

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

**Tanize Bortolotto**

**APLICAÇÃO DA COPOLIMERIZAÇÃO RADICALAR PARA A  
SÍNTESE DE NANOCATALISADORES POR ROTA SIMPLES E DE  
BAIXO IMPACTO AMBIENTAL**

**Santa Maria, RS  
2018**

**Tanize Bortolotto**

**APLICAÇÃO DA COPOLIMERIZAÇÃO RADICALAR PARA A SÍNTESE DE  
NANOCATALISADORES POR ROTA SIMPLES E DE BAIXO IMPACTO  
AMBIENTAL**

Tese de doutorado 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 obtenção do grau de **Doutora em Ciências**.

**Orientador: Prof. Dr. Cristiano Giacomelli**  
**Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa Schmidt Giacomelli**

Santa Maria, RS, Brasil  
2018

Bortolotto, Tanize  
APLICAÇÃO DA COPOLIMERIZAÇÃO RADICALAR PARA A  
SÍNTESE DE NANOCATALISADORES POR ROTA SIMPLES E DE BAIXO  
IMPACTO AMBIENTAL / Tanize Bortolotto.- 2018.  
151 p.; 30 cm

Orientador: Cristiano Giacomelli  
Coorientadora: Vanessa Schmidt Giacomelli  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Polímeros 2. ARGET-ATRP 3. Nanopartículas Metálicas  
4. Redução p-Nitrofenol 5. Reação de acoplamento de Suzuki  
I. Giacomelli, Cristiano II. Schmidt Giacomelli,  
Vanessa III. Título.


Tanize Bortolotto

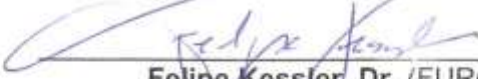
**APLICAÇÃO DA COPOLIMERIZAÇÃO RADICALAR PARA A SÍNTESE DE  
NANOCATALISADORES POR ROTA SIMPLES E DE BAIXO IMPACTO  
AMBIENTAL**

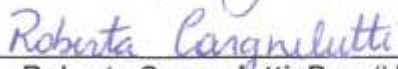
Tese de doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutora em Ciências**.

Aprovado em 16 de agosto de 2018:

  
\_\_\_\_\_  
**Cristiano Giacomelli Dr. (UFSM)**  
(Presidente/orientador)

  
\_\_\_\_\_  
**Ismael Casagrande Bellettini, Dr. (UFSC) webconferência**

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

  
\_\_\_\_\_  
**Roberta Cargnelutti, Dra. (UFSM)**

  
\_\_\_\_\_  
**Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)**

Santa Maria, RS  
2018

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e por estar sempre guiando os meus caminhos.

Agradeço imensamente aos meus orientadores professora Vanessa e professor Cristiano, que sempre trabalharam juntos para que este dia fosse possível, obrigada por acreditarem que eu conseguiria alcançar os objetivos que me foram propostos. Foi uma caminhada acompanhada de muitas conversas e discussões acerca deste trabalho, que com certeza só chegou ao destino final graças a excelente orientação de vocês, muito obrigada. Agradeço-lhes pela amizade e por todos os ensinamentos e conhecimentos, compartilhados nestes 6 anos e meio, sendo eles profissionais e pessoais. Serei eternamente grata a vocês, por me concederem a oportunidade de fazer parte deste grupo de pesquisa um tanto diferenciado, pois além de prezar muito por trabalhos inovadores, também zela pela saúde e bem estar dos alunos.

Aos professores, Ismael C. Bellettini, Felipe Kessler, Roberta Cargnelutti e Oscar E. D. Rodrigues meu enorme agradecimento por dispor de seu tempo para participar da comissão avaliadora deste trabalho e por todas as contribuições para a confecção deste trabalho. Também agradeço os professores Ernesto S. Lang e Fátima Squizani por participarem da comissão, na condição de membros suplentes.

Agradeço profundamente aos meus pais, Lúcia e Ênio, que sempre me incentivaram e me apoiaram nas decisões mais difíceis, sempre acreditaram que eu conseguiria alcançar meus objetivos. Obrigada por me ensinar valores, por todos os puxões de orelha que deram, por todas as vezes que me disseram a palavra “NÃO”, isto com certeza fez eu aprender que é preciso batalhar para alcançar nossos sonhos. Enfim, muito obrigada pela confiança que depositaram em mim, amo vocês.

Quero agradecer muito uma pessoa que não conseguiu me acompanhar até o fim desta caminhada, minha nona e segunda mãe, Maria V. Bortolotto. Obrigada por todo o amor e carinho, muito obrigada por entender que eu não podia estar todo o final de semana junto de vocês, mesmo querendo estar. Este título é especialmente para ti, eu sempre te amarei e te levarei comigo em pensamentos.

Ao meu irmão, Roberto, que mesmo estando longe sempre me incentivou e me apoiou. Muito obrigada.

A minha sogra, Lenice, por todo amor e carinho. Obrigada por cuidar de mim nos momentos que mais precisei. Agradeço muito pela sua amizade e por você estar presente sempre em todos os momentos na minha vida.

As grandes amizade que o laboratório me concedeu, em destaque minha irmã de coração, Suelen Gauna Trindade. Obrigada, acima de tudo pela amizade, carinho, incentivo e companheirismo. Agradeço por todas as ajudas e discussões acerca deste trabalho, a parceria de todas aquelas noites congelantes que necessitávamos ir ao laboratório para colocar o parar alguma reação. Agradeço por todos os momentos que estivemos juntas, pelas jantãs, passeios, conversas, enfim por todos os momentos compartilhados. Mesmo você estando um pouco distante daqui, tu faz parte de tudo isso, obrigada minha amiga.

Aos colegas e amigos de laboratório, Sara, Gabrielly, Jean, em especial ao Augusto, por todas as ajudas, colaborações e companheirismo durante todos estes anos, muito obrigada.

Aos meus amigos Paulo, Cristiane e ao pequeno Arthur, pela amizade e por todos os momentos, bons e ruins que compartilhamos juntos. Obrigada por toda a força que me deram nos momentos mais difíceis por que passei. Sou muito grata ao Paulo, por todos os ensinamentos que compartilhou comigo no laboratório.

Aos meus afilhadinhos, Isadora, Samuel, Vicente e Samuel, que surgiram durante esta minha caminhada para me fortalecer. Muito obrigada, aos pais Priscilla e Fábio, Roberta e Gabriel, Lidiane e João, Mirele e Lotário, por me confiar estes anjinhos que tanto amo. Cada sorrisinho deles é especial.

Às minhas amigas da chacinha, Maria, Rosângela e Daniela, pela amizade, conselhos e por todos os momentos de descontração. Obrigada também, por todos os empréstimos de materiais, que não foram poucos. E pelo cafezinho tão gostoso que vocês fazem com tanto carinho.

Agradeço em especial a Maria de Fatima, que me acompanha desde 2007, quando iniciei a monitoria no setor de inorgânica. Sou muito grata por tudo que fez e faz por mim, pelos conselhos, ajudas e principalmente pela amizade e carinho. Obrigada por estar presente em todos os momentos de minha vida, és mais que uma amiga.

À amiga professora Fátima, por todo carinho, confiança, pelas inúmeras ajudas e pelo companheirismo de muitos anos. Obrigada por todos os

ensinamentos, inclusive por me ensinar a fazer e degustar ótimas cervejas. Obrigada por me permitir ser sua cobaia nas degustações de cervejas e comidas.

Aos meus amigos e vizinhos, Cíntia, Ivan, Priscilla e Fábio, pela amizade e companheirismo. Em especial as minhas amigas de infância, Cíntia e Pitty, por todas as conversas e conselhos, quando eu estava desesperada achando que não conseguiria vencer esta etapa. Obrigada por poder contar com o apoio de vocês nos piores e melhores momentos da minha vida.

A meus amigos e cunhados, Juliana e Aimam, pela amizade e pelo incentivo. Obrigada por todas as conversas e conselhos, que fizeram com que eu amadurecesse em muitos aspectos. A Juliana em especial, agradeço muito por me acompanhar e me apoiar desde a minha graduação.

Aos meus amigos e colegas da graduação, Marcia, Simone, Felipe e Mario André (Nino), que sempre me incentivaram e me apoiaram na vida acadêmica. Agradeço muito pela amizade de vocês.

As minhas amigas e ex colegas de apartamento, Fernanda, Jaíne e em especial a Aline, que me acompanharam em boa parte desta caminhada. Obrigada por todo o apoio e amizade.

A minha amiga, Priscilla Zambiasi, por todos os momentos de descontração, por todas as cervejinhas e conversas. Sou muito agradecida pelo seu apoio e amizade.

A Lenis, pela amizade, pelas longas conversas no prédio 17, pelas gargalhadas e brincadeiras. Admiro-te pelo imenso coração que tens.

Aos servidores e amigos Ademir e Valéria, pela compreensão, apoio, ajudas e pelo enorme incentivo durante todo o período de doutorado, muito obrigada.

Agradeço incansavelmente ao meu eterno namorado, Rafael Motta, que me acompanha a 13 anos. Obrigada por todo o carinho, atenção e pelos conselhos nos momentos mais difíceis desta caminhada. Sou muito grata, por tornar aqueles dias exaustos, em que nada dava certo, em momentos mais alegres e descontraídos. Obrigada também, por ser meu companheiro de laboratório, nas noites e nos finais de semana que se fazia necessário colocar reação, agradeço muito pelo companheirismo e incentivo. Obrigada por fazer parte da minha vida, te amo. Este título é nosso.

Por fim, agradeço a UFSM, à CAPES e o CNPq pelo suporte financeiro.

## RESUMO

### APLICAÇÃO DA COPOLIMERIZAÇÃO RADICALAR PARA A SÍNTESE DE NANOCATALISADORES POR ROTA SIMPLES E DE BAIXO IMPACTO AMBIENTAL

AUTORA: TANIZE BORTOLOTTO  
ORIENTADOR: CRISTIANO GIACOMELLI

O presente trabalho tem como ênfase a síntese de nanogéis poliméricos avançados, com o propósito de utilizá-los como agentes estabilizantes de alto desempenho tanto em processos de síntese de nanopartículas híbridas contendo ouro ou paládio, quanto na aplicação destas como catalisadores.

Neste contexto, realizou-se um estudo de otimização das melhores condições para a polimerização de monômeros funcionais capazes de conferir propriedades específicas aos nanogéis, em um único meio reacional (*one-pot*) através da técnica de transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados por polimerização radicalar por transferência de átomos (ARGET ATRP). Posteriormente, foram realizados testes com diferentes reticulantes, para a produção dos nanogéis, utilizando a metodologia *one-pot two-steps*. Na segunda etapa deste trabalho, a atividade catalítica das nanopartículas híbridas foi confirmada através da redução de *p*-nitrofenol (*p*NF), apresentando valores de constantes de velocidade (*k*) mais elevados para sistemas baseados em nanogéis, salientando sua dependência em relação a estrutura do agente estabilizante. Os catalisadores a base de paládio também podem mediar a reação de acoplamento de Suzuki fornecendo os produtos esperados com rendimentos quantitativos sob condições relativamente brandas (50 °C por 4h).

**Palavras-chave:** Polímeros, ARGET ATRP, nanopartículas metálicas, redução do *p*-nitrofenol, reação de acoplamento de Suzuki



## ABSTRACT

### APPLICATION OF RADICALAR COPOLYMERIZATION FOR SYNTHESIS OF NANOCATALYSTS BY SIMPLE AND LOW ENVIRONMENTAL IMPACT ROUTE

AUTHOR: TANIZE BORTOLOTTO  
SUPERVISOR: CRISTIANO GIACOMELLI

This work focuses on the synthesis of advanced polymeric nanogels with the purpose of using them as high performance stabilizing agents for the synthesis of hybrid nanoparticles containing gold or palladium and in the application of these nanoparticles as catalysts. In this way, an optimization study of the best polymerization conditions of functional monomers capable of conferring specific properties to the nanogels was carried out. An one-pot activators regenerated by electron transfer-atom transfer radical polymerization (ARGET-ATRP) methodology was utilized. Subsequently, tests were carried out with different cross linkers for the nanogels preparation using the one-pot two-step methodology. In the second stage of this work, the catalytic activity of the hybrid nanoparticles was confirmed by the *p*-nitrophenol (*p*NF) reduction reaction model that presented higher values of reaction rate constants (*k*) for the nanogel based systems, emphasizing their dependence on the stabilizing agent structure. Palladium-based catalysts may also mediate Suzuki coupling reactions by providing the expected products in quantitative yields under relatively mild conditions (50 ° C for 4h).

**Keywords:** Polymers, ARGET-ATRP, metal nanoparticles, *p*-nitrophenol reduction, Suzuki coupling reaction

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mecanismo de uma polimerização radicalar convencional. <sup>30</sup> .....	5
<b>Figura 2</b> - Macromoléculas obtidas por CRP e suas propriedades. Figura adaptada de Braunecker, <sup>32, 33</sup> .....	6
<b>Figura 3</b> - Esquema geral do processo de CRP. Figura adaptada de Goto, A. <sup>35</sup> ..	7
<b>Figura 4</b> - Mecanismo geral da polimerização radicalar por transferência de átomo, catalisada por um metal de transição. <sup>40</sup> .....	8
<b>Figura 5</b> - Mecanismo geral para ARGET ATRP <sup>59</sup> .....	9
<b>Figura 6</b> - Representação esquemática da interação do Cu(I) com o ligante TPMA. Adaptada de Simakova. <sup>24</sup> .....	10
<b>Figura 7</b> - Esquema geral da síntese do POEGMA <sub>500</sub> por ARGET ATRP utilizando o método de adição gradativa de ácido ascórbico via seringa. ....	11
<b>Figura 8</b> – Representação esquemática da influência do momento da adição do agente de reticulação na arquitetura dos polímeros durante a polimerização (ATRP) do monômero (M) e reticulante, utilizando R-Br como iniciador. Adaptada de Gao. <sup>19</sup> .....	13
<b>Figura 9</b> - Síntese de polímeros estrelados usando o método core-first. Adaptada Gao. <sup>67</sup> .....	15
<b>Figura 10</b> - Esquema simplificado da metodologia <i>arm-first</i> (A) Reação de polimerização do PS através da ATRP e posterior funcionalização do mesmo, usando uma azida de sódio (B) ilustração esquemática da síntese dos quatro braços dos polímeros estrelados através de uma reação <i>click</i> . Figura adaptada de Gao. <sup>72</sup> .....	16
<b>Figura 11</b> - Esquema de síntese de polímeros estrelados usando o método <i>arm-first</i> e posterior síntese de copolímeros estrelados <i>miktoarm</i> utilizando o método <i>in-out</i> . Síntese do polímero estrelado usando (A) macroiniciador (B) macromonômero. Adaptada Matyjaszewski. <sup>25</sup> .....	17
<b>Figura 12</b> - Esquema de síntese de polímeros estrelados com núcleo funcionalizado usando macromonômeros via ATRP. Adaptada de Gao. <sup>78</sup> .....	18
<b>Figura 13</b> - Ilustração esquemática de polímeros estrelados com diferentes comprimento de braços, onde m representa os monômeros do tBA que não reagiram. Adaptada de Gao. <sup>20</sup> .....	19
<b>Figura 14</b> - Representação esquemática da influência do momento da adição do DVB na estrutura do polímero. Adaptada de Gao. <sup>20</sup> .....	19
<b>Figura 15</b> - Representação esquemática da quantidade de DVB na estrutura do polímero estrelado. A quantidade de agente reticulante usado está relacionada com o iniciador (EbríP-etil 2-bromo propionato). Adaptado de Gao. <sup>20</sup> .....	20
<b>Figura 16</b> - Representação da influência da quantidade de DVB adicionada para a formação do núcleo sobre a estrutura do polímero estrelado, sintetizado a partir do processo two-pot. A quantidade de agente reticulante usado está relacionada com o macro iniciador (politBA) Adaptada de Gao. <sup>20</sup> .....	21
<b>Figura 17</b> - Origem de um dipolo elétrico induzido e efeito da força restauradora (adaptada da referência <sup>89</sup> ). .....	23
<b>Figura 18</b> - Esquema de ilustração para síntese de NPs (a) bottom-up e (b) top-down. <sup>95</sup> .....	24

<b>Figura 19</b> - Representação esquemática de estabilização eletrostática de MNPs (adaptada da referência <sup>109</sup> ).....	26
<b>Figura 20</b> - Representação esquemática de estabilização estérica de MNPs (a), e representação de dois tipos de estabilização polimérica (b) estabilização das MNPs com cadeias poliméricas individuais (c) estabilização múltipla de MNPs utilizando uma única cadeia polimérica, (adaptada da referência <sup>109</sup> ).....	26
<b>Figura 21</b> - Representação esquemática de estabilização eletroestérica de MNPs, (adaptada da referência <sup>109</sup> ).....	27
<b>Figura 22</b> – Esquema da reação proposto para a redução do pNF utilizando MNPs como catalisador.....	31
<b>Figura 23</b> - Modelo de Langmuir-Hinshelwood para a reação de redução do pNF para pAF (adapt.refêrencia <sup>133</sup> ). As nanopartículas metálicas são representadas pelas esferas de cor cinza, as quais se encontram ancoradas num substrato representado na cor vermelha. ....	32
<b>Figura 24</b> - Variação da absorbância registrada em 400 nm em função do tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema PPOEGMA <sub>67</sub> @AuNPs em água.....	33
<b>Figura 25</b> - Esquema geral da reação de acoplamento de Suzuki. ....	35
<b>Figura 26</b> - Esquema de síntese do homopolímero PPOEGMA <sub>x</sub> .....	41
<b>Figura 27</b> - Esquema de síntese do homopolímero PDEA <sub>x</sub> .....	42
<b>Figura 28</b> - Esquema de síntese do polímero estrelado (PPOEGMA) <sub>n</sub> -b-P(POEGMA-co-EGDMA) .....	44
<b>Figura 29</b> - Esquema de síntese do (PDEA) <sub>x</sub> -b-P(DEA-co-EGDMA <sub>y</sub> ) .....	45
<b>Figura 30</b> - Esquema de síntese do nanogel (PPOEGMA) <sub>x</sub> -b-P(POEGMA-co-EGDMA <sub>y</sub> -co-DEA <sub>z</sub> ).....	46
<b>Figura 31</b> - Ilustração do processo de formação dos sistemas híbridos, polímero@AuNPs e polímero@PdNPs utilizando diferentes estabilizantes. ....	49
<b>Figura 32</b> – Estrutura química dos polímeros investigados no presente trabalho. ....	52
<b>Figura 33</b> - Cromatograma GPC do PPOEGMA com diferentes conversões obtidas variando-se a quantidade de catalisador (vide Tabela 1), sintetizados via ARGET ATRP em anisol a 90 °C.....	54
<b>Figura 34</b> - Cromatograma GPC do PPOEGMA utilizado agentes redutores diferentes, sintetizados via ARGET ATRP em anisol a 90 °C.....	57
<b>Figura 35</b> - Esquema geral de síntese <i>one-pot two-steps</i> do polímero estrelado (PPOEGMA) <sub>x</sub> -b-P(POEGMA-co-DVB <sub>y</sub> ) através do processo ARGET ATRP. ....	59
<b>Figura 36</b> - Espectro RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> do polímero (PPOEGMA) <sub>x</sub> -b-P(POEGMA-co-DVB <sub>y</sub> ) precipitado em hexano.....	60
<b>Figura 37</b> - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o (PPOEGMA) <sub>n</sub> -b-P(POEGMA-co-DVB <sub>y</sub> ) a 25 °C e concentração 1 mg/mL do polímero em solução tampão com pH 7,4.....	62
<b>Figura 38</b> - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o polímero reticulado a 25 °C e concentração 2mg/mL em solução tampão com pH= 3,5. Etapa 1 apenas o macroiniciador (PPOEGMA), Etapa 2 (PPOEGMA) <sub>n</sub> -b-P(POEGMA-co-EGDMA <sub>y</sub> ), .....	63
<b>Figura 39</b> - Curvas de TGA, em azul está representado a curva do homopolímero PPOEGMA e em vermelho a curva referente ao (PPOEGMA) <sub>n</sub> -b-	

- P(POEGMA-co-EGDMA). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min).....64
- Figura 40** - Espectros RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> de (a) polimerização do DEA com T= 60 °C, 9b (b) polimerização do DEA com T= 70 °C - 9c (c) após precipitação em hexano. \* = Sinais referentes ao solvente da reação (anisol), X = sinais característicos de monômeros que não reagiram. 66
- Figura 41** - Esquema geral de síntese *one-pot two-steps* do polímero estrelado (PDEA)<sub>n</sub>-b-P(DEA-co-DVB) através do processo ARGET ATRP. ....67
- Figura 42** - Espectros RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> de (a) uma alíquota da reação após o primeiro passo para a reação de polimerização de um monômero DEA e (b) uma alíquota da reação no final do segundo passo de reação. \* = Sinais referentes ao solvente (anisol) X = sinais característicos de monômeros que não reagiram. ....68
- Figura 43** - Cromatograma GPC do polímero estrelado **6d**, sintetizado *via* polimerização ARGET ATRP pelo método *arm-first, one-pot two-steps*. ....70
- Figura 44** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o polímero **6b**, a 25 °C, concentração 2,5 mg/mL em tampão ácido acético/acetato de sódio com pH = 3,8. Etapa 1- apenas o macroiniciador (PDEA), etapa 2- polímero reticulado (PDEA)<sub>n</sub>-b-P(DEA-co-DVB) (**6**) .....71
- Figura 45** - Perfis de distribuição de raio hidrodinâmico obtidos por DLS correspondentes a partículas sintetizadas com diferentes equivalentes de agente reticulante. As amostras foram preparadas a partir dos copolímeros **6a**, **6b** e **6c** da Tabela 5, na concentração de 2,5 mg/mL em solução tampão ácido acético/acetato de sódio com pH = 3,8. ....72
- Figura 46** - Curva de TGA e primeira derivada do (PDEA)<sub>60</sub>-b-P(DEA-co-EGDMA<sub>2</sub>). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min). ....73
- Figura 47** - Perfis da distribuição de raio hidrodinâmico obtidos por DLS a 90° correspondentes às partículas de homopolímero PDEA (etapa 1) e de (PDEA)<sub>n</sub>-b-P(DEA-co-EGDMA) (etapa 2), a 25 °C, concentração 2,0 mg/mL em pH 3,8.....74
- Figura 48** - Esquema de síntese do copolímero dibloco (PDEA)<sub>x</sub>-b-(PPOEGMA)<sub>y</sub> através de reação *one-pot two-steps*, envolvendo mecanismo de ARGET ATRP. ....75
- Figura 49** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do dibloco PDEA<sub>80</sub>-b-PPOEGMA<sub>45</sub> precipitado em MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1). ....76
- Figura 50** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas em diferentes etapas da reação referentes ao PDEA<sub>80</sub>-b-PPOEGMA<sub>45</sub> a 25°C, concentração das soluções 1 mg/mL em pH 3,8. ....77
- Figura 51**- Curvas de TGA, em azul está representada a curva do homopolímero PDEA e em vermelho a do copolímero PDEA-b-PPOEGMA. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min). ....78
- Figura 52** - Esquema geral de síntese *one-pot two steps* do nanogel (PPOEGMA)<sub>x</sub>-b-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA) através do processo ARGET ATRP.79
- Figura 53** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel **8b**, em diferentes pHs com concentrações de 1 mg/mL, medidas com ângulo de espalhamento de 90°. ....80

