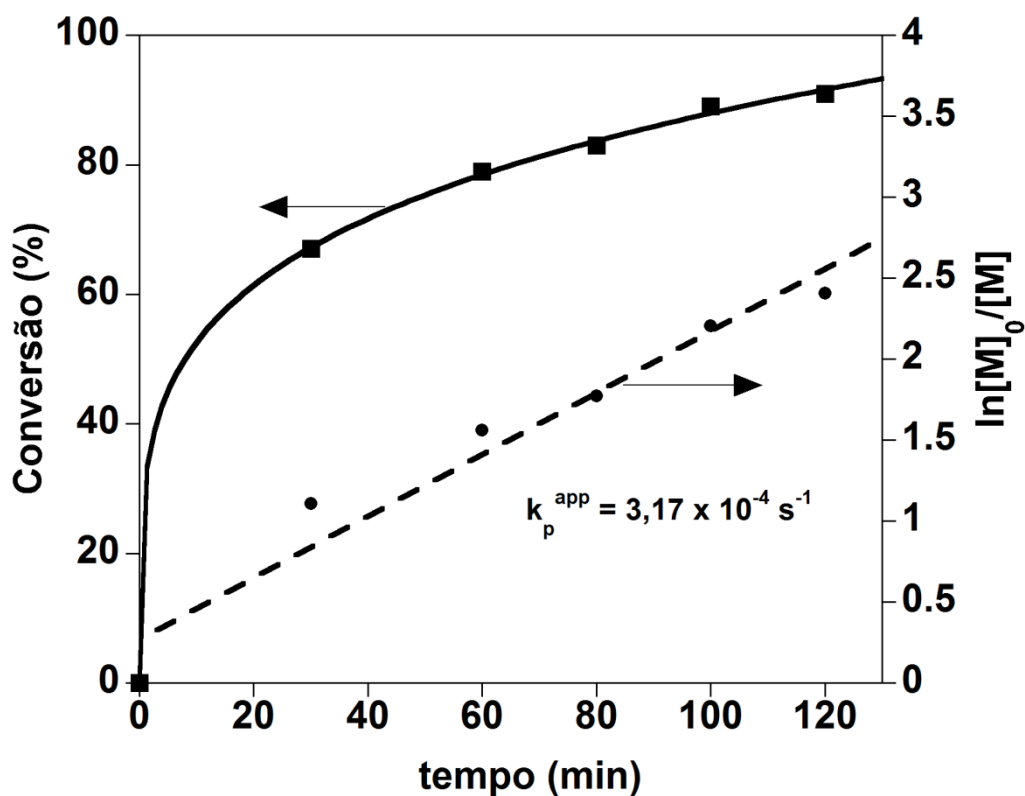


Figura 82 - Gráfico de conversão em função do tempo de reação (linha cheia) e cinética de pseudo primeira ordem (linha tracejada) para a polimerização da PCL por processo ROP.

As massas molares e o índice de dispersidade dos copolímeros sintetizados foram analisados por GPC. As análises revelam um bom controle da reação, conforme se pode observar através dos PDIs apresentados na Tabela 7. No cromatograma mostrado na Figura 83 é possível observar que o processo resulta em copolímeros com estreita distribuição de massa molar. Todavia, a massa molar obtida é expressivamente maior que a massa esperada para o copolímero, com respeito ao seu DP(alvo).

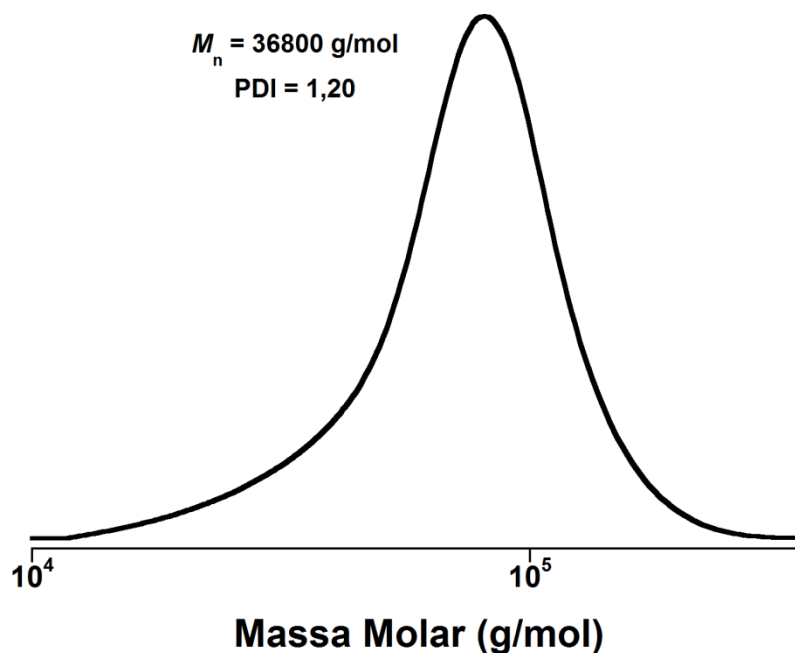


Figura 83 - Cromatograma de GPC do copolímero 34.

Tabela 7 – Condições experimentais e propriedades químicas dos copolímeros PMEO<sub>2</sub>MA-*b*-PCL sintetizados por reações *one-pot*.

Exp.	tempo (h)	DP(alvo) PMEO <sub>2</sub> MA:PCL	DP(teo) <sup>a</sup> PMEO <sub>2</sub> MA:PCL	M <sub>n</sub> (alvo) <sup>b</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n</sub> (teo) <sup>c</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n</sub> (GPC) <sup>d</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
33	0,5	100:50	35:30	24800	10300	38400	1,10
34	2	100:50	80:45	24800	20400	36800	1,20
35	4	100:50	90:48	24800	22400	34300	1,26
36	1,5	100:30	64:27	22500	15400	-	-
37	2	50:30	47:29	13100	12400	28900	1,25

<sup>a</sup> = determinado por RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> = {[([MEO<sub>2</sub>MA]<sub>0</sub>/[RAFT]<sub>0</sub>) \* 188,22] + [(CL]<sub>0</sub>/[RAFT]<sub>0</sub>) \* 114,14] + 244,4}

<sup>c</sup> = {[x \* 188,22] + [y \* 114,14] + 244,4}

<sup>d</sup> = determinado por GPC, com eluente THF, a 40°C, calibrado com padrão de PS, usando constantes de Mark-Houwink ( $K = 13,95 \times 10^{-5} \text{ dL g}^{-1}$  e  $\alpha = 0,786$  para PCL).

Esta discrepância entre os valores de massa molar alvo e massa molar experimental está diretamente relacionada à solubilidade da macromolécula em THF, o eluente do sistema da GPC utilizada. Este é um caso típico em que a qualidade do solvente (eluente) é bastante distinta para o analito e o padrão, resultando, assim, em um volume hidrodinâmico da macromolécula que não responde adequadamente ao valor real de massa molar.

#### 4.7 SÍNTESE *ONE-POT* DE COPOLÍMEROS DIBLOCO ANFIFÍLICOS POLI(ÁCIDO ACRÍLICO)-*BLOCO*- POLICAPROLACTONA PAA-*b*-PCL COM PROPRIEDADE DE RESPOSTA AO PH.

Sob a luz do que se conhece da literatura, até o presente momento, copolímeros dibloco do tipo PAA-*b*-PCL têm sido sintetizados por reações com processos ROP e ATRP sequenciais, chegando a passar por quatro etapas até a obtenção do produto final.<sup>166,167</sup> Na Figura 84 é apresentado um esquema representativo da metodologia que geralmente é empregada na síntese destes copolímeros.

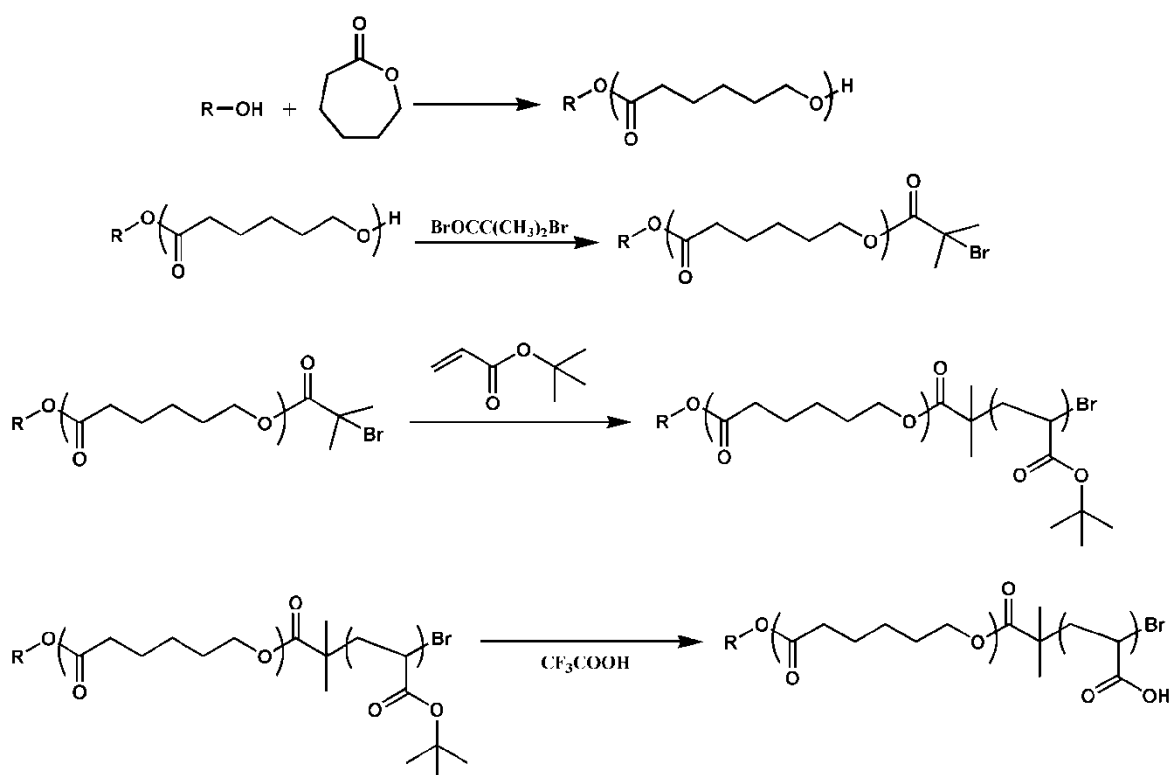


Figura 84 - Esquema de reação representativo da síntese convencional de copolímeros PAA-*b*-PCL, através de reações sequenciais envolvendo os processos ROP e ATRP.

Como se pode observar na figura acima, até a obtenção do produto final, a rota sintética apresenta vários pontos passivos de ocorrência de eventos alheios à reação, o que pode acarretar, sobretudo, na falha do processo. Além disso, esta metodologia vai de encontro aos preceitos da química verde, principalmente em função das várias etapas de purificação e elevada quantidade de solventes necessários para obtenção do copolímero final. Portanto, o contraste entre as diversas propriedades dos copolímeros PAA-*b*-PCL, de extrema importância na nanociência e biotecnologia, e de outro lado a sua dificuldade de obtenção, foi

o principal motivo que levou ao estudo de nova metodologia de síntese envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, o que implica em drástica diminuição do tempo de reação e principalmente uma contribuição para um processo limpo, mais elegante e com economia de átomos, através de uma expressiva redução de reagentes e solventes.