- Figura 54** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel 8c utilizando filtro de nylon, concentração da solução de (PPOEGMA) 5 mg/mL, concentração dos nanogéis 2,5 mg/mL. ....82
- Figura 55** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel 8c sem filtrar, concentração da solução de (PPOEGMA) 5 mg/mL, concentração dos nanogéis 1,0 mg/mL.....83
- Figura 56** - Curvas de análise termogravimétrica, em verde o homopolímero (PPOEGMA), a curva azul representa o homopolímero (PDEA) e em vermelho o nanogel **8c**. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min) .....84
- Figura 57** - Foto do nanogel 8c, (a) antes de abrir o sistema e parar a reação, (b) precipitado em éter etílico a baixa temperatura, formando uma pasta com coloração branca.....85
- Figura 58** - Curvas de análise termogravimétrica, em verde o homopolímero (PPOEGMA), a curva azul representa o homopolímero (PDEA) e em vermelho o nanogel **9c**. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min). ....87
- Figura 59** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel 9d, amostras centrifugadas a 2000 rpm por 2 minutos. ....88
- Figura 60** - Espectro UV-vis para íons Au(III) e **8@AuNPs** sintetizados na presença de (POEGMA)<sub>67</sub>-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA) dissolvido em tampão PBS, conforme indicado ([Au (III)] = 0,275 mol/L, Cpolímero = 1,0 mg/mL).....91
- Figura 61** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o sistema **8@AuNPs** em solução tampão com pH 7,4, medidas com ângulo de espalhamento de 90° .....92
- Figura 62** - Espectro UV-vis para íons Pd (II) e **8@PdNPs** sintetizados na presença de (POEGMA)<sub>67</sub>-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA) (**8**) dissolvido em tampão PBS, conforme indicado ([Pd (II)] = 0,275 mol/L, Cpolímero = 1,0 mg/mL).....93
- Figura 63** - Imagens de microscopia eletrônica de transmissão juntamente com os histogramas dos sistemas **8@PdNPs** (a) e (b) e do sistema **9@PdNPs** (c) e (d). ....94
- Figura 64** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o sistema **8@PdNPs** em solução tampão com pH 7,4, medidas com ângulo de espalhamento de 90° .....95
- Figura 65** - Redução do pNF a pAF na presença do catalisador metálico, Au ou Pd, neste caso.....96
- Figura 66** - Espectros UV-Vis registrados em função do tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema **8@PdNPs** ([pNF] = 1x10<sup>-4</sup> mol/L, [NaBH<sub>4</sub>] = 5 x 10<sup>-3</sup> mol/L, [NaOH] = 1 x 10<sup>-3</sup> mol/L, [Pd] = 2,5 x 10<sup>-5</sup> mol/L). ....97
- Figura 67** - Gráfico da média das absorvâncias versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm e gráfico de ln (A<sub>t</sub>/A<sub>0</sub>) versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm para determinar a constante da velocidade a 25 °C, referente ao sistema **8@PdNPs** em tampão PBS ([pNF] = 1x10<sup>-4</sup> mol/L, [NaBH<sub>4</sub>] = 5 x 10<sup>-3</sup> mol/L, [NaOH] = 1 x 10<sup>-3</sup> mol/L, [Pd] = 2,5 x 10<sup>-5</sup> mol/L). ....98

- Figura 68** - Distribuições de raio hidrodinâmico ( $R_H$ ) versus número (%) obtidos por DLS com ângulo de espalhamento de  $90^\circ$  para o sistema **7@AuNPs** (a) e para o sistema **6@AuNPs** (b) ambos em solução tampão com pH 7,4. .... 101
- Figura 69** - Imagem referente ao polímero **6** após a elevação do pH para 9,3,  $C_p = 1\text{mg/mL}$ ,  $C_{Au} = 0,275\text{ mmol/L}$ . .... 102
- Figura 70** - Imagens de três sistemas de polímero@AuNPs em pH 7,4,  $C_p = 1\text{mg/mL}$ ,  $C_{Au} = 0,275\text{ mmol/L}$   $C_{NaBH_4} = 0,820\text{ mmol/L}$ . Coloração roxa sistema **2@AuNPs**, tonalidade vinho sistema **8@AuNPs** e coloração cinza escura sistema **9@AuNPs**. .... 102
- Figura 71** - Distribuições de raio hidrodinâmico ( $R_H$ ) versus número (%) obtidos por DLS com ângulo de espalhamento de  $90^\circ$  para o sistema **5@PdNPs** (a) em solução tampão com pH 7,4 (b) em água com pH na faixa de 3-4. .... 105
- Figura 72** - Intensidade de espalhamento de uma solução de **9 @ PdNPs** antes e depois de centrifugação a 12.000 rpm a  $5^\circ\text{C}$  durante 25 min. demonstrando a separação eficiente de partícula. .... 109
- Figura 73** - Representação do processo de sedimentação e redispersão do sistema **9@PdNPs**. .... 109
- Figura 74** - Gráfico da variação da absorbância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do pNF a  $25^\circ\text{C}$  na presença do sistema **9@PdNPs**. Cada linha vertical é adicionado pNF e  $\text{NaBH}_4$ . .... 110
- Figura 75** - Gráfico da variação da absorbância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do pNF a  $25^\circ\text{C}$  na presença do sistema **4@PdNPs** e **9@PdNPs** após sucessivas adições do substrato. .... 111
- Figura 76** - Gráfico da variação da absorbância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do pNF a  $25^\circ\text{C}$  na presença do sistema **9@AuNPs**. Cada linha vertical é adicionado pNF e  $\text{NaBH}_4$ . .... 112
- Figura 77** - Gráfico da variação da absorbância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do pNF a  $25^\circ\text{C}$  na presença do sistema **4@AuNPs** e **9@AuNPs** após sucessivas adições do substrato. .... 113
- Figura 78** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto da reação de acoplamento a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . .... 116
- Figura 79** - Gráfico da média das absorbâncias versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm e gráfico de  $\ln(A_t/A_0)$  versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm para determinar a constante da velocidade do sistema **9@PdNPs** imobilizado no papel filtro, ( $[\text{pNF}] = 1 \times 10^{-4}\text{ mol/L}$ ,  $[\text{NaBH}_4] = 5 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$ ,  $[\text{NaOH}] = 1 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$ ). .... 120
- Figura 80** - Gráfico da variação da absorbância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do pNF a  $25^\circ\text{C}$  na presença do sistema **9@PdNPs** ancorado ao papel filtro. Cada linha vertical é adicionado pNF e  $\text{NaBH}_4$ . .... 120

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido ascórbico
AG	Alginato de sódio
AgNPs	Nanopartículas de prata
$A_0$	Absorbância no tempo zero
$A_t$	Absorbância no tempo t
ARGET	<i>Activators regenerated by electron transfer</i> - Transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados
ATRP	<i>Atom Transfer Radical Polymerization</i> - Polimerização radicalar por transferência de átomos
AuNPs	Nanopartículas de ouro
$C_f$	Concentração final
CNH	Carbono, nitrogênio e hidrogênio
CRP	<i>Controlled radical polymerization</i> - Polimerização radicalar convencional
DVB	Divinilbenzeno
DLS	<i>Dynamic light scattering</i> - Espalhamento de luz dinâmico
DEA	Metacrilato de 2-(dietilamino)etil
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
$D_p$	<i>Degree Polymerization</i> - Grau de polimerização
$D_p(\text{alvo})$	Grau de polimerização considerando conversão total dos monômeros
$D_p(\text{teo})$	Grau de polimerização teórico
EBiB	$\alpha$ -bromoisobutirato
EGDMA	Dimetacrilato de etilenoglicol
EtOH	Etanol
FRP	<i>Free radical polymerization</i> - Polimerização radicalar livre
GPC	<i>Gel permeation chromatography</i> -Cromatografia de permeação em gel
ICAR	<i>Initiators for continuous activator regeneration</i> - Regeneração contínua do ativador pelo iniciador
$k$	Constante de velocidade
LCST	Temperatura crítica inferior de solução
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
MNPs	Nanopartículas metálicas
$M_w$	Massa molar média por peso
$M_w/M_n$	Dispersidade
NMP	<i>Nitroxide mediated polymerization</i> - Polimerização mediada por nitróxido
NPs	Nanopartículas
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i> - Tampão fosfato salino
PDEA	Poli[metacrilato de 2-(dietilamino)etil]
PDMA	Poli[metacrilato de 2-(dimetilamino)etil]
PdNPs	Nanopartículas de paládio
PDPA	Poli[metacrilato de 2(diisopropilamino)etil]
PEO	Poli(óxido de etileno)

POEGMA	Metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter
PtNPs	Nanopartículas de platina
PVP	Polivinilpirrolidona
<i>p</i> AF	<i>p</i> -aminofenol
<i>p</i> NF	<i>p</i> -nitrofenol
RAFT	<i>Reversible addition-fragmentation chain transfer</i> - Transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação
R <sub>H</sub>	Raio hidrodinâmico
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>S</i>	Área superficial normalizada das nanopartículas
SFRP	<i>Stable free radical polymerization</i> - Polimerização com radical livre estável
SPR	<i>Surface plasmon resonance</i> – ressonância plasmônica de superfície
<i>t</i> <sub>0</sub>	Tempo de indução
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i> - Análise termogravimétrica
THF	Tetrahidrofurano
TEM	<i>Transmission electron microscopy</i> - Microscopia eletrônica de transmissão
TPMA	tris(2-piridilmetil)amina
UV-Vis	Ultravioleta e Visível



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>XIX</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS .....	3
<b>2 CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>4</b>
2.1 POLIMERIZAÇÕES RADICALARES .....	5
2.1.1 Polimerização radicalar convencional .....	5
2.1.2 Polimerização radicalar controlada.....	6
2.1.3 Polimerização radicalar por transferência de átomos (ATRP).....	7
2.1.4 Transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados (ARGET).....	9
2.2 CONTROLE DA ARQUITETURA DOS POLÍMEROS .....	12
2.2.1 Topologia.....	12
2.3 NANOTECNOLOGIA.....	21
2.3.1 Nanopartículas metálicas (MNPs) .....	22
2.3.2 Uso de polímeros como estabilizantes de MNPs .....	27
2.4 ATIVIDADE CATALÍTICA.....	29
2.4.1 Redução do <i>p</i> -nitrofenol ( <i>p</i> NF) .....	30
2.4.2 Tempo de indução ( <i>t</i> <sub>0</sub> ).....	32
2.4.3 Constante de velocidade ( <i>k</i> ) .....	33
2.4.4 Acoplamento de Suzuki.....	34
<b>3 CAPÍTULO 3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>37</b>
3.1 REAGENTES E SOLVENTES.....	38
3.1.1 Materiais utilizados na síntese dos polímeros .....	38
3.1.2 Materiais utilizados na síntese das nanopartículas metálicas.....	38
3.2 MÉTODOS .....	38
3.2.1 Ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup> H) .....	38
3.2.2 Cromatografia de permeação em gel (GPC) .....	39
3.2.3 Espalhamento de luz dinâmico (DLS) .....	39
3.2.4 Análise elementar (CNH) .....	40
3.2.5 Análise térmica (TGA).....	40
3.2.6 Espectroscopia no ultravioleta e visível (UV-Vís).....	40
3.2.7 Microscopia de transmissão eletrônica (TEM) .....	40
3.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL DE SÍNTESE DOS POLÍMEROS ....	41
3.3.1 Polimerização do metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter-(PPOEGMA) <sub>x</sub> (2).....	41
3.3.2 Polimerização do metacrilato de 2-(dietilamino)etil - (PDEA) <sub>x</sub> (5)...	42
3.3.3 Poli[metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter] <sub>n</sub> -(metacrilato de (etilenoglicol)metil éter)-co-(dimetacrilato de (etilenoglicol)) - (PPOEGMA) <sub>x</sub> - <i>b</i> -P(POEGMA-co-EGDMA) <sub>y</sub> (4) .....	42
3.3.4 Poli[metacrilato de 2-(dietilamino)etil] <sub>n</sub> -(metacrilato de 2-(dietilamino)etil)-co-(dimetacrilato de (etilenoglicol)) - (PDEA) <sub>x</sub> - <i>b</i> -P(DEA-co-EGDMA) <sub>y</sub> (7).....	44
3.3.5 Poli[metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter] <sub>n</sub> -(metacrilato de (etilenoglicol)metil éter)-co-(dimetacrilato de (etilenoglicol))-co-(metacrilato de 2-(dietilamino)etil) - (PPOEGMA) <sub>x</sub> - <i>b</i> -P(POEGMA-co-EGDMA-co-DEA) (9) .....	45
3.3.6 Cálculos de conversão .....	47

3.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL DA SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS.....	48
3.4.1	Síntese das nanopartículas metálicas .....	48
3.4.2	Testes catalíticos .....	49
3.4.3	Procedimento para reações de acoplamento de Suzuki .....	49
4	<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES DA SÍNTESE DE POLÍMEROS.....</b>	<b>51</b>
4.1	EFEITO DO CATALISADOR E AGENTE REDUTOR NA SÍNTESE DO PPOEGMA (2).....	53
4.2	TESTE DE POLIMERIZAÇÃO DO (PPOEGMA) <sub>N</sub> -B-P(POEGMA-CO-DVB) (3) 58	58
4.3	OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DO POLI[METACRILATO DE 2-(DIETILAMINO)ETIL - (PDEA) (5).....	64
4.4	TESTE DE POLIMERIZAÇÃO DO (PDEA) <sub>N</sub> -B-P(DEA-CO-DVB) (6) .....	67
4.5	TESTE DE POLIMERIZAÇÃO DO (PDEA) <sub>X</sub> -B-(PPOEGMA) <sub>Y</sub> (10).....	74
4.6	SÍNTESE DOS NANOGÉIS (PPOEGMA) <sub>N</sub> -B-P(POEGMA-CO-DVB-CO-DEA) (8) .....	78
4.7	SÍNTESE DOS NANOGÉIS - (PPOEGMA) <sub>N</sub> -B-P(POEGMA-CO-EGDMA-CO-DEA) (9) .....	85
5	<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES DA SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS.....</b>	<b>89</b>
5.1	SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS.....	90
5.1.1	Nanopartículas de ouro (AuNPs).....	90
5.1.2	Nanopartículas de paládio (PdNPs).....	92
5.2	ATIVIDADE CATALÍTICA.....	95
5.3	TESTES DE RECUPERAÇÃO DO CATALISADOR .....	108
5.4	REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI COM DIFERENTES ESTRUTURAS POLÍMERO@PDNPS .....	113
5.4.1	Otimização da metodologia para reações de acoplamento de Suzuki 116	116
5.5	TESTES DE IMOBILIZAÇÃO DAS PDNPS.....	118
6	<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>122</b>
6.1	CONCLUSÕES .....	123
6.2	PERSPECTIVAS .....	124
7	<b>CAPÍTULO 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>125</b>

## **CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o estudo das nanopartículas metálicas tem atraído grande interesse em diversas áreas, devido a suas propriedades ópticas, magnéticas, mecânicas e química serem diferenciadas dos demais materiais. Estas características únicas, são resultados do controle do tamanho, composição, forma, estabilidade entre outros.<sup>1-3</sup>

As nanopartículas de ouro (AuNPs), por exemplo, destacam-se em diferentes campos de aplicação, como na medicina, sensores, catalisadores, entre outros.<sup>1, 2, 4, 5</sup> Já as nanopartículas de paládio (PdNPs), estão sendo extensivamente utilizadas como catalisadores nas reações de acoplamento Suzuki e Heck, as quais são rotas sintéticas versáteis empregadas na química orgânica para a formação de ligações carbono-carbono.<sup>6-8</sup>

Os catalisadores a base de nanopartículas metálicas apresentam uma relação superfície/volume mais elevada do que quando comparados a catalisadores normais, isto porque há uma grande fração de átomos ativos expostos na superfície, o que causa um aumento expressivo na atividade catalítica.<sup>9, 10</sup>

No entanto, a alta energia superficial torna os sistemas nanoparticulados propensos à agregação e, conseqüentemente, à uma perda na atividade catalítica, sempre que a superfície química não é suficientemente controlada. Deste modo, torna-se indispensável a utilização de um agente estabilizante para evitar a aglomeração das NPs.<sup>10-12</sup> A maioria dos trabalhos utiliza líquidos iônicos, surfactantes, polímeros lineares e polímeros com estruturas mais sofisticadas, como dendrímeros e hiper-ramificados.<sup>7, 8, 13, 14</sup>

Recentemente, o revestimento de nanopartículas metálicas com polímeros inteligentes que se ligam fracamente à superfície metálicas através do heteroátomo, (doador de elétrons), tem atraído grande atenção dos pesquisadores, principalmente porque o grau de sofisticação do polímero é limitado apenas pela criatividade do químico polimérico.<sup>15, 16</sup> Em outro trabalho realizado em nosso grupo de pesquisa, ficou claro que a alta atividade catalítica é obtida quando o catalisador for constituído de uma cadeia polimérica com conformação menos compactada e mais hidratada.<sup>17</sup> Polímeros funcionais e copolímeros em bloco que interagem com nanopartículas de paládio, por exemplo, através do átomo de nitrogênio terciário, são considerados adequados e podem ser usados em quantidades relativamente pequenas. Como

resultado obtém-se catalisadores com grande área superficial ativa com eficiente transporte de reagentes e produtos através da camada de estabilização. Desta forma, uma infinidade de agentes estabilizantes podem ser projetados para reagir de forma específica com nanopartículas metálicas como, por exemplo, de ouro e paládio.<sup>18</sup>

Nesta direção, surgem estratégias promissoras que empregam rotas sintéticas em uma única etapa e que utilizam solventes de baixo impacto ambiental como, por exemplo, o método de copolimerização radicalar controlada por reticulação, RCC (do inglês, *radical cross-linking copolymerization*), também chamado de *arm first*.<sup>19, 20</sup>

Esse método é o mais abordado na literatura para a preparação de nanomateriais, pois promove a conexão covalente de cadeias poliméricas pré-formadas junto ao núcleo, através da adição de uma quantidade controlada de agente reticulante. Esta metodologia é utilizada para a síntese de nanogéis com núcleo reticulado (nanopartículas reticuladas bem definidas).<sup>19</sup> Tais nanogéis consistem de um casca externa composta por um polímero solúvel em água e um núcleo inchado, o qual comporta-se como objetos unimoleculares altamente hidratados,<sup>21, 22</sup> através dos quais os reagentes e produtos das reações podem se difundir sem grandes restrições.

Estas novas metodologias de síntese polimérica só se tornaram viáveis com avanços nos processos de polimerização radicalar controlada (CRP), em virtude das características decorrentes do rápido equilíbrio de ativação/desativação inerente aos mesmos e que permitem um controle amplo das propriedades macromoleculares, como a arquitetura, funcionalidade, composição e topologia.

Dentre as técnicas existentes de CRP, as mais aplicadas para a síntese de nanogéis são as bem conhecidas, ATRP, polimerização radical por transferência de átomos (do inglês *atom transfer radical polymerization*), RAFT, transferência reversível de cadeia via adição-fragmentação (do inglês, *reversible addition-fragmentation chain transfer*) e a NMP, polimerização mediada por nitróxido (do inglês, *nitroxide mediated polymerization*).<sup>23</sup> Porém, para algumas aplicações, a técnica ATRP necessita de algumas modificações, com isso surge a ARGET (transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados), a qual reduz a quantidade de catalisador (~100 ppm) e mantém a regeneração da espécie ativada, tornando a técnica um pouco mais “verde”.<sup>24-26</sup>

Dentro deste contexto, o presente trabalho busca a síntese de polímeros estrelados com número reduzido de etapas, a partir de uma técnica fácil e menos

agressiva ao meio ambiente, a ARGET ATRP, utilizando monômeros biocompatíveis<sup>27</sup> e sensíveis a variações do pH do meio. A atividade catalítica dos sistemas polímero@MNPs foi avaliada usando a reação modelo de redução do *p*-nitrofenol. Além disso, os sistemas polímero@PdNPs foram testados em reações de acoplamento de Suzuki. Os resultados foram interpretados em função da composição, da arquitetura macromolecular, do tamanho e distribuição das nanopartículas metálicas.

## 1.1 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo principal a síntese de polímeros estrelados com núcleo reticulado, nanogéis/nanopartículas unimoleculares, para aplicação na estabilização de nanopartículas metálicas.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- I. Sintetizar nanogéis por copolimerização radicalar controlada por reticulação - Estudo dos processos de polimerização ARGET ATRP para conhecer a cinética de polimerização dos monômeros (POEGMA e DEA).
- II. Caracterizar os polímeros - Com a meta de produzir estruturas unimoleculares em solução com tamanho nanométrico, os produtos serão caracterizados por técnicas de cromatografia de permeação em gel (GPC), espalhamento de luz dinâmico (DLS), e microscopia eletrônica de transmissão (TEM).
- III. Obter sistemas híbridos de nanopartículas metálicas (Au ou Pd) revestidas com as diferentes estruturas poliméricas (polímero@MNPs)
- IV. Avaliar a eficiência catalítica dos sistemas híbridos de nanopartículas metálicas, utilizando a reação modelo de redução do *p*-nitrofenol, em função das características do átomo metálico e do substrato orgânico.
- V. Aplicar os sistemas polímero@PdNPs em reações de acoplamento de Suzuki.
- VI. Realizar um estudo de reutilização de ambos catalisadores metálicos.

**CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

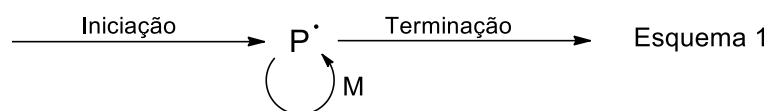
## 2.1 POLIMERIZAÇÕES RADICALARES

### 2.1.1 Polimerização radicalar convencional

Podendo também ser chamada de polimerização radicalar livre (FRP, do inglês *free radical polymerization*), atualmente 50% de todos os polímeros sintéticos são obtidos via polimerização radicalar convencional, cerca de 100 milhões de toneladas de polímeros, com as mais diversas composições.<sup>25</sup> O sucesso desta técnica no mercado pode ser atribuído a sua efetividade em polimerizar uma grande variedade de monômeros, com fácil copolimerização dos mesmos, em ampla faixa de temperatura (25-100 °C) e pressão ambiente; pode ser realizada em solução aquosa, em *bulk*, suspensão, emulsão e dispersão.<sup>28</sup>

Foi descrita inicialmente por Szwarc como um processo de crescimento de cadeia com minimização das reações de terminação garantindo um controle do grupo terminal e permitindo a síntese de copolímeros em bloco por adição sequencial das unidades monoméricas.<sup>29</sup>

Basicamente, a polimerização radicalar convencional tem processos de iniciação, propagação e formação de cadeias terminais. A polimerização é iniciada por radicais (formados a partir da decomposição de um iniciador) acrescentando-se o monômero. A propagação das cadeias envolve a adição sucessiva de unidades monoméricas ao radical  $P^*_n$  formado, e a terminação das cadeias ocorre quando os radicais em propagação reagem entre si ou por reações de transferência, conforme demonstrado na Figura 1.



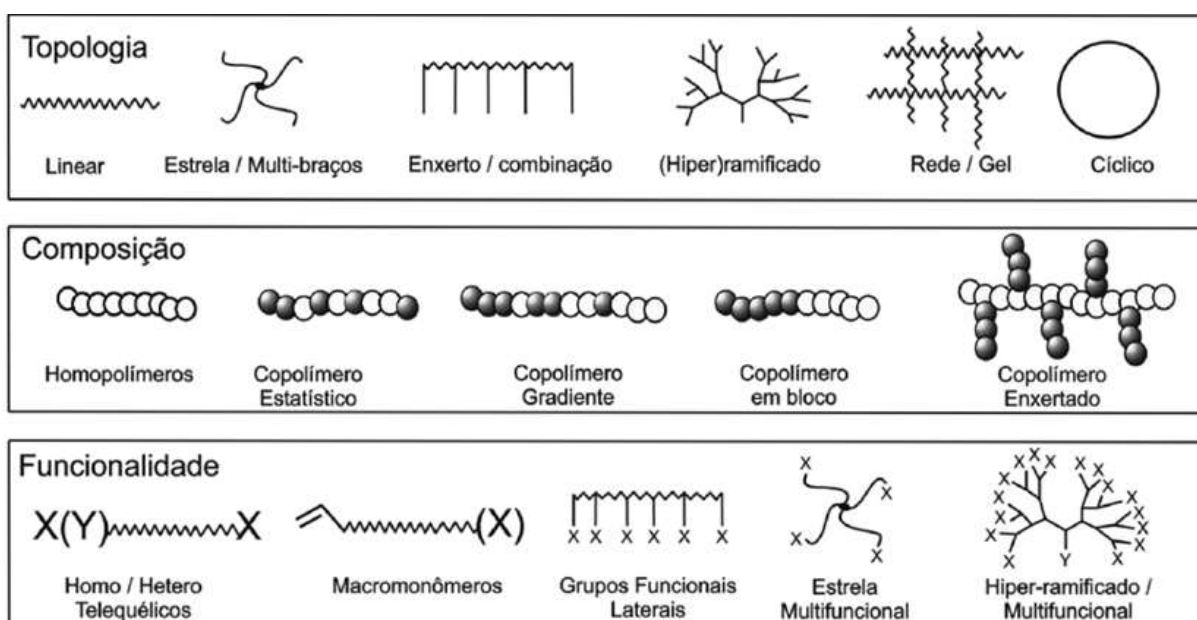
**Figura 1** - Mecanismo de uma polimerização radicalar convencional.<sup>30</sup>

Porém, o processo de FRP apresenta algumas limitações, como a falta de controle da massa molar, dispersidade e arquitetura, impossibilitando assim seu uso em aplicações específicas que requerem alto controle das características e dimensões macromoleculares.<sup>25, 28-30</sup>



## 2.1.2 Polimerização radicalar controlada

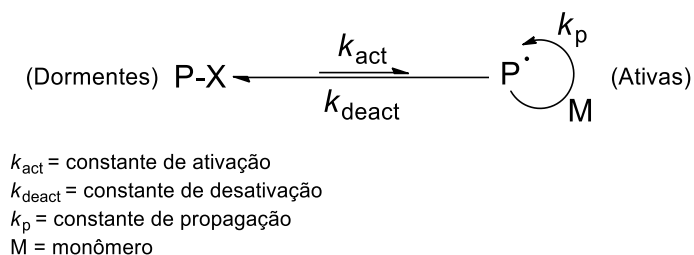
A CRP, também chamada de polimerização radicalar viva, do inglês *living or controlled radical polymerization*, é uma polimerização radicalar e seu surgimento teve um grande impacto sobre a ciência dos materiais. Favoreceu grandes desenvolvimentos, não apenas na química de polímeros sintéticos, mas também na física de polímeros, uma vez que abriu uma via para a preparação de polímeros bem definidos, arquiteturas moleculares projetadas com precisão e morfologias nanoestruturadas.<sup>28, 29, 31</sup> Na Figura 2 são mostrados alguns exemplos de macromoléculas com arquiteturas controladas obtidas por CRP.



**Figura 2** - Macromoléculas obtidas por CRP e suas propriedades. Figura adaptada de Braunecker,<sup>32, 33</sup>

Vários métodos de CRP estão sendo desenvolvidos, porém os mais promissores são: a polimerização com radical livre estável (SFRP, do inglês *stable free radical polymerization*), usualmente chamada de polimerização mediada por nitróxido (NMP), também pode-se incluir a polimerização radicalar por transferência de átomos (ATRP) e a polimerização radicalar por transferência reversível de cadeia *via* adição-fragmentação (RAFT). Com o objetivo de aumentar a estimativa de vida útil das cadeias propagantes e tornar as polimerizações radicalares realmente controladas/vivas, é necessário estabelecer um equilíbrio dinâmico entre a baixa concentração das cadeias ativas e uma predominante quantidade de cadeias dormentes, que são incapazes de propagar ou terminar. A baixa concentração de

cadeias ativas é necessária para evitar a terminação radical-radical que levaria ao término precoce das polimerizações, o que caracteriza uma polimerização radicalar convencional.<sup>31, 34, 35</sup> Mecanicamente, a CRP é distinguida da FRP pela existência de um processo de ativação reversível, conforme mostrada na Figura 3.



**Figura 3** - Esquema geral do processo de CRP. Figura adaptada de Goto, A.<sup>35</sup>

### 2.1.3 Polimerização radicalar por transferência de átomos (ATRP)

Descoberta em 1995 por Matyjaszewski<sup>36</sup> e Swamoto<sup>37</sup>, a ATRP se tornou uma técnica bastante eficiente para a construção de arquiteturas complexas de polímeros com alto grau de precisão no controle da dispersidade.<sup>38, 39</sup> O nome polimerização radicalar por transferência de átomos, origina-se na etapa homônima, considerada a chave para o crescimento uniforme das cadeias poliméricas.<sup>40</sup>

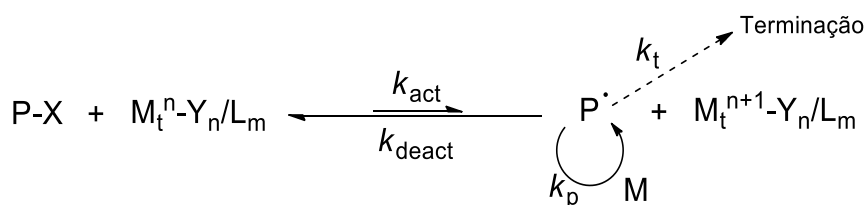
A característica essencial da ATRP é o equilíbrio que existe entre os radicais de propagação e espécies dormentes, inicialmente na forma de haletos de alquila/espécies macromoleculares ( $P_n-X$ ).<sup>25, 38</sup>

Os radicais, ou espécies ativas, são gerados por meio de um processo redox reversível catalisado por um complexo de metal de transição ( $M_i^n - Y/\text{Ligante}$ , em que Y pode ser um outro ligante ou um contra íon), que sofre uma oxidação concomitante com uma abstração de um átomo de halogênio ou estrutura similar, X, a partir de espécies inativas, RX, este processo ocorre com uma constante de ativação, ( $k_{act}$ ) e desativação ( $k_{deact}$ ).

As cadeias poliméricas crescem com a adição dos radicais intermediários, monômeros, semelhante a uma polimerização radicalar convencional, com uma constante de propagação ( $k_p$ ). As reações de terminação ( $k_t$ ) também ocorrem em ATRP, principalmente através de acoplamento radicalar ou desproporcionamento, porém, em uma reação bem controlada, apenas uma pequena percentagem das

cadeias poliméricas submetem-se a terminação. Em torno de 5% do total das cadeias poliméricas em crescimento terminam durante a curta fase inicial.

Este processo gera complexos metálicos oxidados,  $X-M_t^{n+1}$ , como radicais persistentes que reduzem a concentração de radicais em crescimento e, assim, minimizam a contribuição para a terminação.<sup>41</sup> Na Figura 4 está representado um mecanismo geral da ATRP.



**Figura 4** - Mecanismo geral da polimerização radicalar por transferência de átomo, catalisada por um metal de transição.<sup>40</sup>

O sucesso desta técnica não está ligada somente com a pequena contribuição de cadeias terminais, mas também com crescimento uniforme de todas as cadeias, o que é alcançado através de um processo de iniciação/terminação reversível muito rápido.<sup>25, 28, 32, 40</sup>

O controle desta técnica depende do equilíbrio das espécies ativas ( $k_{act}$ ) e das espécies dormentes ( $k_{deact}$ ), sendo que a taxa destas constantes e a relação entre elas ( $k_{ATRP} = k_{act}/k_{deact}$ ) determinam a concentração dos radicais. A constante de equilíbrio ( $k_{ATRP}$ ) depende fortemente da estrutura e reatividade dos monômeros, iniciador e catalisador.

Muitos complexos inorgânicos de Ru,<sup>42, 43</sup> Cu,<sup>44-47</sup> Fe<sup>48, 49</sup> e Ni<sup>50</sup> podem ser utilizados como catalisadores para a polimerização por ATRP de vários monômeros, entre eles, acrilonitrilas, metacrilatos, estirenos, acrilatos, acrilamidas e cloretos vinílicos.<sup>28, 40</sup> Dos metais citados, o cobre é o mais utilizado, devido a versatilidade e custo, além de mediar inúmeras reações com ligantes como, tris(2-piridilmetil)amina (TPMA),<sup>24, 45, 51</sup> *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietilenotriamina (PMDETA),<sup>51, 52</sup> 2-2'-bipiridina (bpy),<sup>53</sup> entre outros.

A ATRP pode ser realizada tanto livre de solvente, em solução, ou em sistema heterogêneo (por exemplo, emulsão, suspensão), porém, em água não é indicada, devida a ocorrência de reações secundárias.<sup>24, 28, 54</sup>

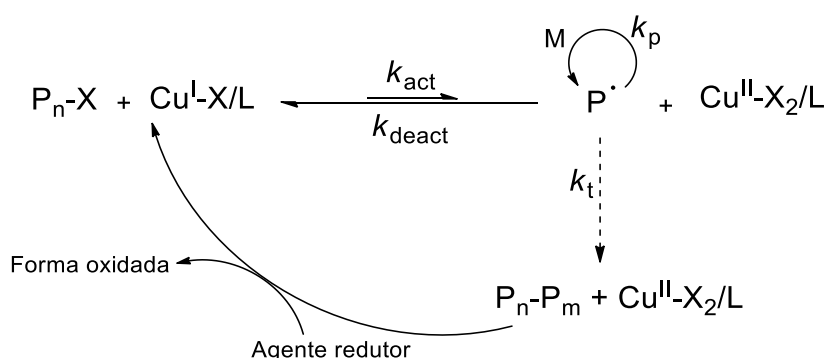
Uma gama de haletos orgânicos como os alcanos halogenados ( $\alpha$ -bromoisobutirato de etila<sup>55-57</sup>, mais conhecido com EBiB) e haletos de benzila (cloreto de benzidril),<sup>58</sup> podem ser utilizados como iniciadores de ATRP.<sup>40</sup>

Porém, do ponto de vista econômico e ambiental, a principal desvantagem desta técnica é a necessidade do uso de quantidades relativamente altas de catalisador metálico e, conseqüentemente, a realização de procedimentos dispendiosos de purificação pós-polimerização, gerando custos e impactos associados à produção de resíduo.<sup>24, 40</sup>

Logo, o desenvolvimento de modificações na técnica se torna necessário para diminuição da concentração de catalisador, com isso surgiu inúmeras modificações, como a ARGET (transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados), ICAR (regeneração contínua do ativador pelo iniciador) e SARA (agentes ativadores e redutores suplementares).

#### 2.1.4 Transferência de elétrons por meio de ativadores regenerados (ARGET)

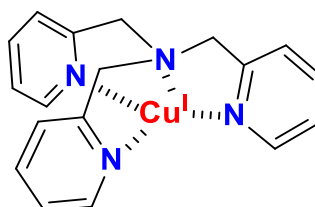
Para suprir as limitações da ATRP, Matyjaszewski e Jakubowski<sup>59</sup> relataram uma variação chamada ARGET, a qual reduz a quantidade de catalisador (~100 ppm) e mantém a regeneração da espécie ativada. O mecanismo geral desta técnica envolve o emprego de um agente redutor apropriado, tal como 2-etil-hexanoato de estanho ( $\text{Sn}(\text{EH})_2$ ), o qual foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), está ilustrado na Figura 5.<sup>59, 60</sup>



**Figura 5** - Mecanismo geral para ARGET ATRP<sup>59</sup>

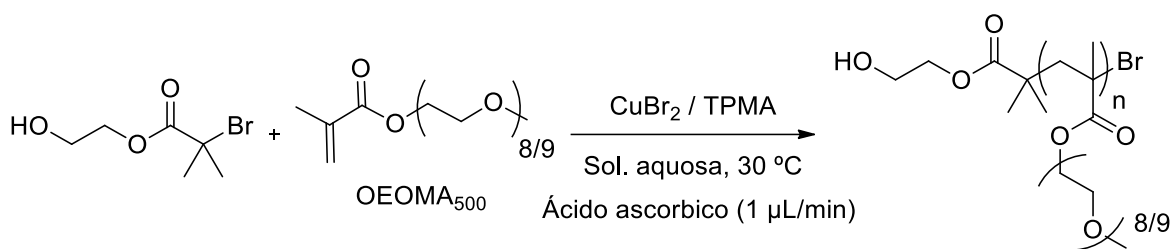
A partir disso foram relatados trabalhos variando monômeros, ligantes, entre outros fatores. Jakubowski e colaboradores<sup>59</sup> relataram a polimerização de

monômeros como butil acrilato (BA) e do metil metacrilato (MMA) por ARGET ATRP, variando as quantidades do catalisador e ligante. Na polimerização do BA usando o ligante tris[2-(dimetilamino)etil]amina (ME<sub>6</sub>TREN), foi utilizada uma relação de [BA]<sub>0</sub>/[EBiB]<sub>0</sub>/[ME<sub>6</sub>TREN]<sub>0</sub>/[Sn(EH)<sub>2</sub>]<sub>0</sub>=160/1/0,1/0,1, porém, com a substituição do ligante ME<sub>6</sub>TREN por TPMA, apenas 0,03 equivalentes foram utilizados, isto porque o TPMA interage mais fortemente com cobre, estabilizando o complexo de Cu(I), quando comparado com o ME<sub>6</sub>TREN. A interação do Cu(I) com o TPMA está representada na Figura 6. Em relação a quantidade de catalisador utilizada, os autores obtiveram conversões em torno de 80% usando de 10 a 50 ppm de cobre (na forma de CuCl<sub>2</sub>). O mesmo estudo foi realizado para o MMA, utilizando as melhores condições obtidas pelo BA.



**Figura 6** - Representação esquemática da interação do Cu(I) com o ligante TPMA. Adaptada de Simakova.<sup>24</sup>

Simakova e colaboradores<sup>24</sup> estudaram as variáveis associadas à ARGET ATRP do poli(etileno glicol) metil éter metacrilato (POEGMA<sub>500</sub>), em meio aquoso, afim de otimizar as condições reacionais para a preparação de polímeros solúveis em água com estruturas bem definidas e baixa concentração de cobre. Esta característica é importante para obtenção de nanopartículas para aplicações biomédicas, copolímeros em bloco e híbridos proteína-polímero. O estudo dos autores foi focado na adição de ácido ascórbico (agente redutor) durante o processo de polimerização, além dos outros parâmetros avaliados. Na Figura 7 está representado a síntese geral do POEGMA<sub>500</sub>. O ácido ascórbico foi adicionado continuamente durante toda a reação, através de uma bomba de seringa (1µL/min).



**Figura 7** - Esquema geral da síntese do POEGMA<sub>500</sub> por ARGET ATRP utilizando o método de adição gradativa de ácido ascórbico via seringa.

Segundo os autores, os parâmetros cruciais para a síntese de um polímero bem definido é a adição lenta e gradativa do ácido ascórbico no meio reacional e a adição de um excesso de sal (NaCl – 30-100 ppm), para garantir uma concentração suficientemente elevada do complexo desativador de Cu(II). Além disso, um excesso de ligante em relação ao cobre é essencial para proporcionar uma cinética mais rápida e um melhor controle da reação.

Dong e colaboradores<sup>45</sup> investigaram a síntese do poli[metacrilato de 2-(dimetilamino)etil] (PDMA), por ARGET ATRP, por apresentar inúmeras aplicações para assimilação de drogas no organismo, devido a suas propriedades sensíveis a variações do pH, assim como o poli(2-(dietilamino)etil metacrilato (PDEA) que apresenta pKa 7,4.<sup>57, 61</sup> Estes polímeros apresentam em sua estrutura grupos amino terciários cujos pKa's atendem efetivamente os requisitos para transporte e liberação de princípios ativos controlada por variações de pH.<sup>62</sup>

Todos blocos metacrilatos que contêm em sua estrutura grupamentos amins terciárias são solúveis em solução aquosa ácida, enquanto que em meio alcalino, tornam-se insolúveis devido às transições deste estado protonado para deprotonado.<sup>56</sup>

Os autores obtiveram um homopolímero PDMA bem definido e provaram que não há necessidade de adição de agentes redutores externos, onde o grupo amino terciário presente no monômero pode servir como agente redutor intrínseco, regenerando constantemente as espécies de Cu(I) a partir do Cu(II). Nota-se que quando ocorre a adição de um agente redutor, como Sn(EH)<sub>2</sub> ou AA (ácido ascórbico), a conversão é mais elevada.

## 2.2 CONTROLE DA ARQUITETURA DOS POLÍMEROS

A crescente demanda por nanomateriais, com tamanhos uniformes e diversas funcionalidades, faz com que surjam novos procedimentos que combinem o controle da arquitetura com incorporação de grupos funcionais específicos para a síntese de macromoléculas bem definidas com diferentes aplicabilidades.

### 2.2.1 Topologia

A técnica de polimerização controlada permite a preparação de vários polímeros de formas bem definidas, com uma estreita distribuição da massa molar. O controle independente do tamanho e da distribuição fornece acesso a materiais com novas morfologias, como por exemplo, copolímeros estrelas<sup>63, 64</sup>, copolímeros enxertados com controle da densidade e distribuição do enxerto,<sup>64</sup> copolímeros ramificados e hiper-ramificados.<sup>65</sup>

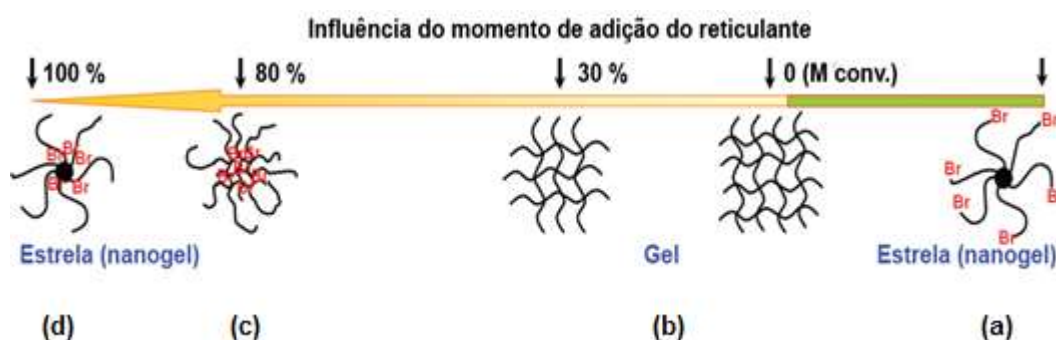
Segundo Listak e colaboradores,<sup>66</sup> o controle da distribuição da massa molar é facilmente obtido com o uso da técnica ARGET ATRP, através da variação da concentração do catalisador de cobre. Por exemplo, o poli(acrilato de metila) (PMA) sintetizado em condições idênticas, usando 50 ppm do catalisador de cobre obtêm-se  $M_n = 18.300$  e  $M_w/M_n = 1,11$ , enquanto que sintetizado com 5 ppm, tem-se  $M_n = 18.500$  e  $M_w/M_n = 1,77$ .