Os copolímeros foram sintetizados conforme esquema mostrado na Figura 85 e dados da Tabela 8. O principal desafio encontrado foi o de estabelecer as condições ótimas para a ocorrência, de forma controlada e simultânea, dos processos RAFT e ROP, uma vez que, o segmento PAA torna o copolímero com solubilidade bastante restrita.

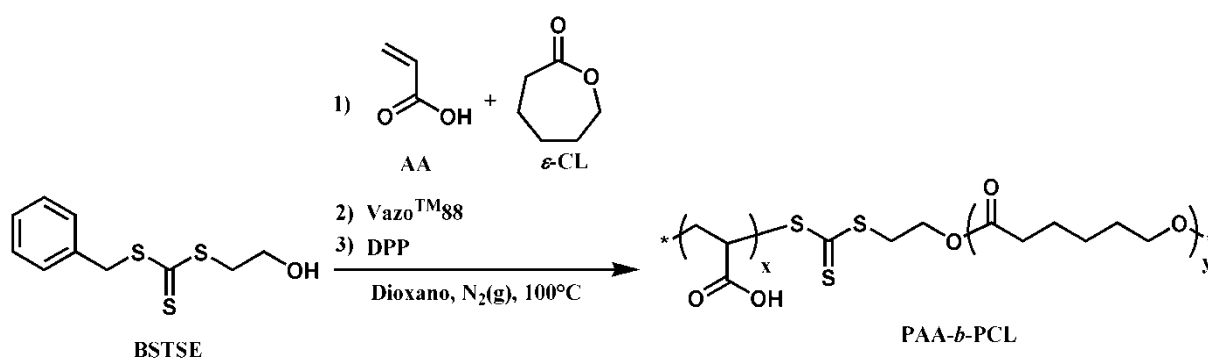


Figura 85 - Esquema de síntese *one-pot* do copolímero PAA-*b*-PCL através de processos RAFT e ROP simultâneos.

Na literatura, pouquíssimos são os trabalhos que reportam a síntese direta de PAA, através de processo RAFT, partindo-se do ácido acrílico.<sup>44,168-170</sup> No trabalho de Loiseau e colaboradores<sup>168</sup> é relatada a síntese de homopolímeros PAA por RAFT, usando um agente CTA do tipo tritiocarbonato, com o mesmo grupo R de BSTSE, em diferentes solventes, incluindo dioxano e outros solventes práticos como etanol, metanol e 2-propanol.

Portanto, os primeiros ensaios foram desenvolvidos no sentido da avaliação do processo RAFT do AA em 1,4-dioxano, que também é um bom solvente para a PCL, usando BSTSE como agente de dupla função. Como pode ser visto no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, mostrado na Figura 86, a RAFT do AA ocorreu com uma conversão de aproximadamente 60%. Neste caso, os hidrogênios aromáticos (5H, 7,1 -7,4 ppm) do CTA são identificados claramente, de modo que o DP(RMN) do polímero pôde ser calculado. Nos demais casos, em que as reações consistem de processos RAFT e ROP simultâneos, a conversão do AA e o DP(teo) do PAA são calculados através do método de consumo do monômero.

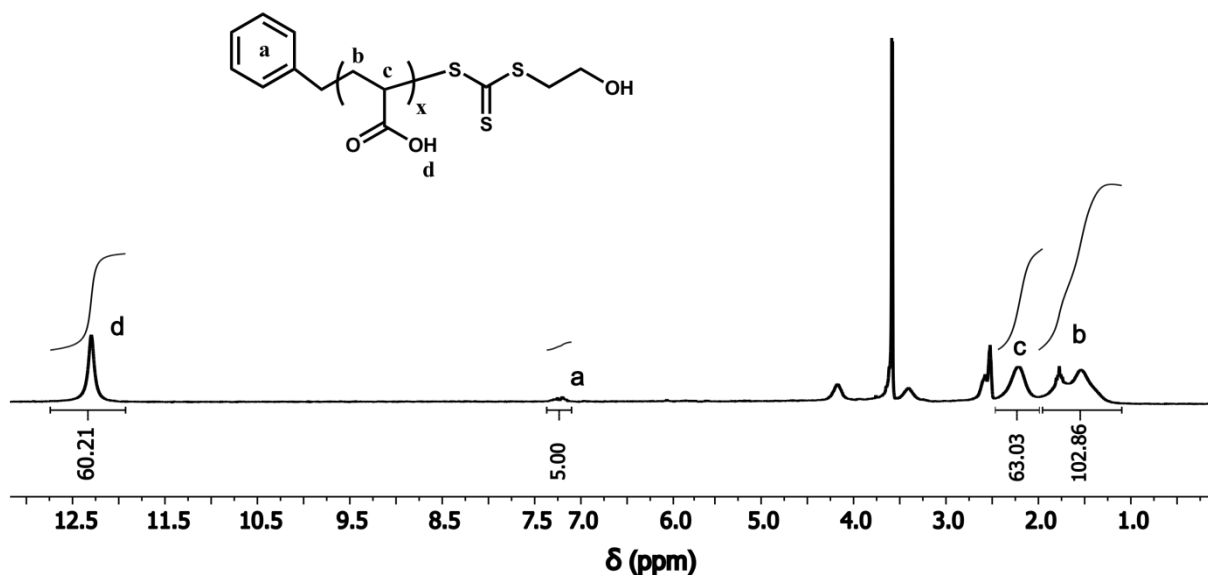


Figura 86 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , em  $\text{DMSO-}d_6$ , de um polímero PAA sintetizado por RAFT nas proporções  $[\text{CTA}]:[\text{I}]:[\text{AA}] = [1]:[0.25]:[100]$ .

Confirmada a efetividade da RAFT do AA em 1,4-dioxano, usando-se o composto BSTSE como agente CTA, as demais reações envolvendo os processos RAFT e ROP simultaneamente, foram realizadas seguindo os mesmos padrões que os outros casos aqui relatados. Desta forma, em 24 horas de reação, a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , um copolímero PAA-*b*-PCL é obtido, sem etapas intermediárias. Na Figura 87, é mostrado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do copolímero **42**. Além dos picos clássicos da PCL é possível observar também os picos característicos do bloco PAA. Em  $\sim 1,7$  ppm (pico “a”) e em  $\sim 2,2$  ppm (pico “b”) podem ser vistos os picos referentes aos hidrogênios da cadeia principal e em  $\sim 12,2$  ppm (pico “c”) observa-se o pico do hidrogênio ácido do PAA.<sup>96,171</sup>

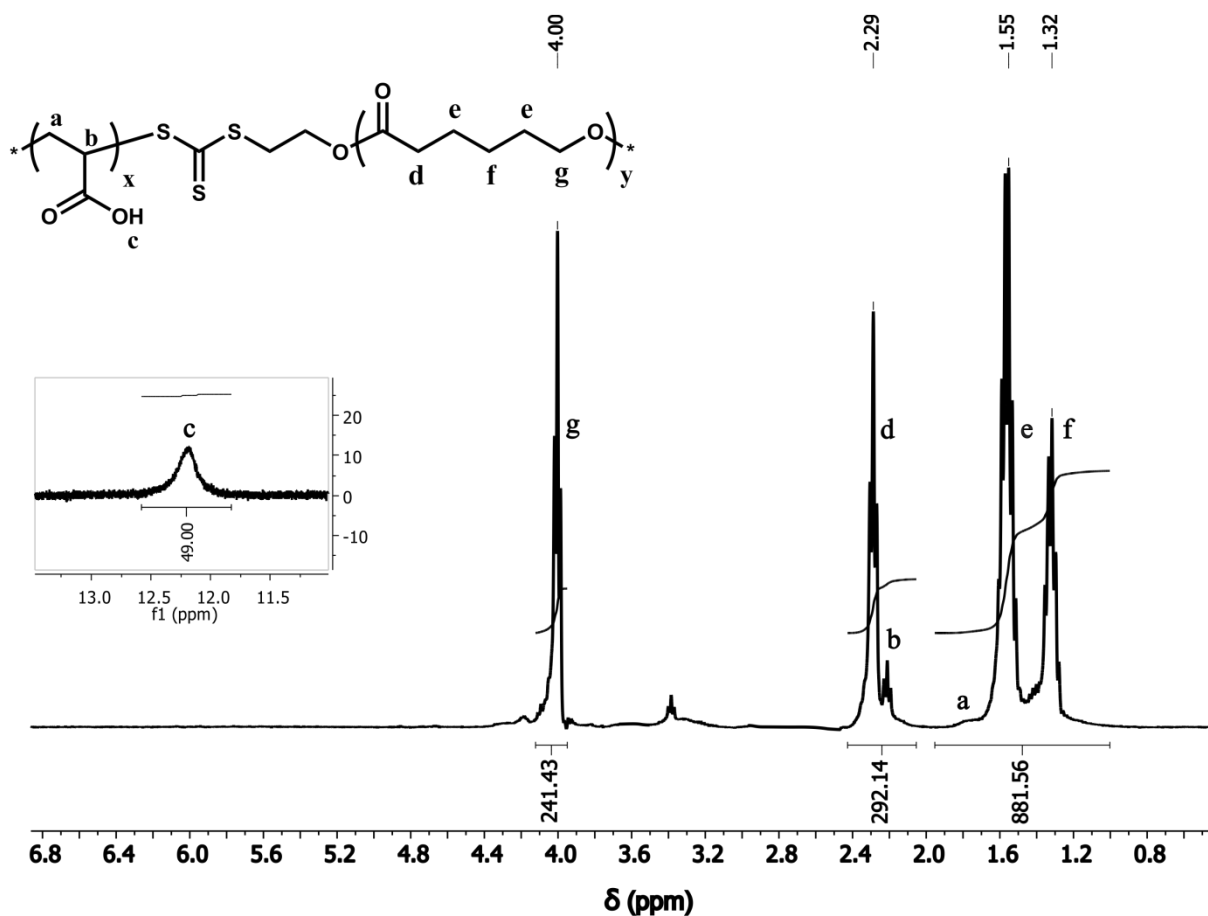


Figura 87 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$ , do copolímero 42 purificado. Picos de  $\text{DMSO}$ ,  $\text{DMF}$  e dioxano remanescentes foram omitidos para melhor apresentação da imagem. As integrais estão parametrizadas pelo pico “c”, em  $\sim 12,2$  ppm, com  $\text{DP}(\text{teo})$  do PAA calculado previamente pelo método de consumo do monômero.

A análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  do copolímero 42 foi realizada em  $\text{DMSO-}d_6$  a temperatura ambiente. Na Figura 88 é mostrado o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , com as atribuições dos picos, em plena concordância com relatos da literatura.<sup>169,172,173</sup>



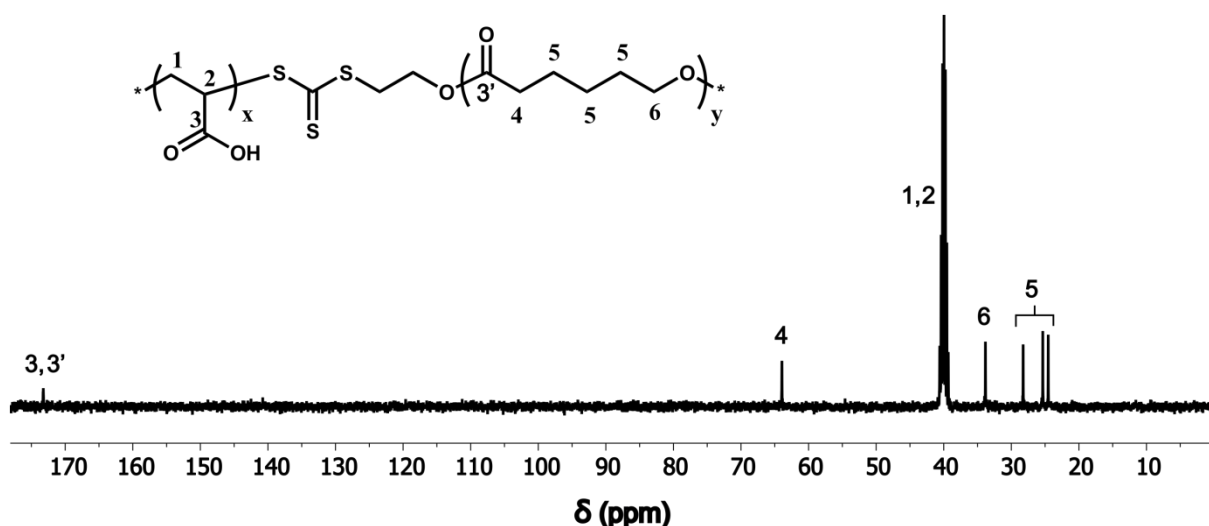


Figura 88 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$ , do copolímero 42 purificado.

Na Figura 89 é apresentado o espectro de infravermelho do copolímero **39**, o qual resalta a presença de segmento acrílico, referente ao bloco PAA, assim como bandas características do bloco PCL:  $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{O-H}$ ) banda larga de forte intensidade, resultado do estiramento de ligações, provenientes na sua grande maioria, do bloco PAA;  $2946$  e  $2870\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{C-H}_2$ );  $1725\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{C=O}$ );  $1106$  ( $\nu, \text{-C-O-C=O}$ ) e  $730\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta, \text{-(C-H}_2\text{)}_n\text{-}$ ).<sup>96,99</sup>

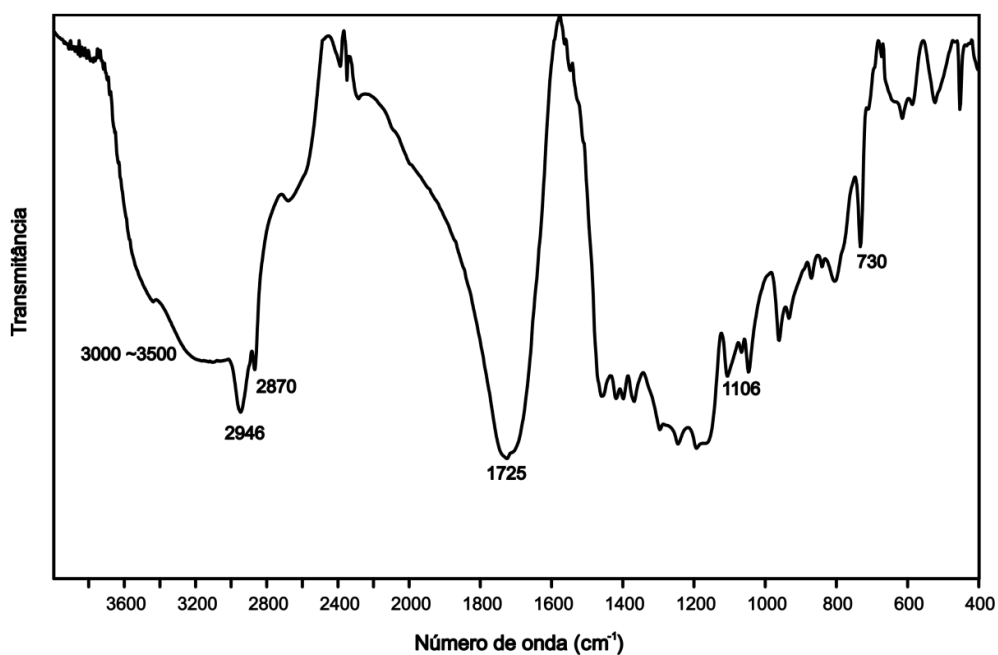


Figura 89 - Espectro de infravermelho, em pastilha de KBr, do copolímero 39.

Tabela 8 - Condições experimentais das reações de polimerização *one-pot* e propriedades químicas dos copolímeros PAA-*b*-PCL.

Exp.	tempo (h)	DP(alvo) PAA:PCL	DP(teo) <sup>a</sup> PAA:PCL	$M_n$ (alvo) <sup>b</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_n$ (teo) <sup>c</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	$\phi_{PCL}$ <sup>d</sup>
38	8	100:-	60 <sup>#</sup>	7500	4600 <sup>#</sup>	-
39	24	100:100	91:100	18900	18200	0,63
40	15	100:50	93:45	13200	12100	0,43
41	24	100:30	97:30	10900	10700	0,32
42	24	50:100	49:100	15300	15200	0,75

<sup>a</sup> = determinado por RMN <sup>1</sup>H. <sup>#</sup> DP(RMN)

<sup>b</sup> =  $\{[(AA)_0/[RAFT]_0) * 72,06] + [(CL)_0/[RAFT]_0) * 114,14] + 244,4\}$

<sup>c</sup> =  $\{[DP_{teo}(PAA) * 72,06] + [DP_{teo}(PCL) * 114,14] + 244,4\}$ . <sup>#</sup> $M_n$ (RMN)

<sup>d</sup> = fração hidrofóbica calculada assumindo que a densidade dos polímeros é igual a 1,0 g/mL.

#### 4.7.1 Avaliação do comportamento micelar e propriedades responsivas de soluções do copolímero PAA<sub>97</sub>-*b*-PCL<sub>30</sub>.

Considerando que o PAA é um típico polímero responsivo ao pH, com grupos carboxil pendentos em cada unidade de repetição ao longo da cadeia principal, sua conformação será diretamente dependente do pH do meio. Isso nos permite assegurar que a diferença entre a hidrofobicidade e a hidrofiliabilidade dos grupos carbonil protonados e desprotonados, em diferentes valores de pH, irá influenciar no tamanho e no PDI de agregados formados por copolímeros PAA-*b*-PCL em solução.<sup>171,174</sup> Para avaliar este comportamento, inicialmente duas soluções do copolímero **41** foram preparadas, pelo método de Nanoprecipitação (descrito no subitem 3.3.10) em água e em tampão PBS, ou seja, em diferentes pH. Na Figura 90 são apresentadas duas curvas de DLS, na qual se pode observar uma diferença no  $R_H$  das partículas.

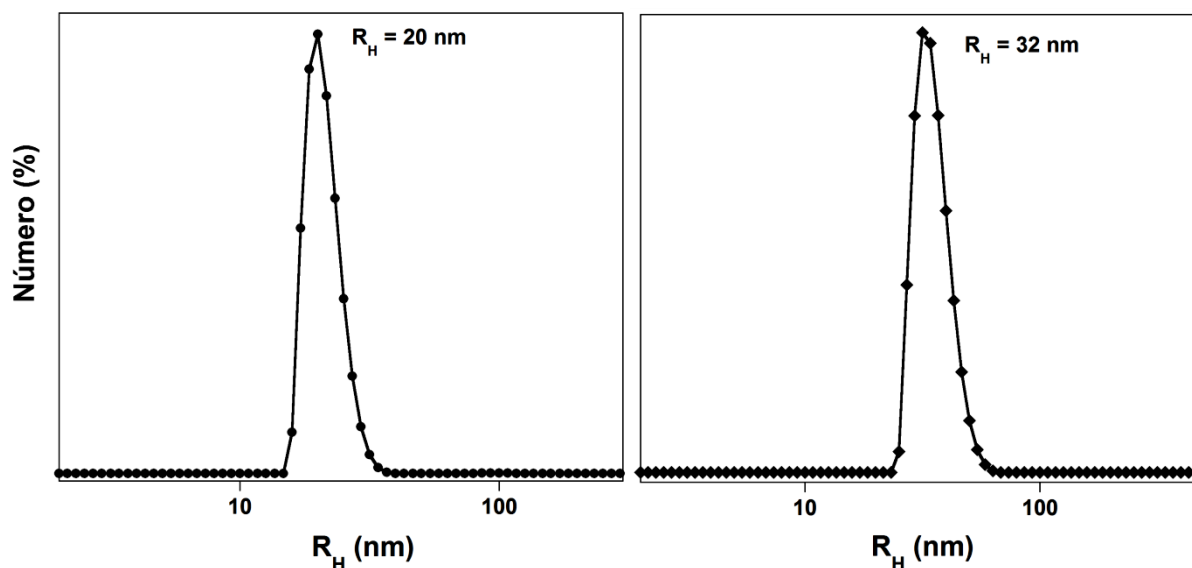


Figura 90 - Curvas de DLS de soluções 0,1 % do copolímero 41, em água (esquerda, ●) e em tampão PBS (direita, ◆). As medidas foram feitas à temperatura ambiente e as curvas correspondem ao ângulo de espalhamento de 90°.

Em água, com pH da solução de aproximadamente 4,5, o copolímero tem um baixo grau de dissociação de seus grupos ácidos e uma solubilidade restrita, o que reflete em um menor tamanho da corona e, por consequência, uma partícula com menor  $R_H$ . Por outro lado, quando a solução do copolímero é preparada em tampão fosfato (pH  $\approx$  7,4), grande parte dos grupos ácidos encontram-se desprotonados (mais de 80 %, conforme Figura 95, abaixo), o que aumenta a solubilidade do bloco PAA e garante que a cadeia adote uma conformação mais alongada/estendida, resultando, assim, em partículas com maior  $R_H$ .<sup>171,174,175</sup> Estas mesmas dimensões de partículas foi verificado em análises preliminares de TEM, conforme é possível verificar na Figura 91. Embora em estágio inicial, o estudo de TEM sugere que a solução é composta por agregados de tamanho entre 20 e 60 nm, valores que se aproximam bastante dos verificados por DLS.