A técnica ATRP tem sido empregada com êxito na preparação de polímeros ramificados a partir de iniciadores multifuncionais. Tais polímeros também podem ser sintetizados por copolimerização com compostos divinílicos, chamados de agentes reticulantes, isto ocorre devido à natureza “viva” da ATRP, se a iniciação é rápida e as cadeias primárias pequenas tem-se uma baixa dispersidade. Os agentes reticulantes utilizados são os agentes de ligação cruzada, pois proporcionam uma estratégia mais eficiente e mais fácil de sintetizar polímeros estrelados funcionais, com estruturas controladas.<sup>19</sup>

A copolimerização do monômero com reticulante, adicionados juntos e com as mesmas proporções molares, gera polímeros ramificados aleatoriamente ou redes aleatoriamente reticuladas, também chamadas de géis. Este modelo sequencial de copolimerização é considerado um método simples para a síntese de polímeros estrelados com diferentes braços.<sup>19</sup>

Sendo a concentração de agente reticulante menor que a do iniciador, não há formação de géis, já em concentrações mais elevadas do composto reticulante, a gelificação se torna possível, permitindo monitorar o ponto de gel e o grau de crescimento com precisão.<sup>25</sup>

A gelificação não depende apenas da quantidade de agente de reticulação, mas também do momento em que o mesmo é incorporado nos copolímeros, conforme mostrado na Figura 8.



**Figura 8** – Representação esquemática da influência do momento da adição do agente de reticulação na arquitetura dos polímeros durante a polimerização (ATRP) do monômero (M) e reticulante, utilizando R-Br como iniciador. Adaptada de Gao.<sup>19</sup>

Se um agente reticulante for usado em grande quantidade, porém em meio altamente diluído, pode ocorrer a formação de um nanogel funcional, podendo este servir como um núcleo multifuncional, base para o crescimento dos braços da estrela (Figura 8-a).<sup>19, 67</sup> Se o reticulante for adicionado depois de um relevante grau de polimerização do monômero, de modo que macroiniciadores já estejam relativamente formados, os polímeros estrelados formados serão bem definidos com núcleo reticulado (c). A adição / incorporação da mesma quantidade do reticulante a uma conversão baixa do monômero poderá levar à formação de um gel macroscópico (redes aleatoriamente reticuladas) (b), já com alta conversão do monômero ocorre a formação das “nanopartículas hairy”, também chamada de nanogel (d).<sup>19, 23, 25</sup>

### 2.2.1.1 Polímeros Estrelados

Segundo a IUPAC, polímeros estrelados são definidos como estruturas que contém um único núcleo do qual se disseminam “braços” poliméricos. Contudo, os polímeros com núcleos reticulados, nanogéis, também são citados como polímeros estrelados.<sup>68, 69</sup>



O interesse na síntese destes polímeros se deve, principalmente, à forma esférica única que apresentam, além de características com estrutura compacta e bem definida, com alta densidade de grupos funcionais.

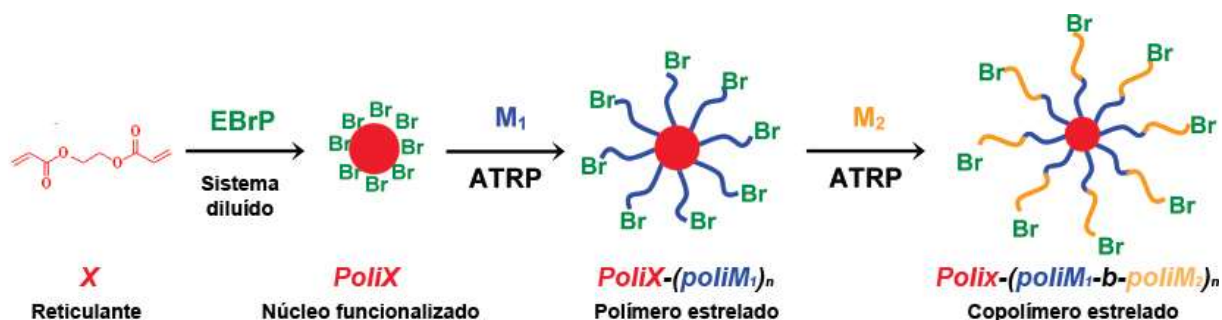
Além disso, quando comparados a seus análogos lineares com mesma massa molar, os polímeros estrelados apresentam uma viscosidade muito menor em solução. Por conseguinte, polímeros em estrela estão inseridos em aplicações de diversos campos, incluindo entrega de drogas e genes, aplicações antimicrobianas e implantes biomédicos.<sup>64, 68, 70, 71</sup>

Os polímeros em estrela podem ser sintetizados utilizando três estratégias diferentes:

1<sup>a</sup> – *Core-First* - Polimerização do reticulante antes da adição do monômero.

A técnica consiste primeiramente na formação do núcleo, do inglês *core-first*, a partir do uso de um iniciador multifuncional (MFIs) e, subsequentemente, ocorre a formação dos braços. O número de braços que o polímero estrelado irá conter dependerá do número de sítios ativos que o iniciador apresentar.<sup>54, 63, 64, 67</sup> Após a formação das cadeias poliméricas, estes sítios se posicionam na extremidade da cadeia, onde podem ser utilizados para a extensão do braço com um segundo monômero para formar copolímeros em bloco estrelados.<sup>71</sup>

Para ilustrar este conceito, a ATRP foi aplicada para a homopolimerização de um agente de reticulação diacrilato (X) para produzir um núcleo com ligações cruzadas multifuncionais (nanogel) contendo uma distribuição estática de sítios de iniciação, para isto utilizou-se o metil-2 bromopropionato com iniciador (EBrP), (Figura 9). Após uma alta conversão do reticulante, um monômero monovinil ( $M_1$ ) é adicionado ao sistema e polimerizado, formando um nanogel multifuncional estrelado,  $\text{poli}(M_1\text{-Br})_n$ , onde  $n$  é o número médio de braços  $\text{poli}M_1$  molécula estrelada. Os sítios de iniciação são conservados nas extremidades de cada braço podendo ser utilizados para a extensão da cadeias pela polimerização de um segundo monômero ( $M_2$ ) para formação de um copolímero em bloco estrelado.<sup>19</sup>



**Figura 9** - Síntese de polímeros estrelados usando o método *core-first*. Adaptada Gao.<sup>67</sup>

Os iniciadores multifuncionais tem que atender alguns requisitos para a produção de polímeros estrelados bem definidos, com braços uniformes e baixa dispersidade:

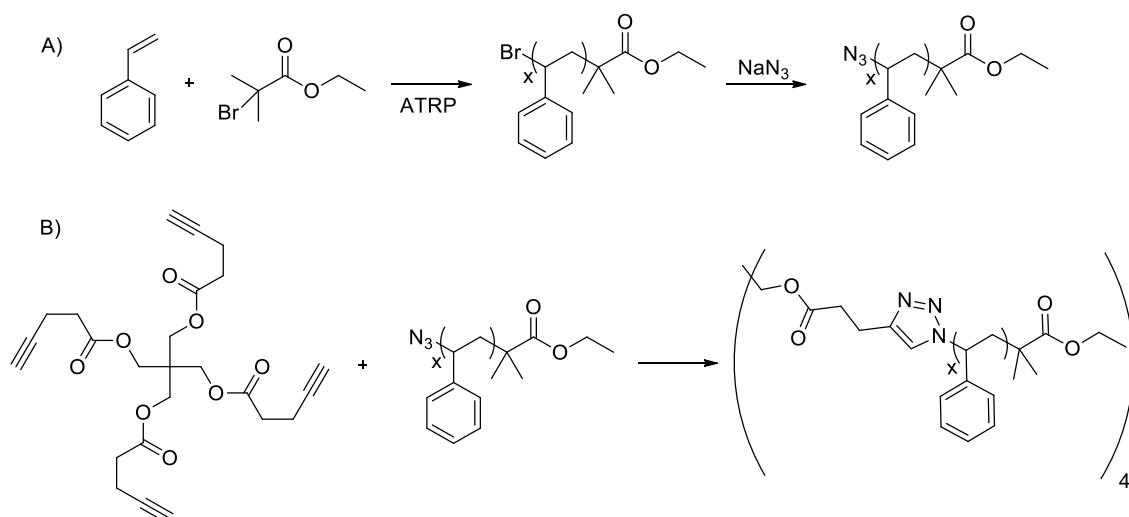
- (i) Todos os locais de iniciação devem apresentar a mesma reatividade;
- (ii) A taxa de iniciação deve ser maior do que a taxa de propagação.

## 2ª – *Arm-First* - Formação de polímeros estrelados por método *click*

Primeiramente, ocorre a formação das cadeias poliméricas, que irão constituir a estrutura do polímero estrelado, a qual é realizada por ATRP em uma etapa anterior à da adição do composto que será o núcleo da estrutura final.

Após a síntese das cadeias poliméricas lineares, as mesmas são funcionalizadas a fim de serem inseridas no “núcleo” através de uma reação *click* com o grupamento funcional presente no mesmo, (Figura 10).<sup>20, 28</sup>

No entanto, estas duas metodologias mencionadas estão limitadas à obtenção de braços de massa molar relativamente baixas, núcleos com baixo grau de funcionalidade, gerando assim, polímeros estrelados com menos de 10 braços.<sup>68</sup>



**Figura 10** - Esquema simplificado da metodologia *arm-first* (A) Reação de polimerização do PS através da ATRP e posterior funcionalização do mesmo, usando uma azida de sódio (B) ilustração esquemática da síntese dos quatro braços dos polímeros estrelados através de uma reação *click*. Figura adaptada de Gao.<sup>72</sup>

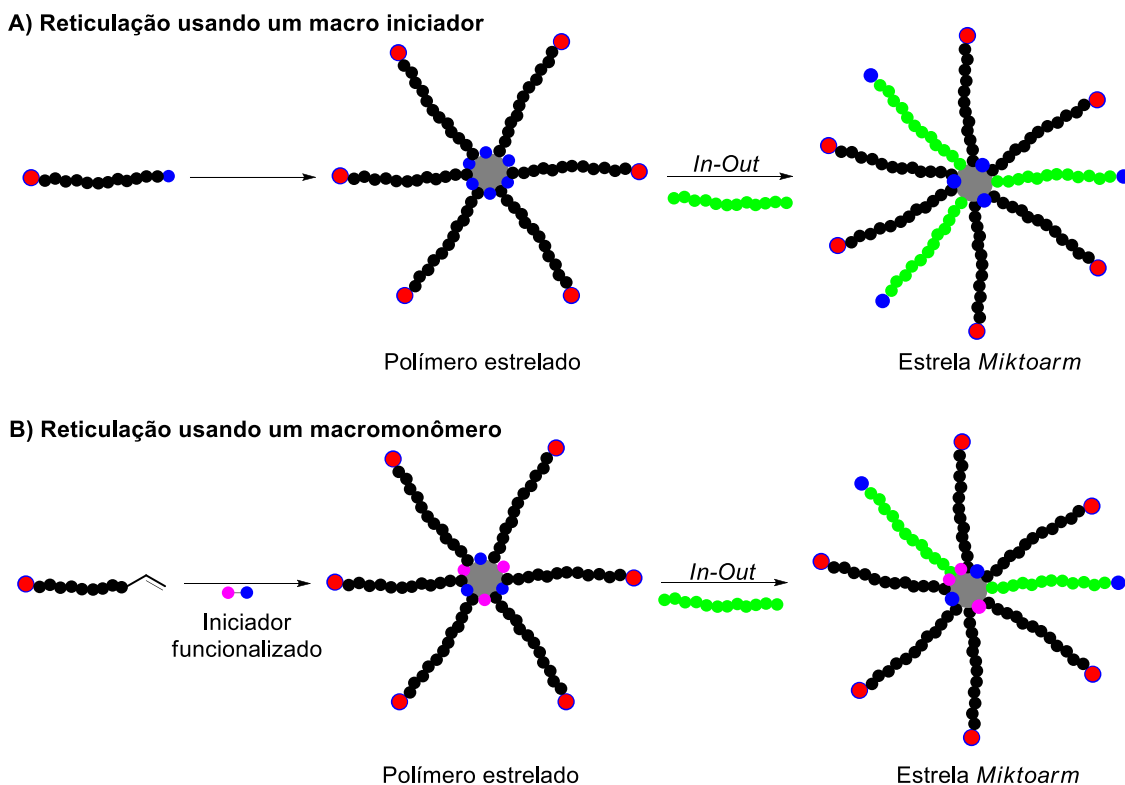
### 3ª – *Arm-First* - Polimerização do monômero antes da adição do agente reticulante

Para superar as limitações impostas nas outras técnicas, a metodologia *arm-first* promove a conexão covalente de cadeias poliméricas, pré-formadas por ATRP,<sup>25, 68, 73 64, 74</sup> e ARGET ATRP<sup>52, 75, 76</sup>, junto ao núcleo através da adição de uma quantidade controlada de agente reticulante, como compostos divinílicos. Esta metodologia é utilizada para síntese de nanogéis com núcleo reticulado.<sup>19</sup>

Os precursores dos braços podem ser tanto macroiniciadores lineares (MIs) ou macromônômeros (MMs),<sup>77</sup> assim as estruturas dos polímeros estrelados podem ser controladas ajustando alguns parâmetros experimentais, como comprimento do braço, quantidade de agente de reticulação e o momento da adição do reticulante.

Macromônômeros e polímeros preparados pela polimerização mediada por cobre são comumente usados como braços. Os polímeros estrelados sintetizados utilizando essa estratégia são compostos por um número maior de braços, em comparação com aqueles sintetizado pelas metodologias mencionadas acima.<sup>68</sup>

Os polímeros estrelados, sintetizados pelo método *arm-first* conservam os sítios de iniciação dentro dos núcleo da estrela, os quais podem ser usados como macroiniciadores estrelados para a polimerização de outro monômero para formar copolímeros estrelados mistos, do grego *mikto*, contém duas ou mais espécies de braços com diferentes composições química,<sup>71</sup> pelo método *in-out* (Figura 11).



**Figura 11** - Esquema de síntese de polímeros estrelados usando o método *arm-first* e posterior síntese de copolímeros estrelados *miktoarm* utilizando o método *in-out*. Síntese do polímero estrelado usando (A) macroiniciador (B) macromonômero. Adaptada Matyjaszewski.<sup>25</sup>

Devido à saturação do ambiente em torno do núcleo reticulado da estrela (MI), nem todos os sítios de iniciação podem atuar na formação da segunda leva de braços, assim a eficiência de iniciação é inferior a 100%. A eficiência da estrela que utiliza um macro iniciador é significativamente afetada por vários fatores, como o comprimento do braço, capacidade de compactação da estrutura e a compatibilidade química dos dois tipos de braços para formação do polímero estrelado *miktoarm*.

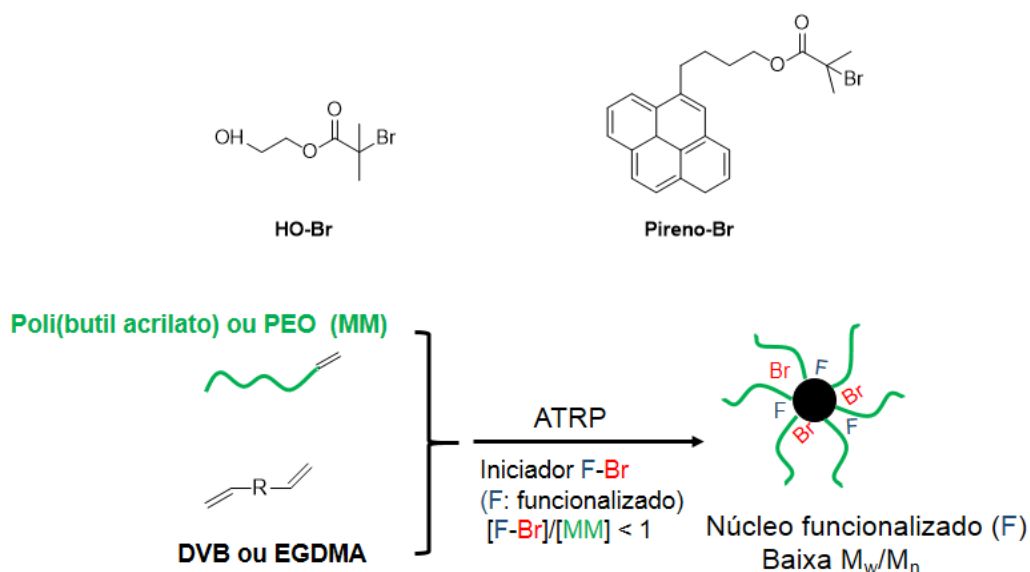
Com o aumento da extensão do braço e da compactibilidade estrutural, ocorre uma diminuição na eficiência de inicialização, já com braços de mesma composição química tem-se um valor de eficiência de iniciação maior (em torno de 54%).<sup>19</sup>

Gao e colaboradores<sup>78</sup> desenvolveram um método para a síntese de polímeros estrelados com alta massa molar, alto rendimento de estrelas e baixa polidispersidade via polimerização de macromonômeros lineares (MM) com um reticulante divinílico, usando baixa massa molar do iniciador de ATRP. Neste método, o número de sítios de iniciação (derivado do iniciador) e o número de braços (derivado do MM) por molécula estrelada, são controlados de forma independente. Utilizando uma baixa razão molar do iniciador em relação ao MM, ocorre uma diminuição do número de

sítios de iniciação no núcleo estrela, reduzindo a possibilidade de reações de acoplamento estrela-estrela e conseqüentemente a diminuição da polidispersidade.

Além disso, os MMs, iniciadores e reticulantes podem ser adicionados em várias etapas, aumentando a versatilidade da síntese de estrelas. Uma vantagem deste método para a síntese é a fácil adição dos grupos funcionais ao núcleo da estrela, utilizando os iniciadores funcionais.

Os autores introduziram dois grupos funcionais, pirenos e hidroxilas, no núcleo da estrela, utilizando iniciadores funcionais de ATRP, Figura 12. Os iniciadores foram adicionados tanto no início da polimerização quanto no decorrer da reação. A copolimerização do poli(butil acrilato) (BA) e divinilbenzeno (DVB) produz polímeros hidrofóbicos estrelados Poli(BA)<sub>n</sub>-poli (DVB) (F), onde *n* é o número médio de braços do poli(BA) por molécula estrelada e poli(DVB) e F representam a composição e funcionalidade do núcleo, respectivamente.

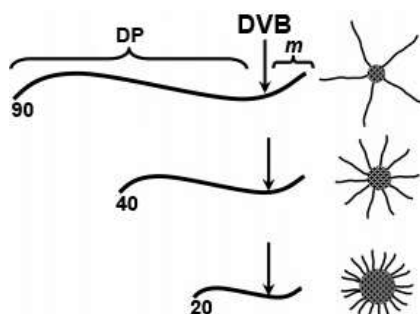


**Figura 12** - Esquema de síntese de polímeros estrelados com núcleo funcionalizado usando macramônômeros via ATRP. Adaptada de Gao.<sup>78</sup>

Em outro estudo, Gao e colaboradores<sup>20</sup> utilizaram o método *arm-first* para sintetizar polímeros estrelados com alta massa molar e alto rendimento, através do método *one pot*, dispensando a etapa tediosa de purificação para obter o macroiniciador politBA (MIs). Vários parâmetros foram investigados como, comprimento do braço do politBA, quantidade de agente reticulante, conversão do monômero quando o DVB era adicionado e composição do núcleo

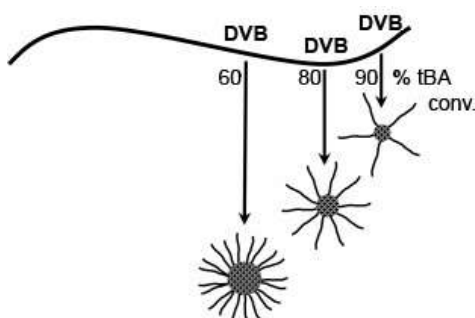
Segundo os autores, cadeias lineares mais longas são menos flexíveis, e podem dificultar a incorporação de outros braços na estrutura estrelada por efeito de impedimento estérico. Como consequência, os polímeros formados apresentam baixa dispersidade e baixa massa molar.

Em contrapartida, cadeias mais curtas resultam em polímeros estrelados com massas moleculares mais elevadas e larga dispersidade, isto é, possuem um maior número de braços e consequentemente um núcleo maior quando comparado a estrelas formadas por cadeias lineares mais longas, conforme pode ser observado na Figura 13.



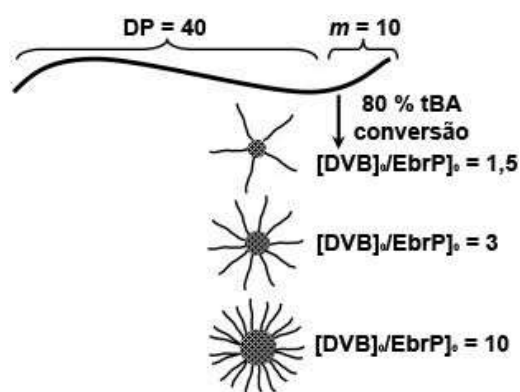
**Figura 13** - Ilustração esquemática de polímeros estrelados com diferentes comprimento de braços, onde  $m$  representa os monômeros do tBA que não reagiram. Adaptada de Gao.<sup>20</sup>

Outro fator destacado é o momento da adição do DVB. Partindo-se de 60% de conversão do precursor tBA para adição do DVB, obtém-se um polímero estrelado com uma massa molar mais elevada e uma dispersidade mais ampla. Quando o agente reticulante é adicionado com 90% de conversão, a massa molar do polímero estrelado é menor e o pico de eluição na curva de cromatografia de permeação em gel não separa totalmente do precursor politBA, Figura 14.