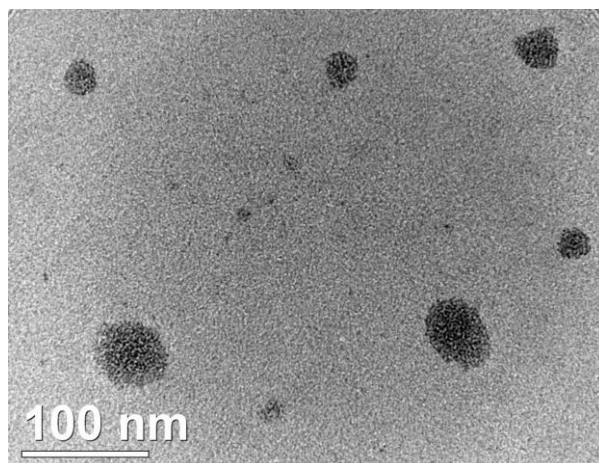


Figura 91 - Micrografia de transmissão eletrônica de partículas formadas pelo copolímero 41 em solução.

Para melhor avaliar a capacidade de resposta ao pH de solução formada por este copolímero, outros experimentos de DLS foram realizados. Uma solução do copolímero em água foi preparada por nanoprecipitação e o pH foi ajustado pela adição de HCl ou NaOH 1mol/L. O raio hidrodinâmico das partículas foi medido em função da variação do pH, conforme apresentado na Figura 92. Do perfil da curva se pode concluir que em valores de pH  $\geq 5,0$ , as partículas em solução não apresentam variação expressiva de tamanho, mantendo-se com  $R_H$  médio de 15 nm.

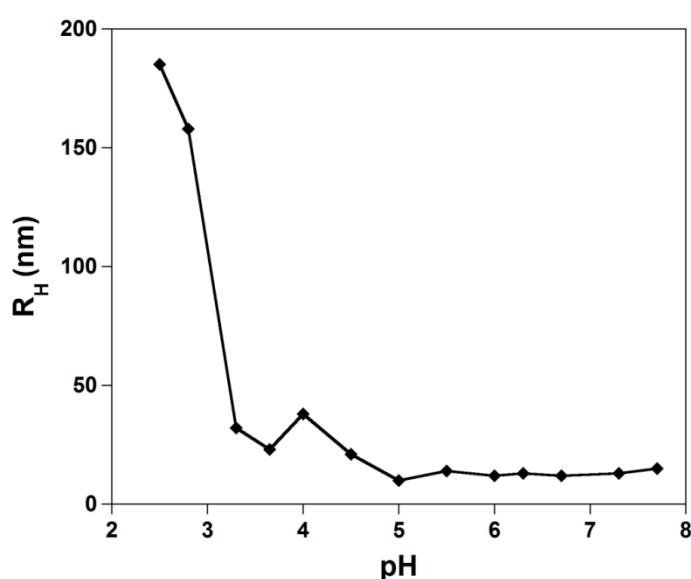


Figura 92 - Curva de DLS para o acompanhamento da variação do  $R_H$  em função do pH de uma solução 0,1 % do copolímero 41.

O aumento no  $R_H$  fortemente pronunciado quando  $\text{pH} \leq 3,2$  pode ser atribuído à interação entre as partículas e consequente formação de agregados, conforme representado no esquema da Figura 93. A diminuição do pH leva a uma gradual protonação das unidades de ácido acrílico ionizadas, o que é claramente evidenciado através da diminuição do potencial zeta (Figura 97), reduzindo, assim, a repulsão Coulombiana entre as cadeias de PAA formadoras da corona da micela. Com isso, a partir de certo ponto, essa redução é tamanha que as interações entre as micelas – interações de hidrogênio, por exemplo – passam a ser favoráveis e um aumento no  $R_H$  é observado, como resultado da agregação de partículas.<sup>171,174-176</sup>

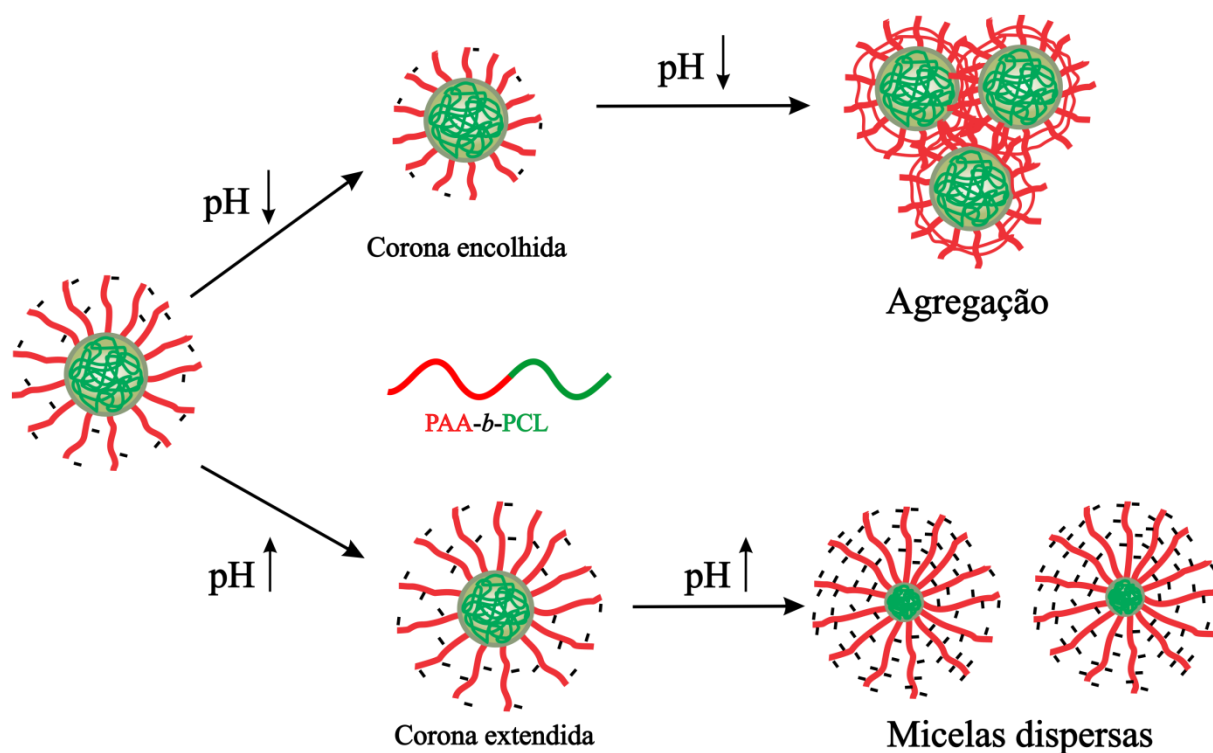


Figura 93 - Esquema representativo do comportamento de resposta em função da variação do pH, de micelas formadas por copolímero anfifílico PAA<sub>97</sub>-b-PCL<sub>30</sub>.

O efeito da força iônica sobre a estabilidade das partículas foi avaliado por DLS, acompanhando-se a variação do tamanho das micelas em função da concentração de NaCl na solução. A variação da força iônica da solução, pela adição de sal, influencia diretamente na força das interações eletrostáticas entre as unidades de ácido acrílico carregadas. Portanto, micelas formadas em solução aquosa por copolímeros iônicos anfifílicos devem exibir propriedade de resposta em função da variação da força iônica. Como pode ser observado na Figura 94, que mostra o resultado das medidas de DLS em diferentes concentrações de NaCl,

até a concentração de 0,5 mol/L de NaCl o raio médio das partículas mantém-se estável (45 nm). Todavia, quando a concentração chega a 0,6 mol/L uma redução no tamanho das micelas é observada ( $R_H = 34$  nm), seguido de um pronunciado aumento para 82 nm, quando a concentração é elevada a 0,7 mol/L, indicando uma tendência a agregação das partículas. Este fato pode ser interpretado em função de que em força iônica baixa a repulsão intramicelar entre as cadeias de PAA formadoras da corona das micelas são enfraquecidas devido à neutralidade de cargas entre espécies de carga positiva ( $\text{Na}^+$ ) com as cargas negativas ( $\text{COO}^-$ ), o que resulta em um “encolhimento” da corona e consequentemente reflete em uma diminuição do tamanho médio das partículas. No entanto, quanto mais cargas negativas forem neutralizadas por um excesso de  $\text{Na}^+$  a repulsão elétrica entre as camadas externas das micelas diminui em tal magnitude que a agregação é favorecida.<sup>171,174,175,177</sup>

Portanto, é evidente que em forças iônicas menores as micelas são estáveis e bem dispersadas, devido à repulsão eletrostática entre os grupos carboxil ionizados, expostos na corona das partículas. Por outro lado, em forças iônicas altas as cargas da superfície das micelas são neutralizadas em função da presença do eletrólito, ocasionando uma redução na repulsão eletrostática entre os grupos  $\text{COO}^-$  da corona e a formação de interações de hidrogênio entre as espécies de AA protonadas, o que favorece agregação das partículas.

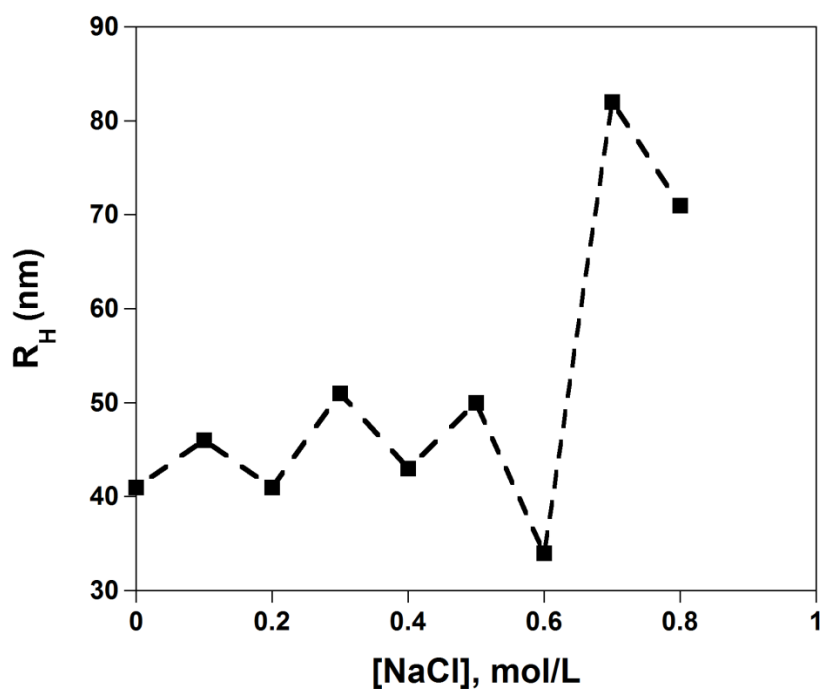


Figura 94 - Influência da força iônica no  $R_H$  de micelas de uma solução 0,1 % do copolímero 41.

O grau de ionização ( $\alpha$ ) das unidades de ácido acrílico e os valores de pKa aparente foram determinados através dos dados de titulação potenciométrica. A constante  $\alpha$  foi calculada através das equação 7.<sup>178</sup>

$$\alpha = \frac{[AA^-]}{[AA^-]+[AAH]} \quad (7).$$

Conforme o grau de ionização ( $\alpha$ ) aumenta mais cargas negativas são criadas ao longo da cadeia principal do polieletrólito, tornando os próximos aumentos de  $\alpha$  mais difíceis. Como consequência, o pKa de um poliácido aumenta com  $\alpha$ . O pKa de polieletrólitos é também influenciado pela adição de sal ou pela concentração do polímero, pois, estes parâmetros influenciam na força das interações eletrostáticas. Portanto, para o experimento de titulação uma solução 5 g/L do copolímero **41** foi preparada na presença de NaCl com uma concentração inicial de 0.5 mol/L, com isso, todos os efeitos das variações da força iônica durante a titulação podem ser negligenciados.<sup>178</sup> Uma vez que o pKa de poliácidos fracos depende fortemente da concentração de sal,<sup>179,180</sup> variações neste parâmetro durante a titulação torna a interpretação dos resultados mais complexa.<sup>178</sup> Para garantir a total ionização das espécies AA, 1,1 equivalente de NaOH, relativos à quantidade total de grupos ácidos presentes no polímero, foi adicionado à solução, a qual foi titulada pela adição de alíquotas de HCl 1 mol/L.

Na Figura 95 é apresentada a curva de titulação que mostra a dependência do grau de ionização para com o pH. O pKa aparente pode ser estimado como o pH em  $\alpha = 0,5$ . Neste caso, é nítida a dependência de  $\alpha$  em função da variação do pH, indicando o grau de desprotonamento dos grupos AA com o aumento do pH. O pKa aparente obtido através da curva foi de 4,9, o que é um valor típico para este tipo copolímero e está de acordo com vários relatos da literatura.<sup>169,175,178</sup>

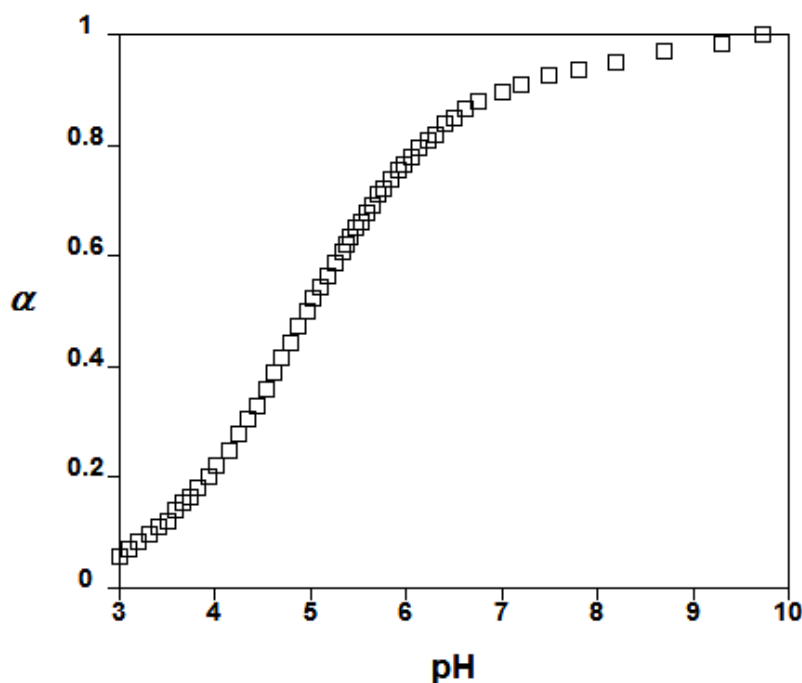


Figura 95 - Evolução do grau de ionização ( $\alpha$ ) em função do pH, para uma solução 0,1 % do copolímero 41, titulada na presença de NaCl 0,5 mol/L.

O pKa aparente foi calculado através da equação 8:

$$\text{pKa} = \text{pH} - \log_{10} \left( \frac{\alpha}{1-\alpha} \right) \quad (8).$$

A evolução do pKa em função do grau de ionização do copolímero foi estudada e a curva é apresentada na Figura 96. Conforme já mencionado, o pKa de polieletrólitos tende a aumentar com o aumento de  $\alpha$ , devido à gradual diminuição da acidez dos grupos ácidos protonados conforme o grau de ionização avança. No caso de homopolímeros PAA, relatos na literatura<sup>178</sup> demonstram esta dependência de forma linear. No entanto, em casos de copolímeros dibloco anfífilos a base de PAA, está comprovado que estes se auto-organizam na forma de agregados de ordem superior e têm sua acidez ligeiramente diminuída em função disso.<sup>178,181</sup>

Como pode ser observado no perfil da curva mostrada na Figura 96, o pKa da solução do copolímero **41** aumenta linearmente até um grau de ionização de 0,9, com perfil semelhante ao de um homopolímero PAA,<sup>178</sup> conforme esperado. Todavia, quando  $\alpha$  assume valores acima de 0,9 uma elevação acentuada no pKa passa a ser observada, como indicativo



de uma forte redução do caráter ácido do copolímero. Este comportamento pode ser interpretado através do aumento da repulsão entre as cadeias do polímero em função do aumento de cargas negativas ao longo do bloco PAA, conforme o avanço do grau de ionização. Esta repulsão atinge tal magnitude que, em valores de  $\alpha$  acima de 0,9, interações de hidrogênio intermoleculares passam a dar lugar a interações de hidrogênio intramolecular mais fortes, o que é refletido no aumento do pKa, devido a diminuição do caráter ácido dos grupos protonados remanescentes. Outro evento que pode ser atribuído como uma das causas do aumento do pKa, ao final da ionização do PAA, é uma provável interação mais intensa entre os grupos ácido protonados, com o núcleo compacto de policaprolactona, favorecido pela forte repulsão entre as espécies ionizadas nas cadeias de PAA. Isso levaria, portanto, uma fração da cadeia de PAA – a fração com grupos protonados – a se organizar em um ambiente hidrofóbico com um invólucro de PCL, favorecido, também, por interações de hidrogênio entre as espécies ácidas do PAA e éster da PCL. De fato, relatos na literatura apontam que a hidrofobicidade da vizinhança afeta diretamente na ionização de polieletrólitos.<sup>178,182</sup>

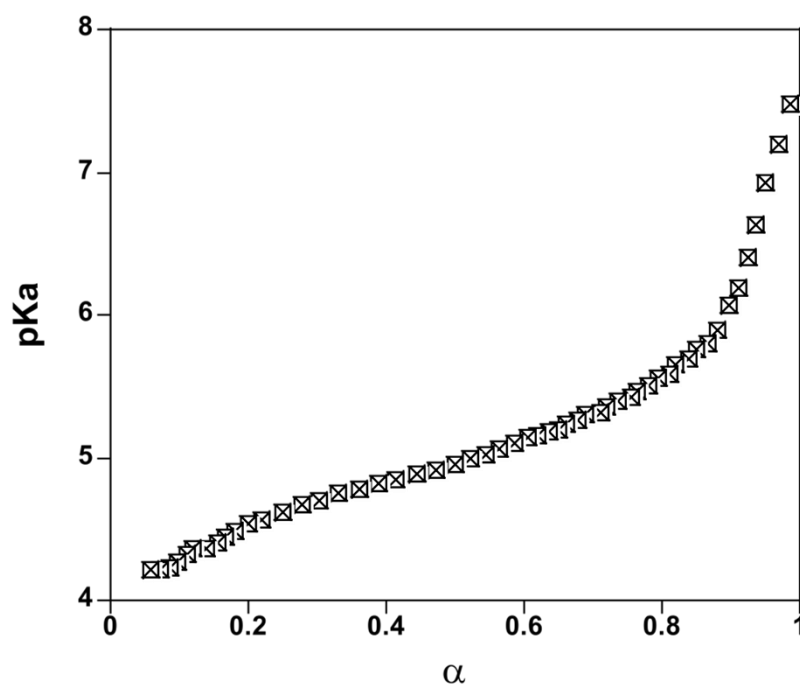


Figura 96 - Evolução do pKa aparente em função da constante  $\alpha$  para uma solução 0,1 % do copolímero 41, na presença de 0,5 mol/L de NaCl.

Por fim, o potencial zeta de uma solução 0,1 % do copolímero **41** foi avaliado em função da variação do pH, conforme apresentado na Figura 97. A solução foi preparada da mesma forma que as demais, para estudos de DLS.

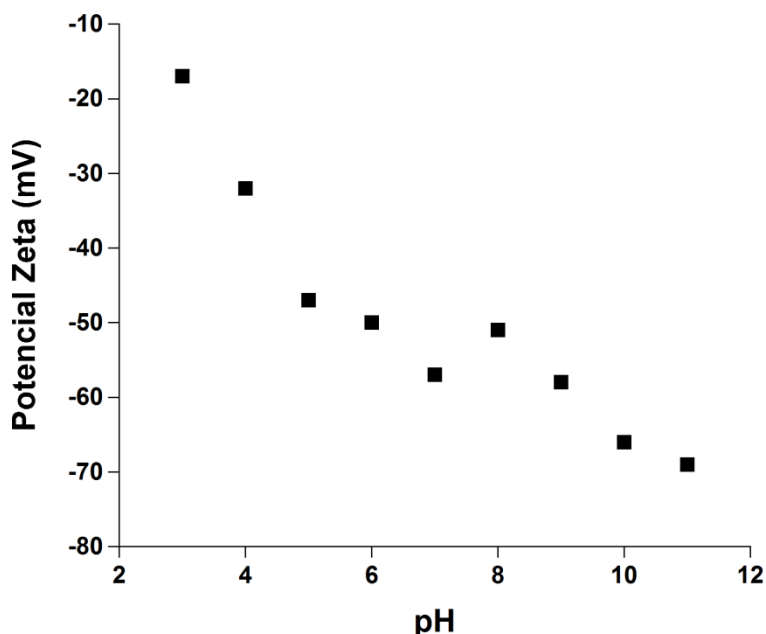


Figura 97 - Efeito do pH no potencial zeta de micelas formadas pelo copolímero 41.

O potencial zeta é o potencial adquirido por partículas em solução, na região do plano de cisalhamento, em função da diferença de cargas na superfície. O resultado expresso na Figura 97 demonstra a dependência do potencial zeta para com o pH da solução. Um aumento no pH é acompanhado por um aumento do potencial zeta, devido a ionização dos grupos AA e o consequente aumento de cargas negativas ao longo da cadeia de PAA que forma a corona das micelas. Este resultado está plenamente em acordo com os relatos de Zou e colaboradores,<sup>166</sup> para copolímeros PAA-*b*-PCL e de Xue e colaboradores,<sup>177</sup> para copolímeros Poli(ácido acrílico)-*b*-Poli(D,L-ácido lático) (PAA-*b*-PDLLA), além de demais relatos da literatura.<sup>183-185</sup>

Portanto, relata-se aqui uma rota elegante e extremamente vantajosa de obtenção de copolímeros PAA-*b*-PCL, comparado às metodologias que se conhece até o presente momento. A associação dos processos RAFT e ROP se mostrou eficiente na produção dos copolímeros, sendo que os mesmos foram produzidos em diferentes massas molares e o grau de conversão da reação foi acompanhado por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H. Soluções do copolímero **41** foram preparadas por nanoprecipitação e todos os ensaios para avaliar as

propriedades de resposta a estímulos, como pH e força iônica, mostraram-se de acordo com o esperado teoricamente e principalmente com demais trabalhos relatados na literatura, confirmando que o copolímero se auto-organiza em meio aquoso, dando origem a partículas responsivas ao pH.