**Figura 14** - Representação esquemática da influência do momento da adição do DVB na estrutura do polímero. Adaptada de Gao.<sup>20</sup>

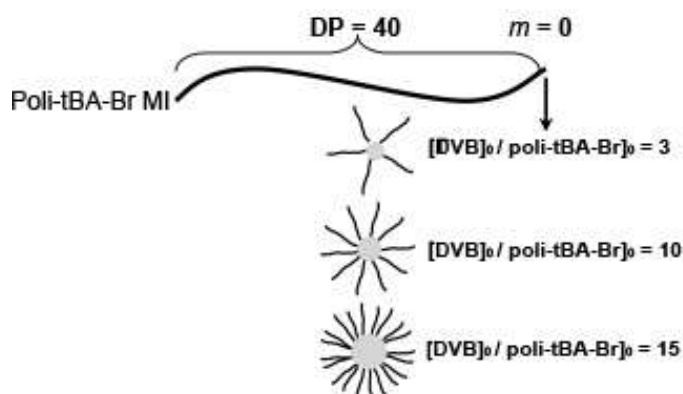
O papel do reticulante é ligar as cadeias lineares em um núcleo e formar uma molécula com formato de estrela. A quantidade de agente de reticulante adicionada à reação tem uma influência significativa na massa molar e no rendimento do polímero estrelado. Os autores fixaram o comprimento da cadeia e a quantidade de monômeros que não reagiram. Quando a conversão do tBA atingia 80% o DBV era adicionado. Observaram que quanto maior a quantidade de DVB adicionada a reação, maior a massa molar, dispersidade e mais cadeias de politBA foram incorporadas ao núcleo do polímero estrelado. Adicionando 10 equivalentes de DVB, cerca de 95% do precursor linear foi incorporado, enquanto que usando 15 equivalente não houve um rendimento significativo no polímero estrelado, Figura 15.



**Figura 15** - Representação esquemática da quantidade de DVB na estrutura do polímero estrelado. A quantidade de agente reticulante usado está relacionada com o iniciador (EbrIP-etil 2-bromo propionato). Adaptado de Gao.<sup>20</sup>

No processo *one-pot*, o núcleo da estrela é composto por DVB e unidades de tBA. O tBA aumenta o tamanho do núcleo das estrelas, e diminui a densidade de reticulação, espera-se que a presença do monômero durante o processo de reticulação aumente o rendimento de estrelas e a massa molar.

Para comprovar essa suposição, os autores realizaram uma síntese *two-pot*, para eliminar os monômeros que não reagiram, e fixaram o comprimento do braço, assim a composição do núcleo é composta apenas por DVB. Com o aumento da quantidade de DVB resultou em polímeros com maior massa molar, PDI e rendimento. Usando 15 equivalentes, obtiveram o maior rendimento de 90,4%, Figura 16.



**Figura 16** - Representação da influência da quantidade de DVB adicionada para a formação do núcleo sobre a estrutura do polímero estrelado, sintetizado a partir do processo *two-pot*. A quantidade de agente reticulante usado está relacionada com o macro iniciador (poli-tBA) Adaptada de Gao.<sup>20</sup>

Utilizando 3 equivalentes de reticulante obtiveram 86% (*one-pot*) e 56% (*two-pot*) de rendimento, esta diferença indica que a composição do núcleo varia com introdução do monômero, aumentando significativamente o rendimento da estrela com a mesma quantidade de reticulante e mesmo comprimento de braço.

Logo, os autores provaram que pelo método *one-pot*, ocorre a introdução de monômeros durante a formação do núcleo, diminuindo o impedimento estérico, facilitando a incorporação de um número maior de braços no polímero estrelado.

## 2.3 NANOTECNOLOGIA

Nas duas últimas décadas houve um progresso considerável na síntese e aplicações de materiais nanoestruturados. É possível obter-se um controle sobre as propriedades de tamanho, forma, cristalinidade e superfície para as nanoestruturas com uma ampla gama de composições.<sup>79</sup> Os nanomateriais são considerados uma classe materiais revolucionários, pois são componentes essenciais em muitos campos de pesquisa, como por exemplo física, biologia, engenharia e química. Geralmente a escala nano é definida na faixa de 0,1 a 100 nm e as principais inovações provém das novas propriedades oriundas desta escala. Em química, esta faixa de tamanho tem sido historicamente associada a colóides, micelas, moléculas de polímero e regiões de separação de fases em copolímeros em bloco.<sup>79-81</sup>

Segundo historiadores científicos, a nanotecnologia e a nanociência tiveram início em meados de 1959, onde o físico norte americano Richard Feynman considerado o “pai da nanotecnologia” ministrou uma palestra com um título inusitado “Há muito espaço lá em baixo” (do inglês, *There's Plenty of Room at the Bottom*).

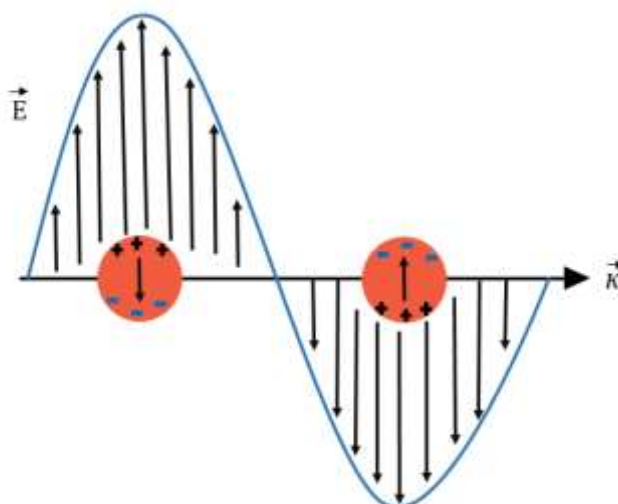


Fascinado com a noção desta escala, ele supôs que todos os livros de história do mundo poderiam ser armazenados em um cubo de 0,2 mm de lado, dizia ainda que seria possível escrever 24 volumes da enciclopédia britânica em uma cabeça de alfinete. Ele previa que quando se reduzisse a escala nanométrica, os materiais se comportariam de maneira diferente, o que poderia ser uma vantagem.<sup>82, 83</sup>

### 2.3.1 Nanopartículas metálicas (MNPs)

Dentre os nanomateriais, a aplicação das nanopartículas metálicas tem se destacado em diversas áreas, isto porque elas apresentam propriedades magnéticas, óticas e elétricas diferenciadas dos materiais em “bulk”.<sup>1, 2, 84, 85</sup> As aplicações óticas, por exemplo têm ganhado uma relevância no âmbito da biomedicina, pois as nanopartículas de ouro coloidal desencadearam o desenvolvimento de agentes teranósticos (nanoestruturas multifuncionais que combinam funções terapêuticas e diagnósticas, bastante utilizadas no diagnóstico precoce e tratamento de câncer, por exemplo um radiofármaco).<sup>84, 86</sup> Outra aplicação bastante disseminada industrialmente é o uso das MNPs como catalisadores, especialmente, devido à sua ampla área superficial por unidade de volume quando comparados ao metal bruto.<sup>10, 86-88</sup>

Devido às pronunciadas propriedades óticas das MNPs, é possível caracterizá-las através da espectroscopia na região do ultravioleta-vísivel (UV/Vis), técnica considerada simples e de fácil acesso. Isto só é possível porque alguns metais nanoparticulados (por exemplo Au, Pt) apresentam uma acentuada absorção na região do visível, chamada de ressonância plasmônica de superfície (SPR). Este fenômeno ocorre quando a partícula metálica é exposta a um campo elétrico homogêneo, onde os elétrons desta partícula são deslocados para o sentido contrário ao campo elétrico. Este deslocamento provoca a indução de um dipolo elétrico na partícula, o qual promove o aparecimento de um campo elétrico restaurador na partícula, com o objetivo de reparar o equilíbrio causado pela distorção das cargas. A força restauradora e a indução do dipolo, quando vinculadas geram a ressonância plasmônica de superfície,<sup>89, 90</sup> como pode ser observado na Figura 17.



**Figura 17** - Origem de um dipolo elétrico induzido e efeito da força restauradora (adaptada da referência<sup>89</sup>).

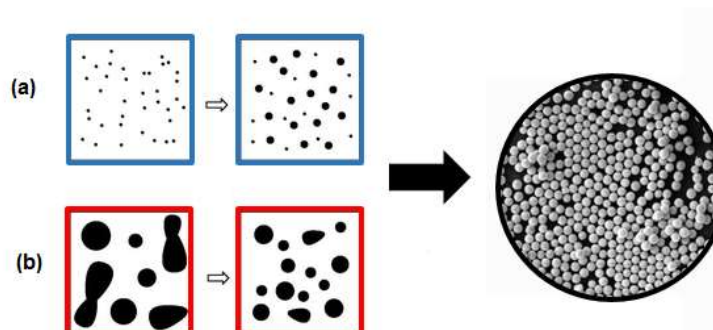
A alteração na morfologia e no tamanho de algumas MNPs, como por exemplo Au e PtNPs, causam mudanças na coloração das dispersões coloidais e nas absorções de UV-Vis. Por exemplo, dispersões coloidais que possuem coloração vermelha intensa apresentam tamanhos de NPs menores que as soluções com tonalidade azul escura. Isto porque, nas dispersões com tonalidades mais escuras ocorre a formação de aglomerados, causando um alargamento da banda referente ao efeito da SPR, a qual deslocada para comprimentos de ondas maiores.<sup>91-93</sup>

### 2.3.1.1 Síntese e estabilização das nanopartículas metálicas

O controle do tamanho das nanopartículas continua sendo um processo crucial, pois é a partir deste controle que se torna possível ter uma aplicação bem sucedida, ou não, no ramo da nanotecnologia.<sup>94</sup> O controle do tamanho, superfície e forma das NPs dependem do êxito do processo de síntese e estabilização das mesmas.

Existem vários métodos de síntese de nanopartículas metálicas, que se dividem em métodos físicos e químicos. O método *top-down* consiste em fragmentar um material macroscópico através de processos físicos, como moagem, para obtenção de pequenos segmentos com tamanhos desejados. Já no método *bottom-up*, o precursor metálico é decomposto em átomos metálicos que serão nucleados e posteriormente crescidos gerando colóides monodispersos, utiliza processos

químicos como, por exemplo, redução química.<sup>95, 96</sup> Ambos os métodos podem ser visualizados na Figura 18.



**Figura 18** - Esquema de ilustração para síntese de NPs (a) *bottom-up* e (b) *top-down*.<sup>95</sup>

A redução química de sais metálicos acompanhada por agentes estabilizantes e redutores, tem sido o método mais utilizado para a síntese de nanopartículas metálicas. Consiste basicamente em reduzir íons metálicos precursores à sua forma elementar, usando agente redutores, como por exemplo citrato de sódio e borohidreto de sódio, para formar um núcleo metálico estável.<sup>97-99</sup>

Segundo Turkevitch e colaboradores,<sup>100</sup> o citrato desempenha o papel de agente redutor e, ao mesmo tempo, desempenha o papel de agente estabilizante ao se adsorver na superfície da MNPs impedindo o fenômeno de aglomeração. Porém, Ojea e colaboradores,<sup>101</sup> afirmam que o método de Turkevitch apesar de ser eficiente, apresenta algumas limitações com relação à qualidade da MNPs obtidas (tamanho, distribuição de tamanho e morfologia), sendo inferior quando comparados a soluções não aquosas. Pensando nisto, os autores decidiram utilizar o método inverso de Turkevitch, onde a solução do precursor ( $\text{HAuCl}_4$ ) é injetada sobre uma solução de citrato de sódio em ebulição. Segundo eles, o citrato é parcialmente oxidado antes da adição do precursor, ocasionando um aumento na taxa de nucleação e crescimento, permitindo a redução da distribuição de tamanhos das AuNPs.

Larn e colaboradores,<sup>86</sup> contestaram esse método de síntese, pois além de ser uma etapa demorada, pode também ocasionar um erro na concentração final do ouro (devido às perdas por evaporação), levando à uma imprecisão nas avaliações catalíticas, dependentes da concentração. Os autores realizaram a síntese à temperatura ambiente e testaram diferentes agentes redutores, como o ácido

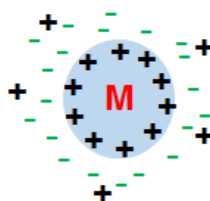
ascórbico e diácidos oxocarbonos cíclicos para a obtenção das AuNPs. Comparando os resultados com o método modificado de Turkevitch (citado acima), eles obtiveram NPs com tamanhos relativamente maiores, porém, ressaltaram ser um método versátil e simples para produzir AuNPs monodispersas em questão de segundos sem a necessidade de aquecimento.

Nesta linha, surgiram inúmeros trabalhos voltados ao desenvolvimento de metodologias rápidas e eficientes na síntese de MNPs, como uso de diferentes agentes redutores e estabilizantes.<sup>102-104</sup> A escolha do agente redutor deve ser criteriosa, pois a capacidade de redução do mesmo irá determinar a cinética de formação das nanopartículas metálicas.<sup>105</sup>

A estabilidade das NPs tornou-se foco de muitos estudos durante estes últimos 20 anos, resultado da crescente demanda do usos das NPs em sistemas catalíticos.<sup>106</sup> Como já mencionado, as MNPs são termodinamicamente instáveis, assim se torna inevitável o uso de um agente estabilizante para impedir a formação de aglomerados.<sup>106, 107 12, 108, 109</sup> A estabilização pode ocorrer de três maneiras distintas: por estabilização eletrostática, estabilização estérica e estabilização eletroestérica.

### *2.3.1.2 Estabilização eletrostática*

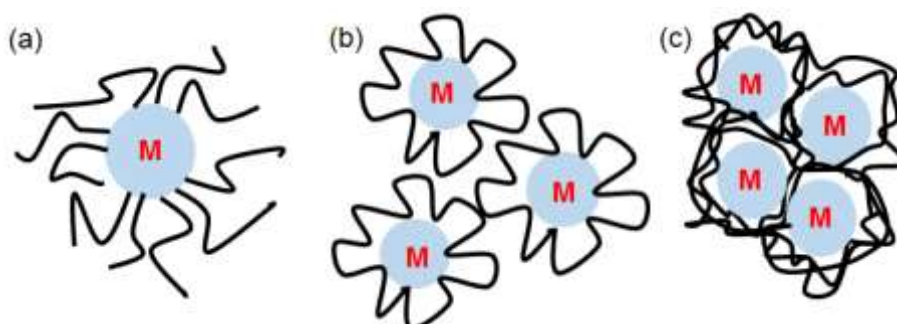
A teoria de Derjugin Landau-Verwey-Overbeek (DLVO) foi desenvolvida na década de 1940 e descreve como os colóides são estabilizados. Esta teoria afirma que os ânions estão adsorvidos à superfície eletrolítica e insaturada do metal para alcançar a repulsão coulombiana entre as partículas. Esta repulsão eletrostática se opõe às atrações de van der Waals que levariam à aglomeração e precipitação das NPs. Portanto, a estabilização do tipo DLVO é geralmente atribuída como estabilização eletrostática. Assim, compostos iônicos como haletos, carboxilatos e fosfatos dissolvidos em solução são necessários para se obter MNPs com estabilização eletrostática.<sup>106, 109, 110</sup> Este tipo de estabilização pode ser visualizado na Figura 19.



**Figura 19** - Representação esquemática de estabilização eletrostática de MNPs (adaptada da referência<sup>109</sup>).

### 2.3.1.3 Estabilização estérica

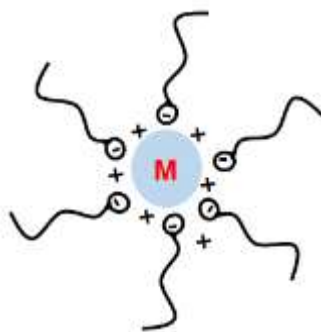
A estabilização estérica é conseguida através do revestimento das nanopartículas metálicas com grupos estericamente volumosos (Figura 20 a), tais como polímeros (Figura 20 b-c), dendrímeros, fosfinas, entre outros. Estas grandes moléculas protetoras fornecem uma barreira estérica que impede o contato das nanopartículas metálicas entre si, <sup>106, 110</sup> como pode ser visualizado na Figura 20.



**Figura 20** - Representação esquemática de estabilização estérica de MNPs (a), e representação de dois tipos de estabilização polimérica (b) estabilização das MNPs com cadeias poliméricas individuais (c) estabilização múltipla de MNPs utilizando uma única cadeia polimérica, (adaptada da referência<sup>109</sup>).

### 2.3.1.4 Estabilização eletroestérica

É a combinação da estabilização estérica e eletrostática para manter as nanopartículas metálicas estáveis. Este tipo de estabilização é normalmente conseguido usando surfactantes iônicos como os polioxoânions e carboxilatos de cadeia longa, que possuem cabeças polares capazes de gerar uma dupla camada elétrica e uma cadeia lateral lipofílica capaz de proporcionar a repulsão estérica,<sup>109</sup> Figura 21.



**Figura 21** - Representação esquemática de estabilização eletrostática de MNPs, (adaptada da referência<sup>109</sup>).

### 2.3.2 Uso de polímeros como estabilizantes de MNPs

Nanopartículas metálicas combinada com polímeros podem produzir uma série de compósitos com propriedades físicas interessantes e apresentar importantes aplicações na área da catálise, por exemplo. Dependendo da técnica de síntese utilizada e das características dos materiais inorgânicos, as propriedades finais dos compósitos podem ser facilmente controladas.<sup>111</sup> O uso de polímeros como agentes estabilizantes, além de prevenir o processo de agregação das MNPs, aumenta a compatibilidade com a outra fase e ainda é possível introduzir funcionalidades adicionais.<sup>112</sup>

A procura do melhor agente estabilizante ou matriz para imobilizar o catalisador continua sendo uma tarefa desafiadora no campo da catálise. A maioria utiliza líquidos iônicos, surfactantes, polímeros lineares e outros polímeros com estruturas mais sofisticadas como dendrímeros e hiper-ramificados.<sup>7, 8, 13, 14</sup>

Recentemente, arquiteturas poliméricas nanoestruturadas como polímeros estrelados, nanogéis núcleo-casca, vêm sendo estudados para serem utilizados como estabilizantes e suporte para imobilização de MNPs para aplicações na área de catálise. As primeiras estruturas relatadas foram compostas de núcleos sólidos de poliestireno (PS), revestido de um polímero reticulado solúvel, capazes de estabilizar as nanopartículas metálicas.<sup>7, 113</sup> A obtenção destes polímeros nanoestruturados bem definidos, como polímeros estrelados, nanogéis de núcleo casca, só foi possível graças aos avanços das técnicas de polimerização controlada, como ARGET ATRP, RAFT.<sup>7, 32</sup> Estas novas arquiteturas poliméricas podem ser projetadas para reagir de

forma específica e exibirem comportamentos responsivos (por exemplo, pH e temperatura), são comumente chamadas de polímeros inteligentes.<sup>7, 114</sup>

Pontes da Costa e colaboradores,<sup>7</sup> sintetizaram nanogéis de núcleo-casca, bem definidos, com um núcleo composto por um polímero reticulado (funcionalizados com grupamentos amino terciários), com a finalidade de estabilizar as nanopartículas de paládio. Segundo os autores, o paládio se coordena ao átomo de nitrogênio presente no núcleo do polímero, ocasionando uma boa estabilidade as nanopartículas. Este catalisador foi testado em reações de acoplamento de Mizoroki-Heck, obtendo rendimentos que variam de 21-99% dependendo do haleto utilizado. Segundo Suntivich e colaboradores,<sup>5</sup> a presença de grupamentos amino na estrutura do polímero, pode servir também para se ligar ao metal ouro, causando a estabilidade das nanopartículas. Assim eles obtêm AuNPs com uma estreita distribuição de tamanho.

Seguindo nesta mesma linha, Fan e colaboradores<sup>8</sup> sintetizaram nanopartículas de paládio suportadas em polianilina reticulada com ligantes volumosos a base de fósforo. Estes catalisadores demonstraram alta eficiência catalítica na reação de acoplamento de Suzuki e puderam ser reutilizados pelo mínimo cinco vezes sem que a ocorrência de desativação evidente.

Gholinejad e colaboradores,<sup>115</sup> propuseram a síntese de novos polímeros contendo átomo de fósforo e ligantes com nitrogênio. O polímero sintetizado foi utilizado como agente estabilizante de nanopartículas de paládio, as quais foram aplicadas na catálise de reações de acoplamento de Suzuki e Sonagahsira. Os autores obtiveram nanopartículas monodispersas e o catalisador nanoparticulado pôde ser recuperado através de filtração e reutilizado por nove vezes consecutivas com uma pequena perda de eficiência (cerca de 10%).

Mane e colaboradores,<sup>116, 117</sup> baseados em seus estudos, afirmam que os polímeros não reticulados apresentam algumas limitações no seu uso em catálise quando comparados a polímeros reticulados, predominantemente hidrofílicos ou hidrofóbicos. De acordo com os autores, a área superficial da partícula pode ser controlada pelo grau de reticulação e pelo tipo de reticulante usado. Em geral, aumentando o grau de reticulação da macromolécula ocorre um aumento no tamanho da área superficial da partícula, pois ocorre uma contração na estrutura da macromolécula reticulada.<sup>17, 118, 119</sup>

## 2.4 ATIVIDADE CATALÍTICA

O interesse nas nanopartículas metálicas nas últimas décadas, tem sido contínuo, pois as mesmas exibem propriedades únicas, como capacidade de acelerar reações que não acontecem em condições normais e excelente seletividade e reciclabilidade.<sup>112, 120, 121</sup> Comparando os nano catalisadores com catalisadores em “bulk”, os primeiros apresentam uma relação superfície/volume mais elevada, devido ao pequeno tamanho das partículas e à grande fração de átomos ativos expostos na superfície, o que pode ocasionar um aumento significativo na atividade catalítica.<sup>9, 10</sup> Essas características fazem com que a eficiência dos nanocatalisadores se sobressaia às dos demais catalisadores tipicamente utilizados.<sup>122, 123</sup> Wunder e colaboradores<sup>87</sup> afirmam que a maioria das reações catalíticas ocorrem na superfície da nanopartículas metálica.