## 5 CONCLUSOES E PERSPECTIVAS

O objetivo central deste trabalho foi desenvolver uma metodologia avançada de síntese de copolímeros em bloco através de uma rota sintética elegante e *one-pot*, envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos. Conforme revisado e mencionado no decorrer deste manuscrito, as metodologias de síntese convencionais empregadas na obtenção dos copolímeros aqui relatados exigem uma rota sintética sequencial, com várias etapas de purificações e caracterizações.

Inicialmente a obtenção de copolímeros PS-*b*-PCL, por metodologia *one-pot*, foi avaliada. A aplicação dos processos RAFT e ROP simultâneos, permitiu o fácil acesso a copolímeros dibloco PS-*b*-PCL bem definidos. O método proposto não requer etapas intermediárias de purificação e os polímeros dibloco com massas molares chegando a 50000 g.mol<sup>-1</sup> e índices de dispersidade na faixa de 1,20 – 1,60 foram obtidos com aproximadamente 4h de reação. O composto 2-(benzilsulfaniltiocarbonilsulfanil)etanol pode eficientemente desenvolver o duplo papel de CTA na polimerização RAFT do estireno e de co-iniciador na ROP da  $\epsilon$ -CL. Tendo a função hidroxila como parte do grupo **Z** substituinte do CTA, a possibilidade de formação de homopolímero é suprimida e o copolímero dibloco resultante consiste de segmentos PS e PCL conectados através do grupo tritiocarbonato de modo que o crescimento subsequente de um terceiro segmento intermediário entre PS e PCL é, portanto, viável.

O ponto crítico no desenvolvimento de reações *one-pot*, envolvendo processos RAFT e ROP simultâneos, está relacionado à estabilidade eletroquímica do catalisador ROP, que não deve reagir com espécies inerentes ao processo RAFT. O catalisador DPP rendeu excelente resultados, sendo que este pode mediar processos ROP até mesmo a temperatura ambiente. No entanto, DPP deve ser adicionado imediatamente antes de a polimerização iniciar, se o procedimento padrão da RAFT (incluindo uma etapa de desgaseificação) é aplicado. No caso de Sn(Oct)<sub>2</sub>, orbitais *d* do centro metálico parcialmente preenchidos favorecem reações redox com espécies contendo grupos tritiocarbonato, levando a cadeias de polímeros com distribuições multimodais e composições variáveis.

Depois de ajustada a metodologia, com DPP como catalisador ROP, a síntese de outros copolímeros em bloco foi estudada. Copolímeros enxertados do tipo P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL foram obtidos, de forma controlada, com excelentes distribuições de massa molar. A análise térmica indica que a presença dos enxertos reduz o ponto de fusão sem comprometer a estabilidade térmica dos copolímeros.

Copolímeros em bloco enxertados anfifílicos do tipo P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL e POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL foram obtidos por reações *one-pot/two-step*. A síntese dos copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL resulta em uma blenda, com copolímeros dibloco POEGMA-*b*-PCL presentes na amostra. A purificação da blenda, através da remoção da espécie dibloco, foi possível apenas lavando-se a amostra com água, o que foi confirmado por análises de RMN de  $^1\text{H}$  e TEM. O copolímero POEGMA-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-PCL (**30**) foi obtido com estreita distribuição de massa molar, através do processo RAFT do OEGMA na primeira etapa e dos processos RAFT do HEMA e ROP da CL simultâneos na segunda etapa. Os estudos de DLS e TEM revelam que os copolímeros formam agregados micelares em solução. As soluções formadas pelos copolímeros P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL)-*b*-POEGMA-*b*-PCL (**28**) apresentam um colapso das partículas em resposta à variação da temperatura, quando esta excede os 35°C. O copolímero **30** forma micelas com diâmetro de  $\pm 100$  nm, boa dispersidade e plenamente estáveis. As micelas são constituídas de um núcleo formado de uma cadeia principal de PHEMA com enxertos de PCL, e da corona hidrofílica formada por POEGMA.

Empregando-se um macroCTA do tipo PEO-CTA, copolímeros dibloco anfifílicos enxertados do tipo PEO-*b*-P(HEMA-*co*-HEMA-*g*-PCL) podem ser obtidos com boa distribuição de massa molar, sendo que os processos RAFT e ROP mostraram-se efetivos na presença do macroCTA. O copolímero **32**, com 65% de fração hidrofóbica formou agregados estáveis em solução, com provável morfologia micelar, sendo o núcleo formado do segmento PHEMA com enxertos de PCL e a corona formada por cadeias de PEO exposta ao contato com ambiente aquoso.

Copolímeros dibloco PMEO<sub>2</sub>MA-*b*-PCL, com diferentes graus de polimerização, foram obtidos por reações *one-pot*, em curto espaço de tempo, de forma controlada, com baixos índices de dispersidade. Os estudos das cinéticas de polimerização de ambos os blocos, revelam que os processos ocorrem em velocidades similares, sendo que o processo ROP, apresenta uma constante de polimerização aparente ligeiramente maior.

Por fim, a metodologia *one-pot* mostrou-se efetiva na síntese de copolímeros dibloco PAA-*b*-PCL, com diferentes graus de polimerização. Soluções do copolímero **41** foram preparadas e suas capacidades de resposta a estímulos foram estudadas. As partículas apresentam variação no  $R_H$  em função da força iônica ou do pH, destacando o caráter de polieletrólito do segmento PAA que forma a corona da micela. Estudos preliminares de TEM indicam a formação de agregados com morfologia micelar. Todas as unidades de AA foram

ionizadas na presença de 0,5 mol/L de NaCl. O potencial zeta das partículas aumenta conforme se aumenta o pH, respondendo em função do grau de desprotonamento das espécies ácidas da corona, reforçando a capacidade das partícula de responder a variações no pH.

Como perspectiva de trabalhos futuros tem-se um amplo espectro de possibilidades a serem testadas através da metodologia aqui reportada. Por exemplo, no processo RAFT outros monômeros podem ser utilizados, tanto da classe dos acrilatos quanto dos metacrilatos, até mesmo a polimerização sequencial destes pode ser investigada, respeitando-se a devida ordem de crescimento de cada bloco. Além disso, ainda no tocante ao processo RAFT, um agente CTA com estrutura diferenciada pode ser sintetizado, buscando-se propriedades distintas de BSTSE, que permitam acesso a polímeros não sintetizáveis com este, ou com propriedades melhoradas. O mesmo vale para o processo ROP, que pela simples troca de monômero, pode render macromoléculas com propriedades bastante interessantes.

Portanto, o método que aqui é relatado trata-se de uma contribuição para o avanço da química de polímeros moderna. A essência da metodologia é baseada na obtenção de copolímeros em bloco através de processos com redução de tempo, solventes e reagentes, etapas de purificação e caracterização, custos operacionais e geração de resíduos, através do uso de um agente bifuncional que viabiliza a ocorrência simultânea dos processos RAFT e ROP. De grande importância, também, é o fato de que a aplicação do método proposto não se limita aos copolímeros aqui relatados e, no entanto, a metodologia está disponível e ao aguardo do interesse e criatividade da comunidade acadêmica e de polímeros.





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazzari, M., Guojun, L., Lecommandoux S. In *Block Copolymers in Nanoscience*; Wiley-VCH Germany, **2006**.
2. Borsali, R.; Pecora, R. *Soft Matter: Scattering, Imaging and Manipulation*; Springer: New York, **2008**
3. Matyjaszewski, K.; Gnanou, Y.; Leibler, L. In *Macromolecular Engineering*; Wiley-VCH Germany, **2007**.
4. Labet, M.; Thielemans, W. *Chemical Society Reviews* **2009** 38, 3484-3504
5. Dagorne, S.; Normand, M.; Kirillov, E.; Carpentier, J.-F. *Coordination Chemistry Reviews* **2013** 257, 1869-1886
6. Osaki, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* **2007** 40, 3154-3158
7. Harada, A.; Osaki, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H. *Accounts of Chemical Research* **2008** 41, 1143-1152
8. Meyer, U.; Palmans, A. R. A.; Loontjens, T.; Heise, A. *Macromolecules* **2002** 35, 2873-2875
9. Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angewandte Chemie International Edition* **2001** 40, 3726-3748
10. Casas, J.; Persson, P. V.; Iversen, T.; Córdova, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004** 346, 1087-1089
11. Harrane, A.; Meghabar, R.; Belbachir, M. *Reactive and Functional Polymers* **2006** 66, 1696-1702
12. Kim, H.; Olsson, J. V.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *ACS Macro Letters* **2012** 1, 845-847
13. Ghoroghchian, P. P.; Li, G.; Levine, D. H.; Davis, K. P.; Bates, F. S.; Hammer, D. A.; Therien, M. J. *Macromolecules* **2006** 39, 1673-1675
14. Heuschen, J.; Jerome, R.; Teyssie, P. *Macromolecules* **1981** 14, 242-246
15. Slomkowski, S. *Macromolecular Symposia* **1996** 103, 213-228
16. Chiellini, E.; Solaro, R. *Advanced Materials* **1996** 8, 305-313
17. Shor, L.; Guçeri, S.; Wen, X.; Gandhi, M.; Sun, W. *Biomaterials* **2007** 28, 5291-5297
18. Rentsch, B.; Hofmann, A.; Breier, A.; Rentsch, C.; Scharnweber, D. *Ann Biomed Eng* **2009** 37, 2118-2128

19. Jenkins, M. J.; Harrison, K. L.; Silva, M. M. C. G.; Whitaker, M. J.; Shakesheff, K. M.; Howdle, S. M. *European Polymer Journal* **2006** 42, 3145-3151
20. Sinha, V. R.; Bansal, K.; Kaushik, R.; Kumria, R.; Trehan, A. *International Journal of Pharmaceutics* **2004** 278, 1-23
21. Dash, T. K.; Konkimalla, V. B. *Journal of Controlled Release* **2012** 158, 15-33
22. Hedrick, J. L.; Magbitang, T.; Connor, E. F.; Glauser, T.; Volksen, W.; Hawker, C. J.; Lee, V. Y.; Miller, R. D. *Chemistry – A European Journal* **2002** 8, 3308-3319
23. Joshi, P.; Madras, G. *Polymer Degradation and Stability* **2008** 93, 1901-1908
24. Ikada, Y.; Tsuji, H. *Macromolecular Rapid Communications* **2000** 21, 117-132
25. Nuyken, O.; Pask, S. *Polymers* **2013** 5, 361-403
26. Mecerreyes, D.; Jérôme, R.; Dubois, P. In *Macromolecular Architectures*; Hilborn, J., Dubois, P., Hawker, C. J., Hedrick, J. L., Hilborn, J. G., Jérôme, R., Kiefer, J., Labadie, J. W., Mecerreyes, D., Volksen, W., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: **1999**; Vol. 147, p 1-59.
27. Albertsson, A.-C.; Varma, I. K. *Biomacromolecules* **2003** 4, 1466-1486
28. Idage, B. B.; Idage, S. B.; Kasegaonkar, A. S.; Jadhav, R. V. *Materials Science and Engineering: B* **2010** 168, 193-198
29. Xiao, G.; Yan, B.; Ma, R.; Jin, W. J.; Lu, X. Q.; Ding, L. Q.; Zeng, C.; Chen, L. L.; Bao, F. *Polymer Chemistry* **2011** 2, 659-664
30. Kim, M. S.; Seo, K. S.; Khang, G.; Lee, H. B. *Macromolecular Rapid Communications* **2005** 26, 643-648
31. Rosca, S.-C.; Rosca, D.-A.; Dorcet, V.; Kozak, C. M.; Kerton, F. M.; Carpentier, J.-F.; Sarazin, Y. *Dalton Transactions* **2013** 42, 9361-9375
32. Aluthge, D. C.; Patrick, B. O.; Mehrkhodavandi, P. *Chemical Communications* **2013** 49, 4295-4297
33. Takwa, M.; Xiao, Y.; Simpson, N.; Malmström, E.; Hult, K.; Koning, C. E.; Heise, A.; Martinelle, M. *Biomacromolecules* **2008** 9, 704-710
34. Kamber, N. E.; Jeong, W.; Waymouth, R. M.; Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Hedrick, J. L. *Chemical Reviews* **2007** 107, 5813-5840
35. Makiguchi, K.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules* **2011** 44, 1999-2005
36. Makiguchi, K.; Ogasawara, Y.; Kikuchi, S.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules* **2013** 46, 1772-1782
37. Makiguchi, K.; Kikuchi, S.; Yanai, K.; Ogasawara, Y.; Sato, S.-i.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2014** 52, 1047-1054

38. Delcroix, D.; Martín-Vaca, B.; Bourissou, D.; Navarro, C. *Macromolecules* **2010** *43*, 8828-8835
39. Kadota, J.; Pavlović, D. e.; Desvergne, J.-P.; Bibal, B.; Peruch, F. d. r.; Deffieux, A. *Macromolecules* **2010** *43*, 8874-8879
40. Möller, M.; Kånge, R.; Hedrick, J. L. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000** *38*, 2067-2074
41. Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecular Rapid Communications* **1998** *19*, 567-572
42. Lewis, S. N.; Miller, J. J.; Winstein, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1972** *37*, 1478-1485
43. Le, T. P.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H.; Google Patents: **1998**.
44. 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
45. Biadatti, T.; Charmot, D.; Corpart, P.; Michelet, D.; Zard, S.; Google Patents: **1998**.
46. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Accounts of Chemical Research* **2008** *41*, 1133-1142
47. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Australian Journal of Chemistry* **2005** *58*, 379-410
48. Favier, A.; Charreyre, M.-T. *Macromolecular Rapid Communications* **2006** *27*, 653-692
49. Mishra, V.; Kumar, R. *Journal of Scientific Research* **2012** *56*, 141-176
50. Barner-Kowollik, C.; Vana, P.; Davis, T. P. In *Handbook of Radical Polymerization*; John Wiley & Sons, Inc.: **2003**, p 187-261.
51. Odian, G. *Principles of Polymerization*; 4th ed.; Wiley-Interscience: New York, **2004**
52. Keddie, D. J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2012** *45*, 5321-5342
53. Roa-Luna, M.; Jaramillo-Soto, G.; Castañeda-Flores, P. V.; Vivaldo-Lima, E. *Chemical Engineering & Technology* **2010** *33*, 1893-1899
54. Jones, E. R.; Semsarilar, M.; Blanazs, A.; Armes, S. P. *Macromolecules* **2012** *45*, 5091-5098
55. Pafiti, K. S.; Elladiou, M.; Patrickios, C. S. *Macromolecules* **2014**
56. Moad, G., and Solomon, D. H. In *The Chemistry of Radical Polymerization*; Second ed.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 49-166.

57. Moad, G., and Solomon, D. H. In *The Chemistry of Radical Polymerization*; Second ed.; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **2005**, p 233-278.
58. Moad, G.; Chong, Y. K.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Polymer* **2005** 46, 8458-8468
59. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Australian Journal of Chemistry* **2009** 62, 1402-1472
60. Lowe, A. B.; McCormick, C. L. *Progress in Polymer Science* **2007** 32, 283-351
61. 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
62. Skey, J.; O'Reilly, R. K. *Chemical Communications* **2008**, 4183-4185
63. Destarac, M.; Bzducha, W.; Taton, D.; Gauthier-Gillaizeau, I.; Zard, S. Z. *Macromolecular Rapid Communications* **2002** 23, 1049-1054
64. Chiefari, J.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Postma, A.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2003** 36, 2273-2283
65. Coote, M. L.; Henry, D. J. *Macromolecules* **2005** 38, 1415-1433
66. 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
67. Benaglia, M.; Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **2009** 131, 6914-6915
68. Moad, G.; Chiefari, J.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, C. L.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecular Symposia* **2002** 182, 65-80
69. Chong, Y. K.; Krstina, J.; Le, T. P. T.; Moad, G.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2003** 36, 2256-2272
70. Donovan, M. S.; Lowe, A. B.; Sumerlin, B. S.; McCormick, C. L. *Macromolecules* **2002** 35, 4123-4132
71. Smart, T.; Lomas, H.; Massignani, M.; Flores-Merino, M. V.; Perez, L. R.; Battaglia, G. *Nano Today* **2008** 3, 38-46
72. Mai, Y.; Eisenberg, A. *Chemical Society Reviews* **2012** 41, 5969-5985
73. van Zoelen, W.; ten Brinke, G. *Soft Matter* **2009** 5, 1568-1582
74. Giacomelli, C.; Schmidt, V.; Aissou, K.; Borsali, R. *Langmuir* **2010** 26, 15734-15744
75. Gregory, A.; Stenzel, M. H. *Progress in Polymer Science* **2012** 37, 38-105
76. Yagci, Y.; Atilla Tasdelen, M. *Progress in Polymer Science* **2006** 31, 1133-1170

77. Boyer, C.; Bulmus, V.; Davis, T. P.; Ladmiral, V.; Liu, J.; Perrier, S. *Chemical Reviews* **2009** 109, 5402-5436
78. Smith, A. E.; Xu, X.; McCormick, C. L. *Progress in Polymer Science* **2010** 35, 45-93
79. Moad, G.; Barner-Kowollik, C. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH **2008**.
80. Yu, R.; Zheng, S.; Li, X.; Wang, J. *Macromolecules* **2012** 45, 9155-9168
81. Zilkha, A.; Albeck, M.; Frankel, M. *Journal of Chemical Education* **1958** 35, 345
82. Wang, J. S.; Bayard, P.; Jerome, R.; Varshney, S. K.; Teyssie, P. *Macromolecules* **1994** 27, 4890-4895
83. Natori, I. *Macromolecules* **2006** 39, 6017-6024
84. Zhang, H.; Ruckenstein, E. *Macromolecules* **1998** 31, 7575-7580
85. Farah, A. A.; Hall, N.; Morin, S.; Pietro, W. J. *Polymer* **2006** 12, 4282-4291
86. Thurecht, K. J.; Gregory, A. M.; Villarroya, S.; Zhou, J.; Heise, A.; Howdle, S. M. *Chemical Communications* **2006**, 4383-4385
87. Le Hellaye, M.; Lefay, C.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2008** 46, 3058-3067
88. Li, Y.; Themistou, E.; Zou, J.; Das, B. P.; Tsianou, M.; Cheng, C. *ACS Macro Letters* **2011** 1, 52-56
89. Kang, H. U.; Yu, Y. C.; Shin, S. J.; Youk, J. H. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2013** 51, 774-779
90. Kang, H. U.; Yu, Y. C.; Shin, S. J.; Kim, J.; Youk, J. H. *Macromolecules* **2013** 46, 1291-1295
91. Lowe, A. B.; McCormick, C. L. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Germany, **2008**.
92. Hales, M.; Barner-Kowollik, C.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H. *Langmuir* **2004** 20, 10809-10817
93. Deng, Y.; Zhang, S.; Lu, G.; Huang, X. *Polymer Chemistry* **2013** 4, 1289-1299
94. Feng, C.; Li, Y.; Yang, D.; Hu, J.; Zhang, X.; Huang, X. *Chemical Society Reviews* **2011** 40, 1282-1295
95. Zhang, W.; Li, Y.; Liu, L.; Sun, Q.; Shuai, X.; Zhu, W.; Chen, Y. *Biomacromolecules* **2010** 11, 1331-1338
96. Yuan, W.; Yuan, J.; Zhang, F.; Xie, X.; Pan, C. *Macromolecules* **2007** 40, 9094-9102

97. Villarroya, S.; Zhou, J.; Thurecht, K. J.; Howdle, S. M. *Macromolecules* **2006** 39, 9080-9086
98. Dai, W.; Zhang, Y.; Du, Z.; Ru, M.; Lang, M. *J Mater Sci: Mater Med* **2010** 21, 1881-1890
99. Ninago, M. D.; De Freitas, A. G. O.; Hanazumi, V.; Muraro, P. I. R.; Schmidt, V.; Giacomelli, C.; Ciolino, A. E.; Villar, M. A. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2015** 216, 2331-2343
100. Onaca, O.; Enea, R.; Hughes, D. W.; Meier, W. *Macromolecular Bioscience* **2009** 9, 129-139
101. Cai, T.; Hu, P. D.; Sun, M.; Zhou, J.; Tsai, Y.-T.; Baker, D.; Tang, L. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine* **2012** 8, 1301-1308
102. Shi, X.; Wang, Y.; Li, D.; Yuan, L.; Zhou, F.; Wang, Y.; Song, B.; Wu, Z.; Chen, H.; Brash, J. L. *Langmuir* **2012** 28, 17011-17018
103. Viswanathan, P.; Themistou, E.; Ngamkham, K.; Reilly, G. C.; Armes, S. P.; Battaglia, G. *Biomacromolecules* **2015** 16, 66-75
104. Li, X.; Wang, M.; Wang, L.; Shi, X.; Xu, Y.; Song, B.; Chen, H. *Langmuir* **2012** 29, 1122-1128
105. Yang, Y. Q.; Lin, W. J.; Zhao, B.; Wen, X. F.; Guo, X. D.; Zhang, L. J. *Langmuir* **2012** 28, 8251-8259
106. Greiner, A.; Wendorff, J. H. *Angewandte Chemie International Edition* **2007** 46, 5670-5703
107. Meng, F.; Zhong, Z.; Feijen, J. *Biomacromolecules* **2009** 10, 197-209
108. Aseyev, V.; Tenhu, H.; Winnik, F. In *Self Organized Nanostructures of Amphiphilic Block Copolymers II*; Muller, A. H. E., Borisov, O., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: **2011**; Vol. 242, p 29-89.
109. Nystrom, A. M.; Wooley, K. L. *Soft Matter* **2008** 4, 849-858
110. Fang, J.; Nakamura, H.; Maeda, H. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2011** 63, 136-151
111. Iyer, A. K.; Khaled, G.; Fang, J.; Maeda, H. *Drug Discovery Today* **2006** 11, 812-818
112. Taurin, S.; Nehoff, H.; Greish, K. *Journal of Controlled Release* **2012** 164, 265-275
113. Torchilin, V. P. *The AAPS Journal* **2007** 9, E128-E147
114. Kaur, S.; Prasad, C.; Balakrishnan, B.; Banerjee, R. *Biomaterials Science* **2015** 3, 955-987
115. Mura, S.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Nat Mater* **2013** 12, 991-1003