Catalisadores nanoparticulados são classificados como “catalisadores semi-heterogêneos” por estarem na fronteira entre catalisadores homogêneos e heterogêneos.<sup>14</sup> Estes catalisadores combinam vantagens de ambos mecanismos de catálise, contornando muitas das suas desvantagens individuais. Por exemplo, baixo poder de reciclagem e contaminação dos produtos pelo catalisador, são consideradas desvantagens do catalisador homogêneo, as quais podem ser supridas pelos catalisadores heterogêneos.<sup>124</sup>

Pérez-Lorenzo e colaboradores,<sup>125</sup> salientam que um grande número de trabalhos e artigos de revisão foram publicados em relação à natureza homogênea e heterogênea em relação às reações de formação de ligação C-C catalisadas por PdNPs. Segundo eles, existe uma variação muito grande nas condições de reação de um trabalho para outro, como por exemplo, a natureza das PdNPs e seus agentes estabilizantes, impossibilitando uma comparação direta de resultados. Para estes autores, os mecanismos são complementares e dependem do grau de imobilização das PdNPs.

Para Pontes da Costa e colaboradores,<sup>7</sup> a ambiguidade entre catalisador heterogêneo e homogêneo também é algo a ser discutido. Os autores utilizaram um nanogel de núcleo-casca como estabilizante das PdNPs, o qual foi utilizado como catalisador na reação de acoplamento de Suzuki. Neste estudo também foram realizados testes de reciclagem, onde perceberam que havia uma perda de Pd durante a ciclo catalítico. Segundo eles, é importantíssimo determinar em qual estágio da



reação ocorre o processo de lixiviação do Pd do nanogel@PdNPs para a solução orgânica, para se entender o mecanismo da reação. Após um estudo aprofundado, os autores puderam comprovar que a lixiviação do paládio para fora do nanogel, ocorreu no estágio inicial da reação, e que estas espécies solúveis de paládio são responsáveis pela maior parte da atividade catalítica, indicando que a catálise procede de forma “quase homogênea.” Apesar disso, inúmeros autores relatam o uso das PdNPs com diferentes estabilizantes, como catalisadores heterogêneos.<sup>8, 10, 114, 126</sup>

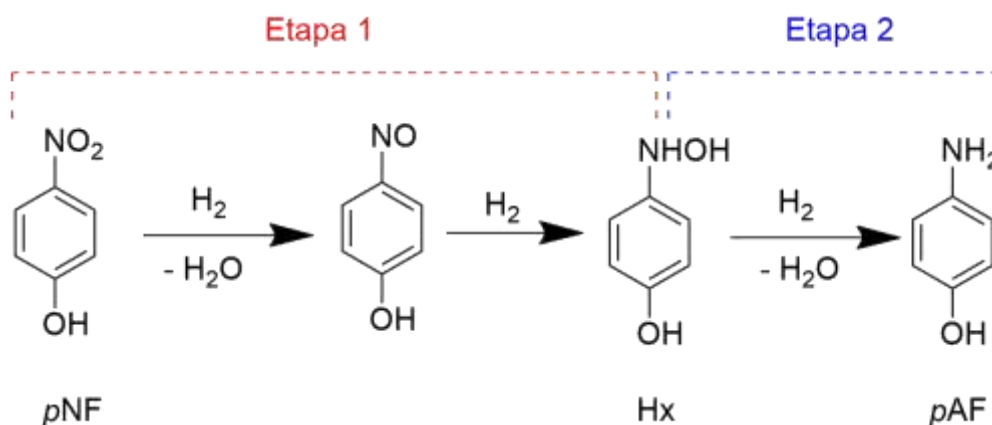
Dentre as inúmeras aplicações das nanopartículas metálicas estabilizadas por polímeros funcionais, pode-se citar a redução catalítica de compostos orgânicos como, por exemplo, a redução do *p*-nitrofenol a *p*-aminofenol. Além disso, também podem ser utilizadas para catalisar reações de formação de ligações C-C, como por exemplo, acoplamento de Suzuki e Heck.

#### 2.4.1 Redução do *p*-nitrofenol (*p*NF)

A redução do *p*-nitrofenol (*p*NF) a *p*-aminofenol (*p*AF) tem sido usada como reação modelo no estudo da atividade catalítica de diversas nanopartículas metálicas, principalmente porque a evolução da reação pode ser acompanhada facilmente por UV-Vís<sup>127-130</sup>

O *p*NF é considerado um dos poluentes mais comuns encontrados nos resíduos de águas industriais, e o mesmo é considerado nocivo para seres humanos e animais. Em contraste, o seu produto reduzido, o *p*AF, que é tido como um produto intermediário utilizado na fabricação de produtos farmacêuticos, como o paracetamol, aditivos do petróleo entre outros.<sup>130, 131</sup> Para este fim, a redução catalítica do *p*NF a *p*AF tem sido amplamente investigada nos últimos anos e a maioria destes estudos estão focados na atividade de nanopartículas metálicas de metais nobres, como Au, Pd, Ag e Pt.<sup>130</sup>

Segundo Gu e colaboradores<sup>121</sup> no mecanismo de redução do *p*NF a *p*AF ocorre a formação de dois intermediários, Figura 22. Na etapa 1, o *p*NF é reduzido a nitrosofenol, o qual é rapidamente convertido a 4-hidroxilaminofenol (Hx), considerado o intermediário estável. Na etapa 2, ocorre a redução do 4-hidroxilaminofenol a 4-*p*-aminofenol, etapa determinante da constante de velocidade.

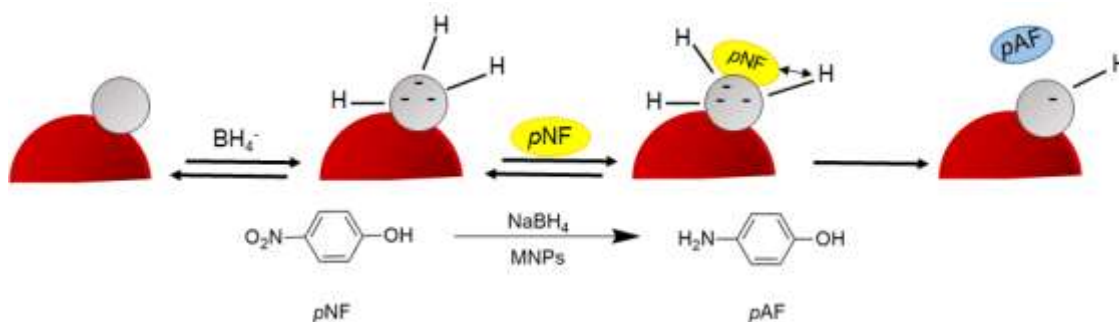


**Figura 22** – Esquema da reação proposto para a redução do *pNF* utilizando MNPs como catalisador.

Diversos autores demonstram que a reação de redução do *pNF* não ocorre sem o uso das MNPs. Concomitante ao uso do catalisador, o borohidreto de sódio (agente redutor) é uma via alternativa para os processos de redução convencionais.<sup>87, 121, 132</sup>

Wunder e colaboradores,<sup>133</sup> demonstram que a reação é totalmente dependente da superfície das MNPs, assim, o processo de interação dos reagentes com a superfície das nanopartículas metálicas pode ser expresso pela isoterma de adsorção de Langmuir. Este mecanismo pode ser visualizado na Figura 23. Como pode ser observado, a redução catalítica ocorre na superfície das MNPs. As nanopartículas reagem com o  $\text{NaBH}_4$  para formar o hidreto ( $\text{BH}_4^-$ ) e, simultaneamente, o *pNF* adsorve-se na superfície do metal. Nesse processo tem-se um tempo de indução ( $t_0$ ), momento em que não ocorre redução e, em seguida, a reação torna-se estacionária e segue uma lei de velocidade de primeira ordem. A difusão dos reagentes, bem como o equilíbrio de adsorção/dessorção de ambos os reagentes à superfície da nanopartículas ocorre rapidamente.

A redução do *pNF* adsorvido e a formação do *pAF* é o passo determinante da velocidade da reação. Após, ocorre a dessorção do *pAF* deixando a superfície das MNPs livre, permitindo que o ciclo catalítico seja reiniciado novamente.<sup>87, 132</sup>

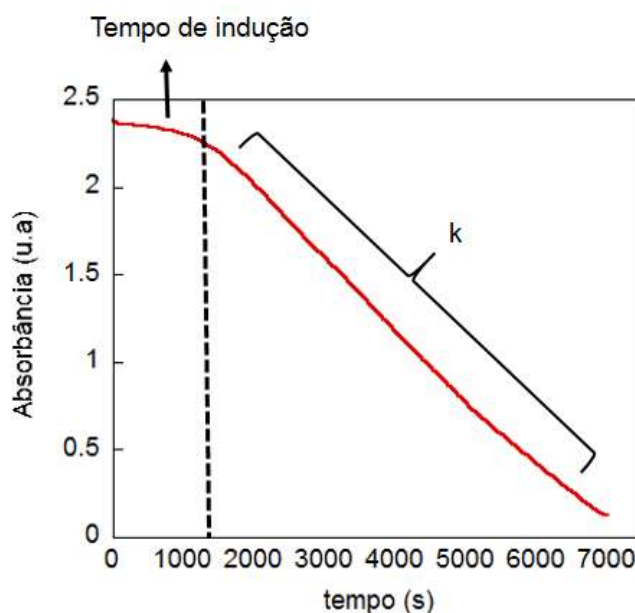


**Figura 23** - Modelo de Langmuir-Hinshelwood para a reação de redução do *pNF* para *pAF* (adapt. referência<sup>133</sup>). As nanopartículas metálicas são representadas pelas esferas de cor cinza, as quais se encontram ancoradas num substrato representado na cor vermelha.

#### 2.4.2 Tempo de indução ( $t_0$ )

A reação de redução do *pNF* só começa a ocorrer após o tempo de indução, que pode levar de segundos a minutos, subsequente a reação torna-se estacionária, sendo possível a determinação da constante de velocidade ( $k$ ),<sup>87, 134</sup> como pode ser observado na Figura 24.

Até o presente momento, as causas e o mecanismo exato envolvido no tempo de indução continuam sendo tema de discussão entre diversos autores.<sup>17, 87, 133-136</sup> Segundo estudos realizados por Signori e colaboradores,<sup>12</sup> este período de indução é geralmente dependente da concentração de  $\text{NaBH}_4$ , do catalisador e do agente estabilizante e pode ser atribuído a diversos fatores: (i) reestruturação da superfície das nanopartículas induzida pela ligação do *pNF*, (ii) uma reação com  $\text{NaBH}_4$ , como a transferência de uma espécie de hidrogênio superficial para as nanopartículas metálicas, (iii) processo de difusão controlada de adsorção do substrato na superfície das nanopartículas.



**Figura 24** - Variação da absorbância registrada em 400 nm em função do tempo durante a reação de redução do *pNF* a 25 °C na presença do sistema PPOEGMA<sub>67</sub>@AuNPs em água.

É fundamental salientar que o tempo de indução e a constante de velocidade, são características que variam de acordo com o sistema utilizado como catalisador, isto é, dependem das características do polímero usado como agente estabilizante.

### 2.4.3 Constante de velocidade (*k*)

Perante às condições de micro-heterogeneidade dos sistemas, a constante cinética é proporcional à área total das nanopartículas metálicas.<sup>12, 87, 137, 138</sup>

Como se utiliza um excesso de agente redutor em relação ao *pNF*, as taxas de redução são consideradas independentes da concentração do NaBH<sub>4</sub>, isto é, a partir de uma determinada concentração de NaBH<sub>4</sub>, o *k* torna-se constante. Desta forma, a taxa de redução do *pNF* foi considerada como sendo de pseudo primeira ordem, podendo ser descrita pela Equação 1. Assumiu-se que a constante de velocidade, *k* é proporcional à área superficial total das nanopartículas metálicas, *S*, reforçando que a catálise ocorre na superfície das mesmas.<sup>12, 17, 128, 138, 139</sup>

$$-\frac{d[pNF]}{dt} = k.S.[pNF] \quad (1)$$

Onde  $k$  é a constante de velocidade normalizada em  $S$ , este é a área superficial das NPs normalizada para o volume unitário do sistema de reação. A equação da velocidade desta reação pode ser expressada pela Equação 2.

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A] \quad (2)$$

Assim, podemos rescrever a equação segundo a lei integrada de velocidade, Equação 3.

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = -k \int_0^t dt \quad (3)$$

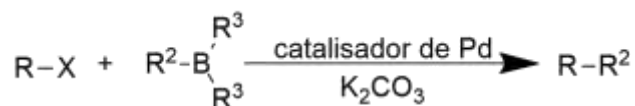
Deste modo a constante de velocidade,  $k$ , é determinada pelo coeficiente angular da curva  $\ln(A_t/A_0) = -kt$ , onde  $A_t$  e  $A_0$  são absorvâncias que correspondem às concentrações no instante  $t$  e inicial, respectivamente.

#### 2.4.4 Acoplamento de Suzuki

Reações de acoplamento catalisadas por paládio são as rotas sintéticas mais versáteis empregadas na química orgânica para a formação de ligações carbono-carbono.<sup>6-8, 125</sup> Estas reações ganharam mais destaque em 2010, quando Richard F. Heck, Ei-ich, Negishi e Akira Suzuki conquistaram o prêmio Nobel de Química pela descoberta e estudo das reações mencionadas anteriormente, as quais levam seus nomes, respectivamente.<sup>9, 140</sup>

Materiais de alta tecnologia, intermediários farmacêuticos, agroquímicos e produção de polímeros são algumas das várias aplicações obtidas pelos acoplamentos citados acima. Este uso generalizado deve-se principalmente às condições moderadas associadas a essas reações, aliado com a tolerância a uma grande variedade de grupos funcionais.<sup>114, 125</sup>

A reação de acoplamento de Suzuki é considerada uma das rotas sintéticas confiáveis para obtenção de estruturas biaril, tendo como precursores haleto de arila ou vinila reagindo com um ácido aril ou vinil borônico associados com catalisador de paládio e uma base, Figura 25.<sup>6, 13, 17, 114, 115, 119, 141</sup>



R, R<sup>2</sup> - aril ou vinil

R<sup>3</sup> - OH, alquil, Oalquil

**Figura 25** - Esquema geral da reação de acoplamento de Suzuki.

Dell Anna e colaboradores,<sup>142</sup> testaram diferentes tipos de base (NaOH, CH<sub>3</sub>COOK, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) utilizando 2 mmol das mesmas para obter um rendimento quantitativo do produto a 100 °C. Segundo os autores, todas bases testadas apresentaram rendimentos entre 97-98%, apenas por questões econômicas e ambientais o carbonato de potássio passou a ser utilizado como base para os testes subsequentes.

Devido a demanda de metodologias mais “verdes”, ocorreu um progresso na confecção de catalisadores homogêneos a base de paládio, porém os mesmos continuam apresentando algumas limitações quanto a separação, custo e reutilização do catalisador, podendo ser considerado uma contaminação no produto final em sistemas de catálise homogênea. Na tentativa de sanar esses problemas as atenções são voltadas para novos catalisadores heterogêneos de paládio, com por exemplo as nanopartículas de paládio (PdNPs), bastante utilizadas para a formação de ligações carbono-carbono.<sup>6, 8, 13, 140</sup>

Outro problema relatado na literatura é o meio em que os reações catalisadas por Pd são realizadas, na maioria dos casos, em meio orgânico. Na tentativa de tornar as reações menos agressivas ao meio ambiente é necessário que estas possam ser realizadas em meio aquoso,<sup>143</sup> o que pode ser remediado utilizando PdNPs estabilizadas com polímeros solúveis ou parcialmente solúveis em água.

As PdNPs, são consideradas catalisadores eficientes para a reações Suzuki-Miyaura, e atraíram atenções consideráveis nas últimas décadas, devido às suas propriedades únicas, como alta eficiência catalítica, reciclabilidade e uso de baixo teor de paládio.<sup>7, 14</sup>

A alta eficiência catalítica está diretamente ligada às suas propriedades eletrônicas e à subcoordenação dos átomos na superfície que são sensíveis ao tamanho e forma de partículas, e à distância entre partículas e mecanismos de interação. No entanto, as nanopartículas metálicas são espontaneamente instáveis,

devido à sua elevada energia de superfície, em relação à aglomeração das mesmas, logo é necessário utilizar um agente estabilizante para impedir este fenômeno.<sup>9, 14, 144,</sup>

145





### 3.1 REAGENTES E SOLVENTES

#### 3.1.1 Materiais utilizados na síntese dos polímeros

O monômero metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter (POEGMA), o monômero metacrilato de 2-(dietilamino)etil (DEA, 99%), e os agentes reticulantes dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA, 98%) e divinilbenzeno (DVB,80%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich®, necessitando ser passados por coluna cromatográfica de alumina neutra (Tipo WN-6, atividade grade Super I) para remoção dos inibidores, como a hidroquinona.

O iniciador etil  $\alpha$ -bromoisobutirato (EBiB, 98%), ligante tris(2-piridilmetil)amina (TPMA, 98%), polímero poli(óxido de etileno) (PEO<sub>5000</sub>), catalisador brometo de cobre(II) (CuBr<sub>2</sub>, 99%), agente redutor 2-etilhexanoato de estanho (II) (Sn(EH)<sub>2</sub>, 92.5-100%), ácido ascórbico (AA, 99%) e os solventes usados foram obtidos da Sigma-Aldrich® e foram usados sem tratamento prévio.

#### 3.1.2 Materiais utilizados na síntese das nanopartículas metálicas

Parte dos reagentes usados para a confecção da segunda parte do trabalho foram adquiridos da Vetec®, tais como o NaBH<sub>4</sub>, HCl, NaOH, pNF, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Os demais foram obtidos da Sigma-Aldrich®, Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> e HAuCl<sub>4</sub>. 3H<sub>2</sub>O, Pd(O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-Iodoanisol e sílica gel Davisil®, todos foram usados sem tratamento prévio.

O ácido borônico,<sup>146</sup> um dos reagentes usados na reação de acoplamento de Suzuki, foi sintetizado no laboratório LabSelen NanoBio, situado na UFSM. Como solvente utilizou-se água tipo I (ultra pura) Milli-Q®, para síntese das NPs, e etanol para as reações de acoplamento de Suzuki.

### 3.2 MÉTODOS

#### 3.2.1 Ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) foram registrados nos instrumentos Bruker DPX 200 MHz e Avance III HD 400 MHz, pertencentes ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, e utilizando como solvente deuterado clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) e dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

### 3.2.2 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

As análises de cromatografia de permeação em gel dos polímeros e copolímeros foram realizadas em um equipamento Shimadzu equipado com um controlador SCK-10A, bomba LC-10AD, equipado com detectores de índice de refração RID-10A e UV-vis SPD-20A. O sistema de colunas foi constituído de uma pré-coluna de guarda TSKgel HXL e uma coluna TSKgel G3000H<sub>XL</sub>, dispostas em um forno CTO-20A com temperatura controlada em 40°C. O eluente utilizado em todos os casos foi tetrahydrofurano (THF) com fluxo de 1 mL/min. As massas molares foram calculados com base em padrões de poliestirenos. As amostras, dissolvidas em THF, com concentração da ordem de 1,0 - 5,0 mg/mL foram previamente filtradas em membranas de nylon com poros de 0,45  $\mu\text{m}$ . Equipamento pertencente a Universidade Federal de Santa Maria.

### 3.2.3 Espalhamento de luz dinâmico (DLS)

Medidas de DLS (do inglês, *Dynamic Light Scattering*) foram realizadas em equipamento Brookhaven, sistema de espalhamento de luz constituído por um laser He-Ne de 75 mW de operação linear polarizada, fonte de laser no comprimento de onda ( $\lambda$ ) de 632,8 nm, um goniômetro de laser BI-200SM e BI-APD detector de fotodiodo de avalanche.

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

O ângulo de espalhamento foi de  $90^\circ$ . 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,  $D_H = 2R_H$ ) foi calculado a partir da relação de Stokes-Einstein (Equação 4) e a polidispersidade foi estimada a partir das análises cumulativas.

$$R_H = \frac{kT}{6\Pi\eta D_0} \quad (4)$$

Onde,  $D_0$  é o coeficiente de difusão das partículas,  $k$  é a constante de Boltzmann,  $T$  temperatura da amostra,  $\eta$  viscosidade do meio. Equipamento pertencente a Universidade Federal de Santa Maria.

#### **3.2.4 Análise elementar (CNH)**

As análises elementares foram determinadas em aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

#### **3.2.5 Análise térmica (TGA)**

Foram realizadas em um TGA Q5000 (TA Instruments Inc., USA). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min). O equipamento é calibrado com CaC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (99,9%), a massa de amostra pesada é de aproximadamente 10 mg. Os dados foram tratados utilizando o Software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Instruments Inc., USA). Equipamento pertencente a Universidade Federal de Santa Maria.

#### **3.2.6 Espectroscopia no ultravioleta e visível (UV-Vís)**

Os espectros foram registrados usando um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600. Para as medições, 3,0 mL de solução foram colocados em uma célula de quartzo, com caminho ótico de 10 milímetros, com controle de temperatura em 25°C, sob agitação. Todos os espectros foram registrados no intervalo de comprimento de onda de 200-800 nm, a uma taxa de varredura de 600 nm/min (0,1 s integração por 1,0 nm).

#### **3.2.7 Microscopia de transmissão eletrônica (TEM)**

A morfologia, tamanho e distribuição do tamanho das nanopartículas metálicas foram investigados em um microscópio eletrônico de transmissão Carl Zeiss Libra 120 Plus, equipado com um filtro OMEGA em coluna, usando uma fonte de tungstênio

operando com uma tensão de aceleração de 80 kV. As amostras foram preparadas depositando uma gota de solução de nanopartículas (0,1 mg/mL) em uma grade de cobre recoberta com carbono. Deixou-se a gota depositada na grade por 1 min e secou-se suavemente com um papel filtro. O tamanho médio das nanopartículas foram obtidos a partir de uma amostra de pelo menos 300 nanopartículas, usando o software Image J<sup>®</sup>. Equipamento pertencente a Universidade Estadual de Campinas.

### 3.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL DE SÍNTESE DOS POLÍMEROS

#### 3.3.1 Polimerização do metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter- (PPOEGMA)<sub>x</sub> (2)

A polimerização do POEGMA<sub>500</sub> foi realizada através da técnica ARGET ATRP, segundo Mueller e colaboradores<sup>55</sup>. Em um tubo Schlenk de 50 mL, previamente purgado com N<sub>2</sub>, foi adicionado o POEGMA<sub>500</sub>, livre de inibidor, (3,24g, 10,80 mmol), seguido da adição do catalisador, CuBr<sub>2</sub> (0,34 mg, 0,0015mmol), ligante TPMA (2,60mg, 0,0090 mmol) e o agente redutor Sn(EH)<sub>2</sub> (6,3 mg, 0,015 mmol), o iniciador EBiB (30mg, 0,154 mmol) foi adicionado e a mistura foi submetida à purga de N<sub>2</sub> por 30 minutos. Finalmente, o sistema foi vedado e imerso em um banho de óleo a 90 °C.

Alíquotas foram coletadas periodicamente sob fluxo de nitrogênio para avaliar a conversão, massa molar e dispersidade. Após 12 horas, a polimerização foi interrompida por abaixamento da temperatura, em banho de gelo, seguido da abertura do frasco para entrada de ar atmosférico. O produto final foi precipitado em éter etílico à baixa temperatura e o solvente residual foi removido sob vácuo. Na Figura 26 está representado o procedimento de síntese do PPOEGMA (2), bem como seu aspecto físico.

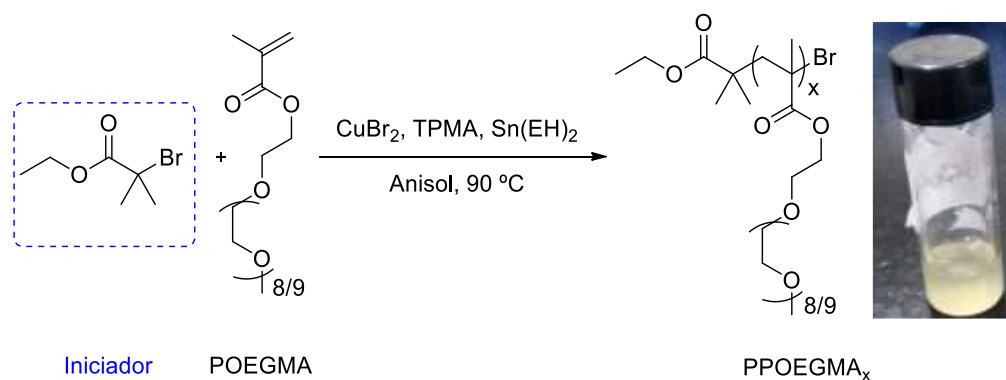


Figura 26 - Esquema de síntese do homopolímero PPOEGMA<sub>x</sub>.

### 3.3.2 Polimerização do metacrilato de 2-(dietilamino)etil - (PDEA)<sub>x</sub> (5)

A polimerização do DEA foi realizada por ARGET ATRP, segundo a metodologia proposta por Dong e colaboradores.<sup>45</sup> Em um tubo Schlenk de 50 mL, previamente purgado, foi adicionado o DEA, livre de inibidor, (4,61g, 24,88 mmol), seguido da adição do catalisador, CuBr<sub>2</sub> (0,79 mg, 0,0036mmol), ligante TPMA (6,19 mg, 0,0213 mmol) e o agente redutor Sn(EH)<sub>2</sub> (14,40 mg, 0,035 mmol). Por fim, foi adicionado o iniciador EBiB (69,34mg, 0,355 mmol).

Alíquotas foram coletadas periodicamente sob fluxo de nitrogênio para avaliar a conversão, massa molar e dispersidade. Após 5 horas a polimerização foi interrompida por abaixamento da temperatura, em banho de gelo, seguido da abertura do frasco para entrada de ar atmosférico. O produto final foi precipitado em hexano à baixa temperatura e o solvente residual foi removido sob vácuo. Na Figura 27 está representado o procedimento de síntese PDEA<sub>x</sub> (5).

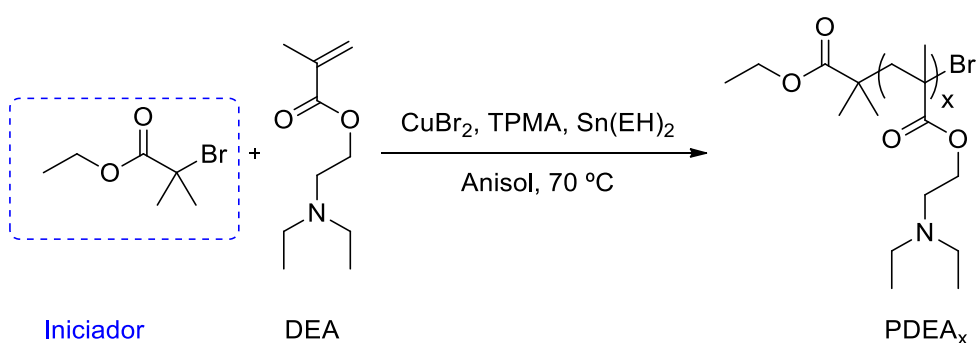


Figura 27 - Esquema de síntese do homopolímero PDEA<sub>x</sub>

### 3.3.3 Poli[metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter]<sub>n</sub>-(metacrilato de (etilenoglicol)metil éter)-co-(dimetacrilato de (etilenoglicol)) - (PPOEGMA)<sub>x</sub>-b-P(POEGMA-co-EGDMA)<sub>y</sub> (4)

Foi realizada uma polimerização *one-pot two-step* utilizando a metodologia *arm-first*, por ARGET ATRP. Primeiramente, foi realizada a etapa de polimerização do POEGMA, conforme descrito no item 3.3.1.

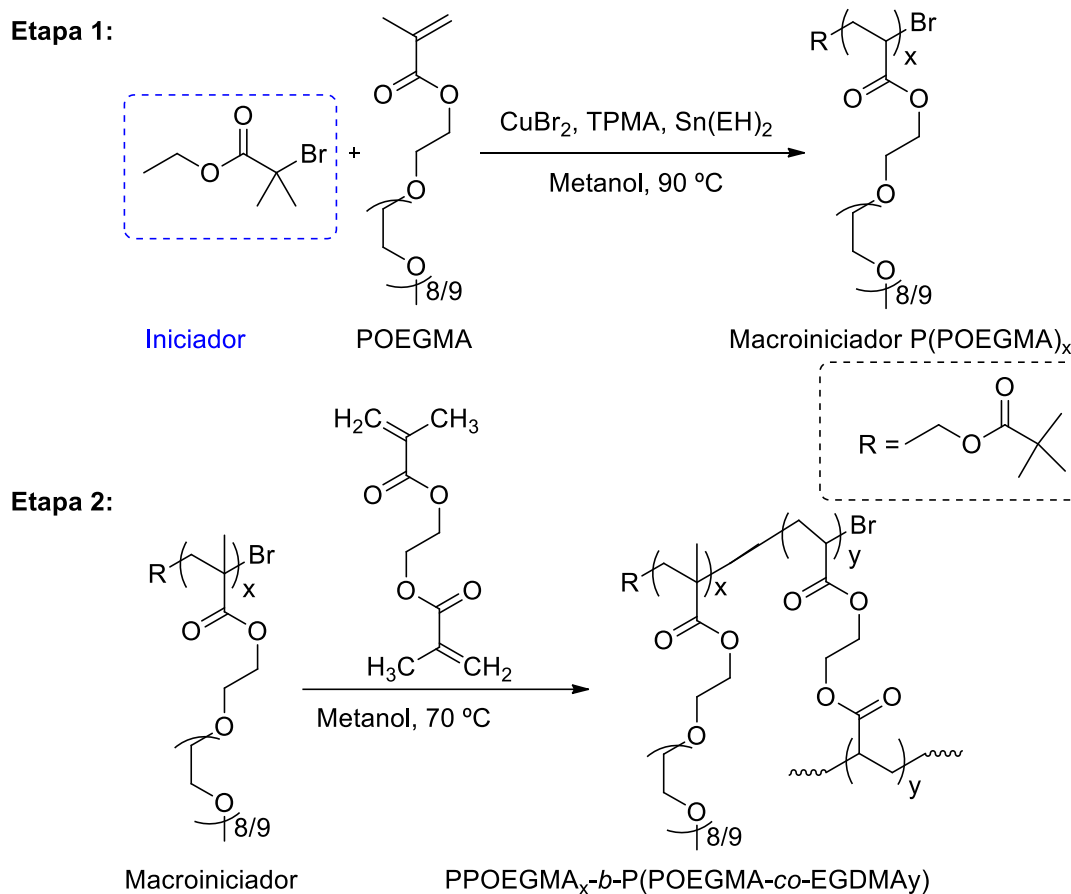
Em um balão de 25 mL adicionou-se o agente reticulante EGDMA (89 mg, 0,450 mmol) previamente colunado, juntamente com metanol (1,5 mL). A solução contida no

tubo foi submetida à purga por 30 min. Após completar 12 h de polimerização do PPOEGMA, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionada a solução EGDMA em metanol ao sistema.

Em seguida, o sistema foi fechado e mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a 70 °C, por 17 h, neste caso. Alíquotas foram coletadas periodicamente sob fluxo de nitrogênio para avaliar a conversão, massa molar e dispersidade.

A polimerização foi interrompida por resfriamento em banho de gelo e abertura do frasco ao ar. O produto obtido apresentou alta viscosidade e uma leve tonalidade esverdeada. A purificação foi realizada com precipitação em hexano à baixa temperatura. A amostra foi seca sob alto vácuo por no mínimo 48h. Na Figura 28 está representado o procedimento de síntese do (PPOEGMA)*n*-b-poli(POEGMA-co-EGDMA) (**4**). A primeira etapa consiste na síntese do macroiniciador, enquanto que na segunda etapa ocorre a formação do polímero estrelado.

O mesmo procedimento foi realizado utilizando o divinilbenzeno (DVB) como reticulante (**3**).



**Figura 28** - Esquema de síntese do polímero estrelado (P(POEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-co-EGDMA)

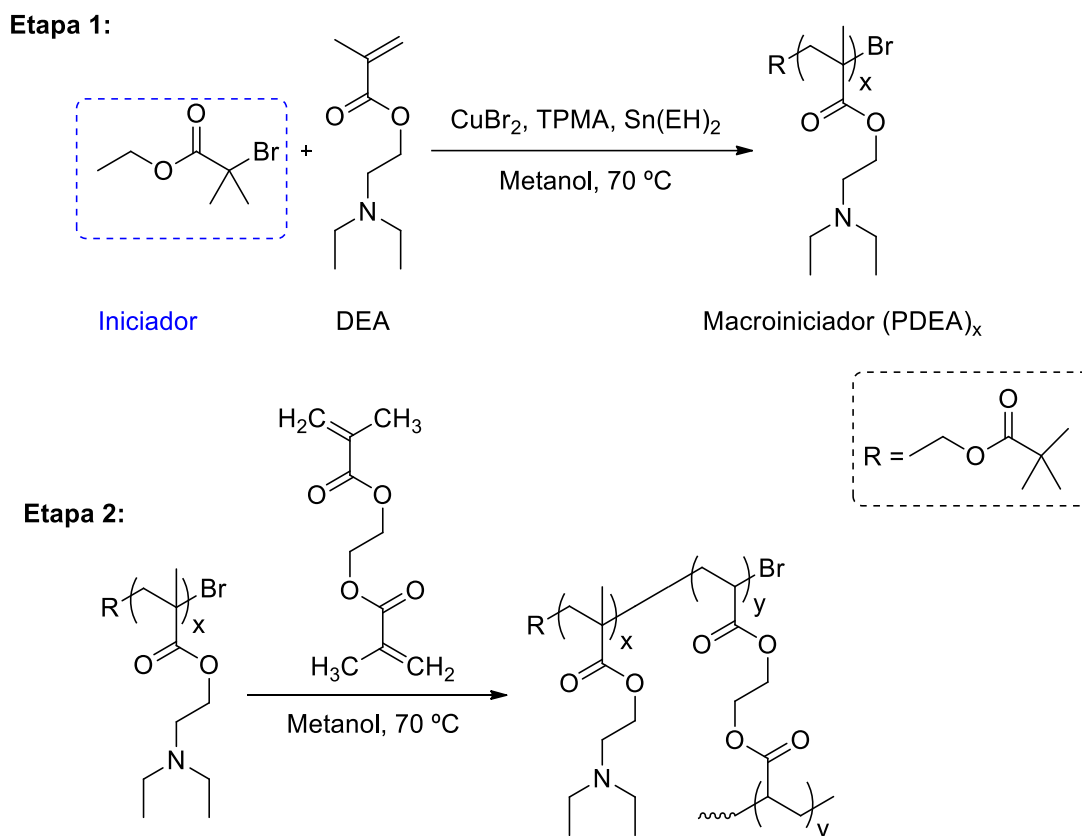
### 3.3.4 Poli[metacrilato de 2-(dietilamino)etil]<sub>n</sub>-(metacrilato de 2-(dietilamino)etil)-co-(dimetacrilato de (etilenoglicol)) - (PDEA)<sub>x</sub>-*b*-P(DEA-co-EGDMA)<sub>y</sub> (7)

Foi realizada conforme o item 3.3.3, onde primeiramente foi realizada a etapa de polimerização do DEA, descrito no item 3.3.2.

Em um balão de 25 mL, foi adicionado o EGDMA colunado (0,211 mg, 1,066 mmol) juntamente com metanol (1,5 mL). A solução contida no tubo foi submetida a purga de N<sub>2</sub> por 30 min. Após completar 5 h de polimerização do DEA, sob fluxo de nitrogênio, adicionou-se a solução de metanol e EGDMA. Na sequência, o sistema foi fechado e mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a 70 °C, por 16 h. Alíquotas foram coletadas periodicamente sob fluxo de nitrogênio para avaliar a conversão, massa molar e dispersidade.

O tubo Schlenk foi aberto para entrada de ar atmosférico e resfriado em banho de gelo, para parar a reação. O produto apresentou um aspecto viscoso e uma tonalidade marrom avermelhada. A purificação foi realizada com precipitação em

hexano à baixa temperatura. A amostra foi seca sob alto vácuo por no mínimo 48h. Na Figura 29 está representado o procedimento de síntese do polímero estrelado  $(PDEA)_x-b-P(DEA-co-EGDMA)_y$  (7). O mesmo procedimento foi realizado utilizando o DVB como reticulante (6).



**Figura 29** - Esquema de síntese do  $(PDEA)_x-b-P(DEA-co-EGDMA)_y$

### 3.3.5 Poli[metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter]n-(metacrilato de (etilenoglicol)metil éter)-co-(dimetacrilato de (etilenoglicol))-co-(metacrilato de 2-(dietiamino)etil) - $(PPOEGMA)_x-b-P(POEGMA-co-EGDMA-co-DEA)$ (9)

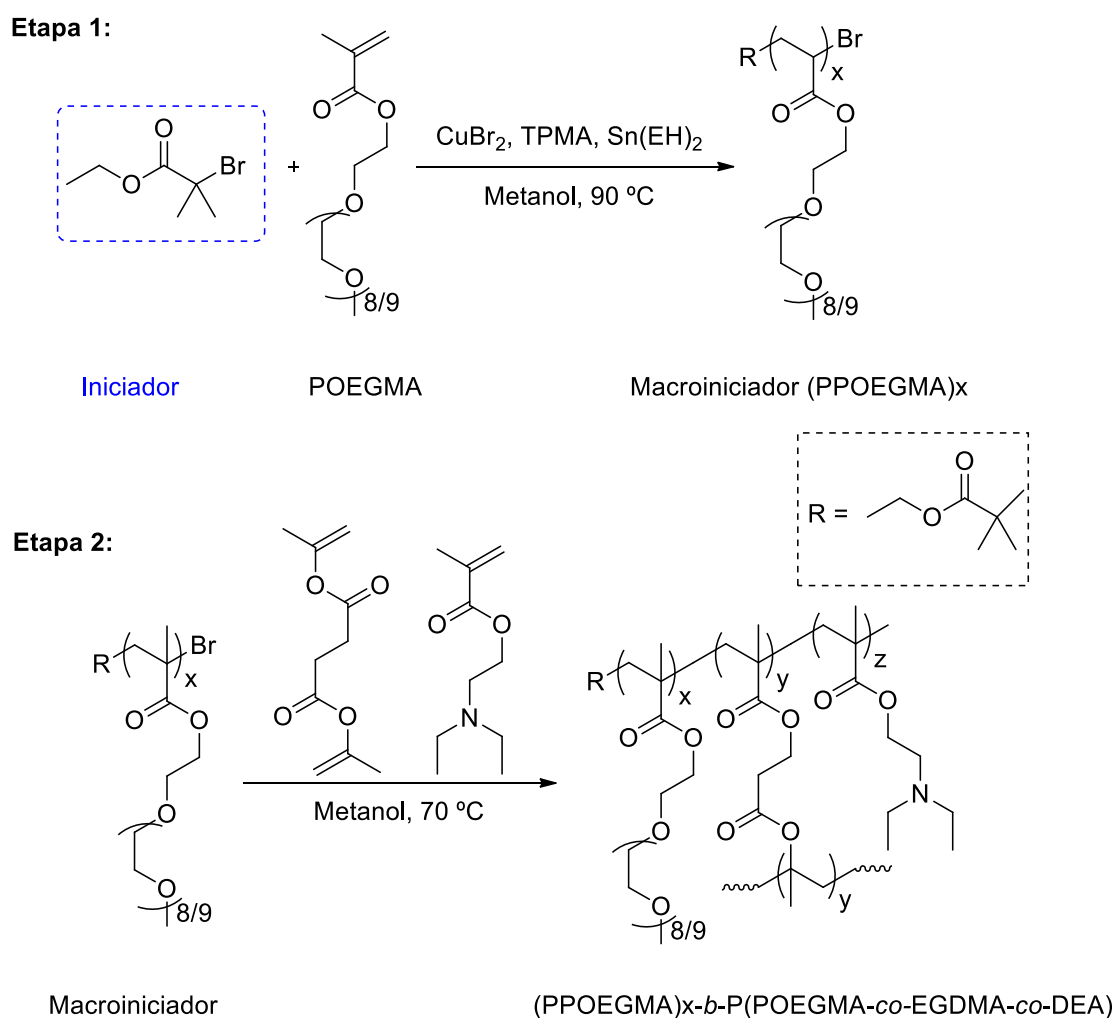
A síntese deste nanogel foi realizada utilizando o método *one-pot two steps*, pela metodologia *arm-first*, por ARGET ATRP.

Em um tubo Schlenk previamente purgado, adicionou-se o POEGMA<sub>300</sub> (3,15 g, 10,5 mmol), metanol (2 mL), CuBr<sub>2</sub> (0,34 mg, 0,0015 mmol), TPMA (2,60 mg, 0,0090 mmol), Sn(EH)<sub>2</sub> (12,2 mg, 0,03 mmol) e o EBiB (29,3 mg, 0,15 mmol), usou-se também um padrão interno DMF (300 µL). O tubo foi purgado em torno de 30 min e, em seguida, tampado e colocado a 90°C por 12h, sobre fluxo de nitrogênio. Em



determinados intervalos de tempo, foram retiradas alíquotas para calcular as conversões por RMN  $^1\text{H}$ , massas molares ( $M_n$ ) por GPC. Com a conversão do POEGMA em torno de 90%, adicionou-se o EGDMA (89 mg, 0,450 mmol), DEA (1,38 g, 7,5 mmol) e MeOH (1,5 mL) desgaseificados e, novamente, o tubo foi colocado sob temperatura de 70 °C por 2h. O final da reação foi indicado pelo aspecto gelatinoso e a coloração levemente amarelada.

A reação foi resfriada e dissolvida em THF, para facilitar a precipitação. O produto foi precipitado em éter etílico a frio, e seco sob alto vácuo por aproximadamente 48h. Na Figura 30 está representado o esquema de síntese do nanogel,  $(\text{PPOEGMA})_x\text{-}b\text{-}P(\text{POEGMA}\text{-}co\text{-}EGDMA\text{-}co\text{-}DEA)$  (**9**).



**Figura 30** - Esquema de síntese do nanogel  $(\text{PPOEGMA})_x\text{-}b\text{-}P(\text{POEGMA}\text{-}co\text{-}EGDMA_y\text{-}co\text{-}DEA_z)$

O mesmo procedimento foi realizado utilizando o divinilbenzeno como reticulante para a síntese do nanogel  $(PPOEGMA)_x-b-P(POEGMA-co-DVB)_y-co-DEA_z$  (8).

### 3.3.6 Cálculos de conversão

Massas molares teóricas ( $M_n$  (teo)) e o grau de polimerização ( $D_p$  (teo)) foram calculadas a partir da conversão de monômeros, determinados por análises de RMN  $^1H$  das alíquotas das reações. A conversão do monômero metacrilato, no primeiro passo foi obtida a partir das proporções das áreas das integrais entre os hidrogênios vinílicos do monômero restante e dos hidrogênios  $C(O)OCH_2R$  do monômero que não reagiram e do polímero formado, conforme descrito na Equação 5.

$$\text{Conv. (DEA)} = \frac{A(4,1 \text{ ppm}) - 2xA(6,1 \text{ ppm})}{A(4,1 \text{ ppm})} \times 100 \quad (5)$$

A adição do agente reticulante (DVB) marca o início da segunda etapa da reação, o cálculo da conversão foi obtida da mesma forma anterior, comparando as proporções das área da integral entre hidrogênios vinílicos do monômero DVB residual e os hidrogênios vinílicos do primeiro monômero ainda restante, levando em consideração o resultado de conversão obtido na primeira etapa, conforme descrito na Equação 6.

$$\text{Conv. (DVB)} = \left\{ 1 - \left[ \frac{A(5,25 \text{ ppm})}{2} \times A(6,1 \text{ ppm}) \times \left( DP_{DEA} - \frac{\text{conv. (DEA)}}{100} \times DP_{DEA} \right) \right] \right\} \times 100 \quad (6)$$

A conversão do outro monômero foi calculada considerando um deslocamento químico característico do macro iniciador. No caso se o PDEA for o macro iniciador, padroniza-se o valor da área da integral com deslocamento químico 2,70 ppm, referente ao  $-N(CH_2CH_3)_2$ , em função da conversão inicial. Integra-se a área do pico com deslocamento químico 4,09 ppm que é referente aos hidrogênios de ambos metacrilatos  $C(O)OCH_2R$ . A partir deste valor, subtrai-se o número de hidrogênios

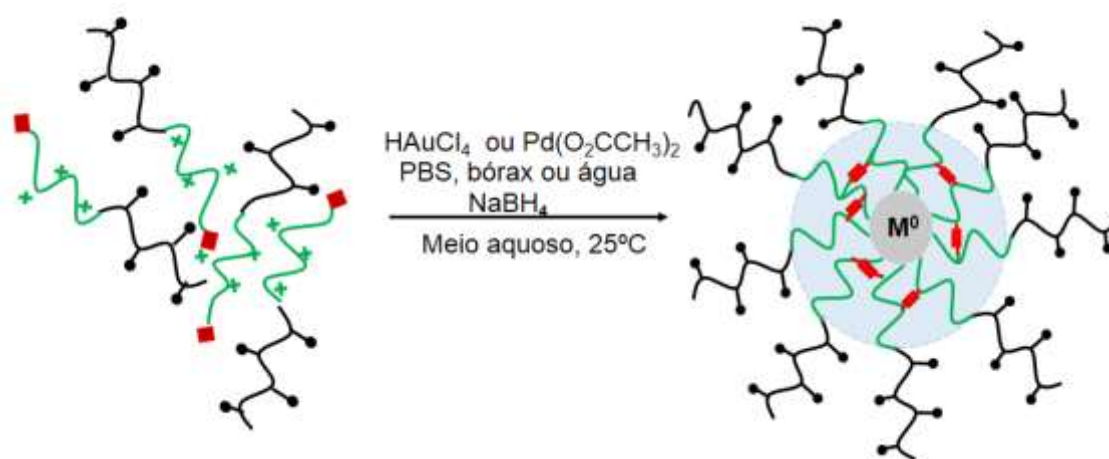
presente no macro iniciador e o resultado é dividido por 2H, referente ao outro monômero (neste caso o POEGMA). Como resultado final tem-se o  $D_p$  (teo).