116. Grainger, S. J.; El-Sayed, M. E. *Biologically-Responsive Hybrid Biomaterials* **2010**, 171-190
117. Xu, P.; Van Kirk, E. A.; Murdoch, W. J.; Zhan, Y.; Isaak, D. D.; Radosz, M.; Shen, Y. *Biomacromolecules* **2006** 7, 829-835
118. Klok, H. A.; Lecommandoux, S. *Advanced Materials* **2001** 13, 1217-1229
119. Abetz, V.; Simon, P. W. In *Block Copolymers I*; Abetz, V., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: **2005**; Vol. 189, p 125-212.
120. Bucknall, D. G.; Anderson, H. L. *Science* **2003** 302, 1904-1905
121. Förster, S.; Plantenberg, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2002** 41, 688-714
122. Hamley, I. W. *Block Copolymers in Solution: Fundamentals and Applications*; Wiley, **2005**
123. Allen, C.; Maysinger, D.; Eisenberg, A. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **1999** 16, 3-27
124. Schindler, A.; Hibionada, Y. M.; Pitt, C. G. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* **1982** 20, 319-326
125. Strazielle, C.; Benoit, H.; Vogl, O. *European Polymer Journal* **1978** 14, 331-334
126. Ito, K.; Ukai, T. *Polym J* **1986** 18, 593-600
127. Durr, C. J.; Hlalele, L.; Schneider-Baumann, M.; Kaiser, A.; Brandau, S.; Barner-Kowollik, C. *Polymer Chemistry* **2013** 4, 4755-4767
128. Moreira, J. C.; da Silva, I. F.; Wang, S. H.; Balogh, D. T. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **2004** 14, 80-82
129. Mahabadi, H. K. *Journal of Applied Polymer Science* **1985** 30, 1535-1544
130. de Freitas, A. G. O.; Trindade, S. G.; Muraro, P. I. R.; Schmidt, V.; Satti, A. J.; Villar, M. A.; Ciolino, A. E.; Giacomelli, C. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2013** 214, 2336-2344
131. Yu, Y.; Li, G.; Kang, H.; Youk, J. *Colloid Polym Sci* **2012** 290, 1707-1712
132. Friebolin, H. *Basic One- and Two-dimensional NMR spectroscopy* 5th ed.; Wiley-VCH: Germany, **2011**
133. Stridsberg, K.; Ryner, M.; Albertsson, A.-C. In *Degradable Aliphatic Polyesters*; Springer Berlin Heidelberg: **2002**; Vol. 157, p 41-65.
134. Uhrig, D.; Mays, J. *Polymer Chemistry* **2011** 2, 69-76
135. Choi, J.; Kwak, S.-Y. *Macromolecules* **2003** 36, 8630-8637

136. Runge, M. B.; Dutta, S.; Bowden, N. B. *Macromolecules* **2006** 39, 498-508
137. Jang, J.; Oh, J. H. *Polymer* **1999** 40, 5985-5992
138. Zhang, J.; Hu, C. P. *European Polymer Journal* **2008** 44, 3708-3714
139. Choi, J.; Chun, S.-W.; Kwak, S.-Y. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2006** 207, 1166-1173
140. Murphy, S. H.; Leeke, G. A.; Jenkins, M. J. *J Therm Anal Calorim* **2012** 107, 669-674
141. Cai, J.; Xiong, Z.; Zhou, M.; Tan, J.; Zeng, F.; MeihuMa; Lin, S.; Xiong, H. *Carbohydrate Polymers* **2014** 102, 746-754
142. Peterson, J. D.; Vyazovkin, S.; Wight, C. A. *Macromolecular Rapid Communications* **1999** 20, 480-483
143. Ozawa, T. *Polymer* **1971** 12, 150-158
144. Jain, S.; Bates, F. S. *Science* **2003** 300, 460-464
145. Muraro, P. I. R.; de Freitas, A. G. O.; Trindade, S. G.; Giacomelli, F. C.; Bonvent, J.-J.; Schmidt, V.; dos Santos, F. P.; Giacomelli, C. *Journal of Fluorine Chemistry* **2014** 168, 251-259
146. Saeed, A. O.; Dey, S.; Howdle, S. M.; Thurecht, K. J.; Alexander, C. *Journal of Materials Chemistry* **2009** 19, 4529-4535
147. Ren, T.; Wang, A.; Yuan, W.; Li, L.; Feng, Y. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2011** 49, 2303-2313
148. Du, Z.-X.; Xu, J.-T.; Fan, Z.-Q. *Macromolecules* **2007** 40, 7633-7637
149. He, C.; Sun, J.; Deng, C.; Zhao, T.; Deng, M.; Chen, X.; Jing, X. *Biomacromolecules* **2004** 5, 2042-2047
150. Bae, S. J.; Suh, J. M.; Sohn, Y. S.; Bae, Y. H.; Kim, S. W.; Jeong, B. *Macromolecules* **2005** 38, 5260-5265
151. Kang, J.; Beers, K. J. *Biomacromolecules* **2006** 7, 453-458
152. Bae, Y. H.; Huh, K. M.; Kim, Y.; Park, K.-H. *Journal of Controlled Release* **2000** 64, 3-13
153. Yao, D.; Smith, A.; Nagarajan, P.; Vasquez, A.; Dang, L.; Chaudhry, G. R. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2006** 77B, 287-295
154. Peng, R.; Qin, G.; Li, X.; Lv, H.; Qian, Z.; Yu, L. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology* **2014** 3, 3-8
155. Thévenaz, D. C.; Monnier, C. A.; Balog, S.; Fiore, G. L. *Biomacromolecules* **2014** 15, 3994-4001



156. Gou, J.; Feng, S.; Xu, H.; Fang, G.; Chao, Y.; Zhang, Y.; Xu, H.; Tang, X. *Biomacromolecules* **2015** 16, 2920-2929
157. Glavas, L.; Olsén, P.; Odelius, K.; Albertsson, A.-C. *Biomacromolecules* **2013** 14, 4150-4156
158. Sugihara, S.; Ma'Radzi, A. H.; Ida, S.; Irie, S.; Kikukawa, T.; Maeda, Y. *Polymer* **2015** 76, 17-24
159. Kumar, S.; Acharya, R.; Chatterji, U.; De, P. *Journal of Materials Chemistry B* **2013** 1, 946-957
160. Wei, X.; Gong, C.; Gou, M.; Fu, S.; Guo, Q.; Shi, S.; Luo, F.; Guo, G.; Qiu, L.; Qian, Z. *International Journal of Pharmaceutics* **2009** 381, 1-18
161. Lutz, J.-F. In *New Smart Materials via Metal Mediated Macromolecular Engineering*; Khosravi, E., Yagci, Y., Saveliev, Y., Eds.; Springer Netherlands: **2009**, p 37-47.
162. Lutz, J.-F.; Hoth, A. *Macromolecules* **2006** 39, 893-896
163. Han, S.; Hagiwara, M.; Ishizone, T. *Macromolecules* **2003** 36, 8312-8319
164. Zhu, W.; Nese, A.; Matyjaszewski, K. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2011** 49, 1942-1952
165. Qayouh, H.; Nouvel, C.; Babin, J.; Raihane, M.; Lahcini, M.; Six, J.-L. *Industrial Crops and Products* **2015** 72, 60-68
166. Zou, K.; Liu, Q.; Chen, J.; Du, J. *Polymer Chemistry* **2014** 5, 405-411
167. Zhang, Q.; Remsen, E. E.; Wooley, K. L. *Journal of the American Chemical Society* **2000** 122, 3642-3651
168. Loiseau, J.; Doërr, N.; Suau, J. M.; Egraz, J. B.; Llauro, M. F.; Ladavière, C.; Claverie, J. *Macromolecules* **2003** 36, 3066-3077
169. Zhang, X.; Boisson, F.; Colombani, O.; Chassenieux, C.; Charleux, B. *Macromolecules* **2014** 47, 51-60
170. John, C.; Justine, J.; Roshan, T. A. M.; Graeme, M.; Ezio, R.; San, H. T. In *Controlled/Living Radical Polymerization*; American Chemical Society: 2000; Vol. 768, p 297-312.
171. Li, C.; Gu, C.; Zhang, Y.; Lang, M. *Polym. Bull.* **2012** 68, 69-83
172. Fernandez, M. J.; Fernandez, M. D.; Cobos, M. *RSC Advances* **2014** 4, 21435-21449
173. Guillerm, B.; Lemaure, V.; Ernould, B.; Cornil, J.; Lazzaroni, R.; Gohy, J.-F.; Dubois, P.; Coulembier, O. *RSC Advances* **2014** 4, 10028-10038
174. Djurdjic, B.; Dimchevska, S.; Geskovski, N.; Petrusevska, M.; Gancheva, V.; Georgiev, G.; Petrov, P.; Goracinova, K. *Journal of Biomaterials Applications* **2015** 29, 867-881

175. Borisova, O.; Billon, L.; Zaremski, M.; Grassl, B.; Bakaeva, Z.; Lapp, A.; Stepanek, P.; Borisov, O. *Soft Matter* **2012** 8, 7649-7659
176. Song, X.; Yao, W.; Lu, G.; Li, Y.; Huang, X. *Polymer Chemistry* **2013** 4, 2864-2875
177. Xue, Y.-N.; Huang, Z.-Z.; Zhang, J.-T.; Liu, M.; Zhang, M.; Huang, S.-W.; Zhuo, R.-X. *Polymer* **2009** 50, 3706-3713
178. Colombani, O.; Lejeune, E.; Charbonneau, C.; Chassenieux, C.; Nicolai, T. *The Journal of Physical Chemistry B* **2012** 116, 7560-7565
179. Ullner, M.; Woodward, C. E. *Macromolecules* **2000** 33, 7144-7156
180. Borukhov, I.; Andelman, D.; Borrega, R.; Cloitre, M.; Leibler, L.; Orland, H. *The Journal of Physical Chemistry B* **2000** 104, 11027-11034
181. Plamper, F. A.; Becker, H.; Lanzendörfer, M.; Patel, M.; Wittemann, A.; Ballauff, M.; Muller, A. H. E. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005** 206, 1813-1825
182. Mehler, E. L.; Fuxreiter, M.; Simon, I.; Garcia-Moreno E, B. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* **2002** 48, 283-292
183. Alizadeh, R.; Ghaemy, M. *Polymer* **2015** 66, 179-191
184. Tian, C.; Zhu, L.; Lin, F.; Boyes, S. G. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2015** 7, 17765-17775
185. Xu, J.; Wang, Z.; Wen, L.; Zhou, X.; Xu, J.; Yang, S. *Soft Matter* **2016**