### 3.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL DA SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

Os parâmetros utilizados para a confecção da segunda parte do trabalho englobam a síntese das MNPs (M = Pd ou Au) com diferentes estruturas poliméricas, caracterização dos sistemas híbridos, por espectroscopia UV-Vis, DLS e TEM, testes catalíticos utilizando os sistemas de nanopartículas revestidas por macromoléculas, representadas por polímero@MNPs, e aplicação da nanopartículas de paládio em reações de acoplamento de Suzuki.

#### 3.4.1 Síntese das nanopartículas metálicas

O procedimento de síntese das nanopartículas metálicas foi seguido conforme trabalho anterior realizado no grupo.<sup>145</sup> Suscintamente, os polímeros com um dos grupos sensíveis ao pH, como (PDEA)<sub>60</sub>-*b*-P(DEA-co-DVB) (**6**) (5mg) foi dissolvido em água (2,48 mL) na presença de HCl (0,5 mol/L, 20  $\mu$ L), ajustando o pH na faixa entre 3 e 4. A mistura foi agitada continuamente durante 15 h a temperatura ambiente. Seguida da solubilização do polímero, adicionou-se o metal precursor, HAuCl<sub>4</sub> ou Pd(O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (25 mmol/L, 55  $\mu$ L, Cf = 1,38 x 10<sup>-3</sup> mmol) e solução tampão Bórax (pH = 9,2) ou PBS (pH = 7,4) 2,404  $\mu$ L, para induzir o processo de micelização através da deprotonação dos grupamentos nitrogenados. Logo após, adicionou-se o NaBH<sub>4</sub> (0,1 mol/L, 41  $\mu$ L, Cf = 4,10 x 10<sup>-3</sup> mmol), responsável pela redução do metal em questão. A Figura 31 ilustra o processo de síntese adotado.



**Figura 31** - Ilustração do processo de formação dos sistemas híbridos, polímero@AuNPs e polímero@PdNPs utilizando diferentes estabilizantes.

### 3.4.2 Testes catalíticos

A atividade catalítica de ambas NPs foi avaliada usando a reação modelo de redução do *p*-nitrofenol (*p*NF) para *p*-aminofenol (*p*AF), utilizando a espectroscopia de UV-vis.

Em uma cubeta de quartzo, foram adicionados água (2,555 mL ou 2,516 mL), *p*NF (0,005 mol/L, 60  $\mu$ L,  $C_{pNF} = 3 \times 10^{-4}$  mmol), NaOH (0,5 mol/L, 6  $\mu$ L,  $C_{NaOH} = 3 \times 10^{-3}$  mmol) e NaBH<sub>4</sub> (0,1 mol/L, 150  $\mu$ L,  $C_{NaBH_4} = 1,5 \times 10^{-2}$  mmol). Em seguida, as polímero@AuNPs (228  $\mu$ L,  $6,27 \times 10^{-5}$  mmol de Au) ou polímero@PdNPs (268  $\mu$ L,  $7,37 \times 10^{-5}$  mmol de Pd) foram adicionados e a reação foi monitorada através da diminuição da absorbância dos íons do *p*-nitrofenolato a 400 nm.<sup>87, 133</sup>

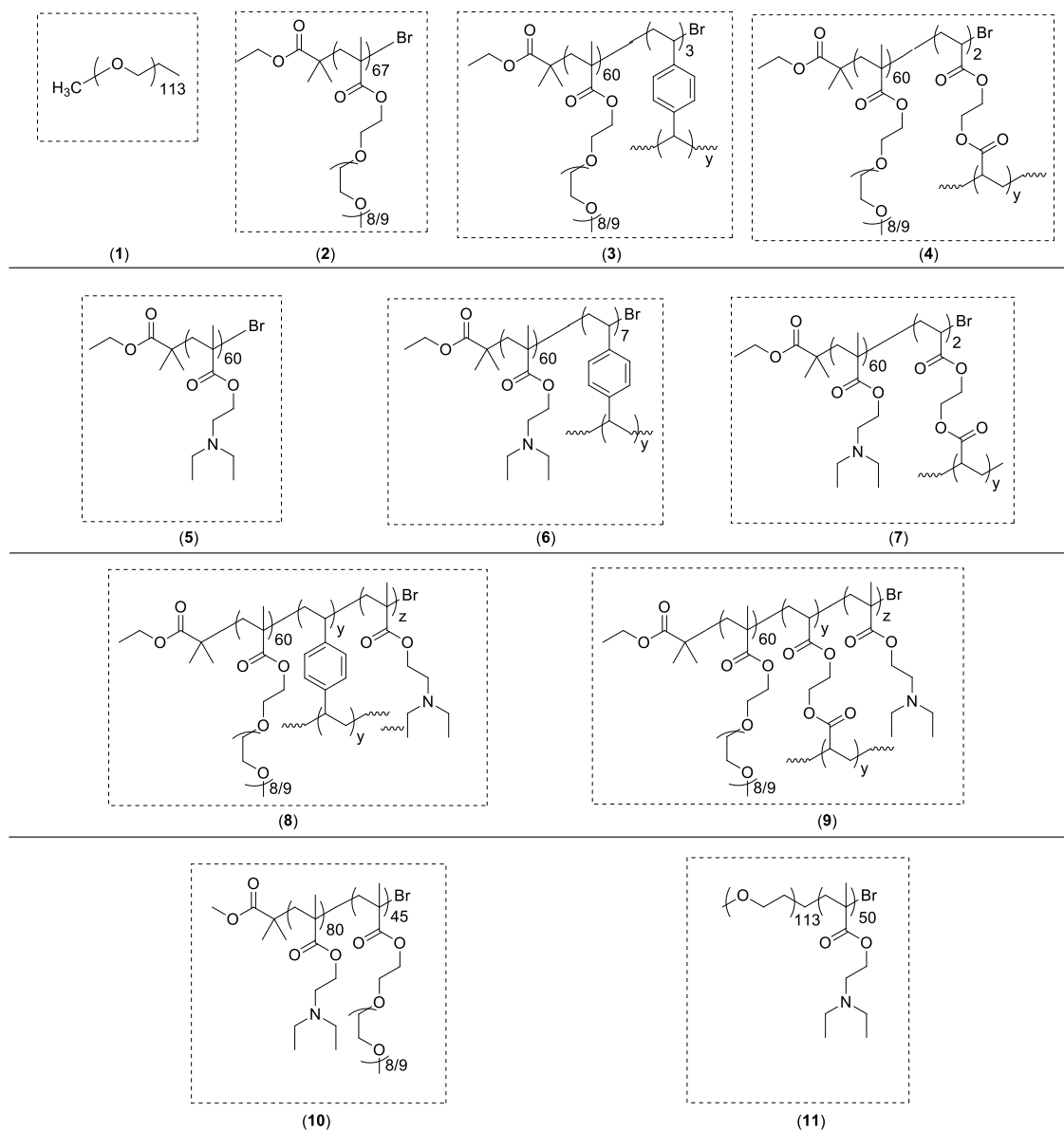
### 3.4.3 Procedimento para reações de acoplamento de Suzuki

As reações de acoplamento de Suzuki foram realizadas utilizando as PdNPs revestidas com diferentes macromoléculas. Em um tubo de 10 mL com sistema aberto foram adicionados os solventes, água/etanol (0,8 mL/0,8 mL), em seguida adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 mmol, 69 mg) e ácido borônico<sup>146</sup> (0,375 mmol, 45,7 mg), juntamente com as PdNPs (10 mol%, 0,025 mmol). Manteve-se o sistema sob agitação por 10 minutos a 50 °C, logo após acrescentou-se o 4-iodoanisol (0,25 mmol, 58,5 mg) sob agitação constante a 50 °C por 4 horas.

Após as 4 horas, a mistura foi filtrada à vácuo em filtro de teflon, com membrana circular TE36 0,45 µm, 47 mm, e lavada duas vezes com diclorometano e mais duas vezes com etanol. O solvente foi removido em rotaevaporador obtendo-se o produto, o qual foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel (Davisil®, 60A, 100-200 Mesh) e como fase móvel uma solução 3% acetato de etila/hexano. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada e RMN <sup>1</sup>H.

## **4    CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES DA SÍNTESE DE POLÍMEROS**

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos, metodologias empregadas e métodos de identificação dos compostos sintetizados (Figura 32). No capítulo posterior, serão relatadas as aplicações dos nanogéis na síntese de nanopartículas de ouro e paládio, com promissora atividade catalítica avaliada pelas reações de redução do *p*-nitrofenol e acoplamento de Suzuki.



**Figura 32** – Estrutura química dos polímeros investigados no presente trabalho.

#### 4.1 EFEITO DO CATALISADOR E AGENTE REDUTOR NA SÍNTESE DO PPOEGMA (2)

O PPOEGMA é um polímero com propriedades hidrofílicas que apresenta alto grau de biocompatibilidade e facilidade de modificação, por isso tem sido bastante utilizado em aplicações biomédicas.<sup>77, 147</sup>

Polímeros constituídos a partir do polietileno glicol apresentam propriedades interessantes em meio aquoso, sendo a proporção entre as partes hidrofílicas e hidrofóbicas presentes na estrutura do polímero responsáveis por determinar suas propriedades em solução. Nesse caso, os átomos de oxigênio da cadeia do PPOEGMA interagem com hidrogênios das moléculas de água, aumentando a estabilidade da micela, enquanto que a parte apolar apresenta efeito contrário.<sup>148</sup>

Primeiramente, foi realizado um estudo da polimerização do metacrilato de poli(etilenoglicol)metil éter, via ARGET ATRP, para determinar as melhores condições de síntese. A quantidade de catalisador foi a primeira variável estudada para a otimização da reação. Os dados obtidos para reações realizadas com diferentes quantidades de catalisador mantendo-se constante a temperatura (90 °C) e o tempo de (24 horas) são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Reações de polimerização do POEGMA em anisol usando diferentes quantidades de catalisador. Temperatura = 90 °C; tempo = 24 horas.

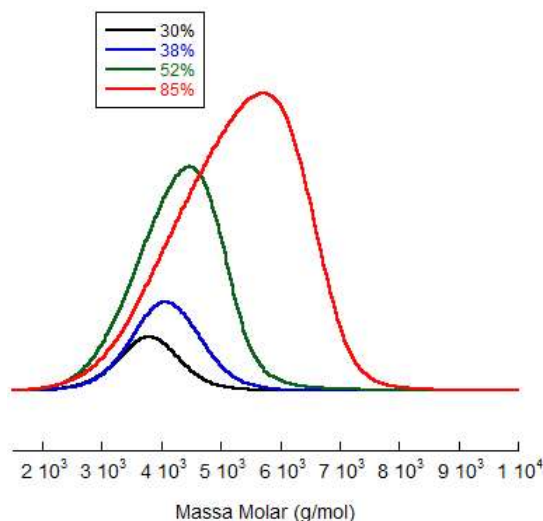
Pol	CuBr <sub>2</sub> ppm	[M]:[I]:[L]:[R]	Con (%)	Dp (teo)	M <sub>n</sub> (alvo) g/mol	M <sub>n</sub> (teo) g/mol	M <sub>n</sub> (GPC) g/mol	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
<b>2a</b>	39	50:1:0,06:0,1	30	15	25 200	7 700	3 669	1,01
<b>2b</b>	44	50:1:0,06:0,1	38	19	25 200	9 700	3 962	1,01
<b>2c</b>	57	50:1:0,06:0,1	52	26	25 200	13 200	3 987	1,01
<b>2d</b>	100	50:1:0,06:0,1	85	43	25 200	21 500	4 738	1,04

[M] corresponde ao monômero POEGMA, [I] corresponde ao iniciador EBiB, [L] corresponde ao TPMA e o [R] corresponde ao agente redutor Sn(EH)<sub>2</sub>

Os valores de massas molares teóricas (M<sub>n</sub>(teo)) e grau de polimerização teórico (Dp(teo)) foram calculados através da combinação dos dados de conversão obtidos a partir de análises de RMN <sup>1</sup>H das alíquotas da reação, diluídas em CDCl<sub>3</sub>. Os cromatogramas de GPC relativos às amostras estão representados na Figura 33. Em todos os casos, os polímeros sintetizados por este método simples mostraram



distribuições estreitas de massa molar, com valores de dispersidade ( $M_w/M_n$ ) entre 1,01-1,04, conforme calculado a partir dos cromatogramas de GPC.



**Figura 33** - Cromatograma GPC do PPOEGMA com diferentes conversões obtidas variando-se a quantidade de catalisador (vide Tabela 1), sintetizados via ARGET ATRP em anisol a 90 °C.

Os valores de  $M_n(\text{GPC})$  estão abaixo dos valores de  $M_n(\text{teo})$ , isto porque utiliza-se padrões de PS com volume hidrodinâmico distinto das amostras. Os dados revelam uma variação não linear de  $M_n(\text{GPC})$  em função do  $M_n(\text{alvo})$ . É importante salientar que o PPOEGMA não é completamente solúvel em THF, por isso a determinação da massa molar por GPC torna-se complicada.

Segundo Jakubowski e colaboradores,<sup>60</sup> a lei da velocidade de propagação (Equação 7) indica que a taxa de polimerização depende apenas da relação entre as concentrações de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e  $\text{X-Cu}^{\text{II}}$  e não depende da concentração absoluta dos complexos de cobre.

$$R_p = k_p[M][P^*] = k_p[M]k_{\text{eq}}[I]_0 \frac{[\text{Cu}^{\text{I}}]}{[\text{X} - \text{Cu}^{\text{II}}]} \quad (7)$$

Onde,  $k_p$  é a constante de propagação,  $[M]$ ,  $[P^*]$  e  $[I]_0$  concentração do monômero, das espécies em propagação e do iniciador, respectivamente.  $k_{\text{eq}}$  é a constante de equilíbrio da ATRP e  $\text{Cu(I)X-Cu(II)}$  é a razão molar entre as espécies ativantes e desativantes. Partindo-se desse princípio, pode-se reduzir a quantidade absoluta do complexo de cobre para dentro de uma escala de ppm sem afetar a taxa de polimerização. Neste sistema, o complexo ativado de  $\text{Cu(I)}$  foi gerado *in situ* a partir

de espécies estáveis de Cu(II) através do uso de um agente redutor, como o 2-etil hexanoato de estanho, sem a formação de radicais, ou radicais precursores que podem iniciar novas cadeias.

A concentração absoluta de Cu(II) influencia na massa molar e na dispersidade do polímero obtido. Portanto, é importante determinar a quantidade mínima de cobre necessária para se ter um bom controle da polimerização.<sup>24</sup>

Na Tabela 1, é possível observar que quanto maior é a quantidade de cobre presente na reação, maior é o grau de conversão atingido. Este resultado vai ao encontro de Simakova e colaboradores<sup>24</sup> que variaram a concentração de cobre entre 30 e 300 ppm. Segundo os autores, utilizando ambas as concentrações, 100 ou 300 ppm, tem-se taxas aceitáveis de reação e um bom controle da polimerização, ao passo que a concentração de 30 ppm mostra-se insuficiente para controlar a reação.<sup>24</sup>

Mendonça e colaboradores<sup>149</sup> também avaliaram a concentração do catalisador para a polimerização do metacrilato de 2-(aminoetil) hidrocloreto (AMA). Segundo eles, quando a quantidade de cobre é aumentada, a reação é ligeiramente mais rápida, devido à uma maior taxa de redução. O aumento da concentração do desativador leva a um melhor controle da reação.

Após estabelecida a quantidade de cobre necessária para se obter um bom controle da reação (100 ppm) e, conseqüentemente, uma boa conversão, determinou-se a escolha do agente redutor de maior eficiência para a polimerização. Foram utilizados dois agentes redutores distintos, o ácido ascórbico e o 2-etil hexanoato de estanho. Os dados obtidos na análise das macromoléculas obtidas estão listados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Reações de polimerização do POEGMA em anisol usando diferentes agentes redutores. Temperatura = 90°C; tempo = 24 horas.

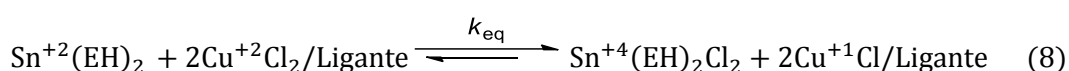
Pol.	Ag. Red.	[M]:[I]:[L]:[R]	Conv. %	Dp (teo)	$M_n$ (alvo) g/mol	$M_n$ (teo) g/mol	$M_n$ (GPC) g/mol	$M_w/M_n$
2e	AA	50:1:0,06:0,1	40	20	25 200	10 200	3 689	1,02
2f	Sn (EH) <sub>2</sub>	50:1:0,06:0,1	85	43	25 200	21 500	4 738	1,04

[CuBr<sub>2</sub>] = 100 ppm nos dois experimentos [M] corresponde ao monômero POEGMA, [I] corresponde ao iniciador EBiB, [L] corresponde ao TPMA e o [R] corresponde aos agentes redutores Sn(EH)<sub>2</sub> e AA.

Utilizando o ácido ascórbico (AA) como agente redutor, obteve-se uma conversão menor do que aquela obtida para o Sn(EH)<sub>2</sub>. Esta diferença na conversão pode estar vinculada à solubilidade limitada do AA em anisol, o que pode ocasionar perdas de massa durante a adição ao sistema. Segundo Min e colaboradores,<sup>150</sup> a solubilidade exata do ácido ascórbico na mistura da reação é difícil de ser determinada, porém é extremamente baixa. A solubilidade pode variar com a temperatura, concentração de monômero e ainda com a conversão do monômero durante a polimerização, contudo os autores defendem que a heterogeneidade da solução de anisol e AA contribui para o sucesso da reação, fato não confirmado pelos experimentos deste trabalho.

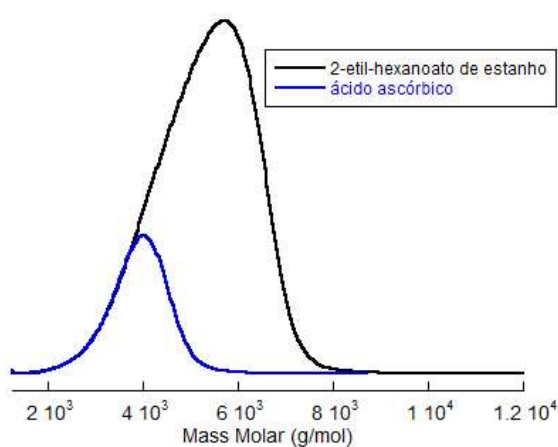
Na ARGET é necessário usar um excesso de agente redutor para garantir a regeneração constante das espécies ativas, Cu(I), além de auxiliar na remoção do oxigênio dissolvido presente no sistema de polimerização, considerado uma vantagem em termos industriais.<sup>28</sup>

Na equação 8, está representada a equação de redução do Cu(II) a Cu(I) pela ação do agente redutor Sn(EH)<sub>2</sub>. Em condições favoráveis, o equilíbrio desta reação é deslocado fortemente para a formação dos produtos, porém, nem todo o Cu(II) é reduzido a Cu(I), de modo que a presença de Cu(II) remanescente no meio reacional possibilita um maior controle da reação.<sup>60, 151</sup>



Em função disso, inúmeros autores utilizam um excesso de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  para polimerização de copolímeros em bloco, polímeros estrelados<sup>51, 52</sup>, polimerização de líquidos iônicos<sup>152</sup> entre outros.

Na Figura 34, estão representados os cromatogramas de GPC utilizando os dois agentes redutores discutidos anteriormente. Observa-se que com o uso do  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  a conversão é mais alta, porém a dispersidade é um pouco maior em relação àquela obtida com o ácido ascórbico.



**Figura 34** - Cromatograma GPC do PPOEGMA utilizado agentes redutores diferentes, sintetizados via ARGET ATRP em anisol a 90 °C.

Após determinadas as melhores condições para a síntese do PPOEGMA (85% de conversão) utilizando o anisol como solvente, testou-se o metanol como solvente. Os resultados foram muito promissores, pois o tempo de reação foi reduzido pela metade (12h), e a conversão atingiu 96%, conforme dados apresentados na Tabela 3. Isso pode ser explicado pela polaridade de metanol. Segundo Lutz e colaboradores<sup>148</sup> os álcoois apresentam vantagens, pois auxiliam nos processos que envolvem transferência de elétrons, quando são comparados a solventes orgânicos de baixa polaridade, conduzindo uma cinética de polimerização rápida.

**Tabela 3** - Reações de polimerização do PPOEGMA<sub>50</sub> em metanol, temperatura 90 °C tempo = 12 horas

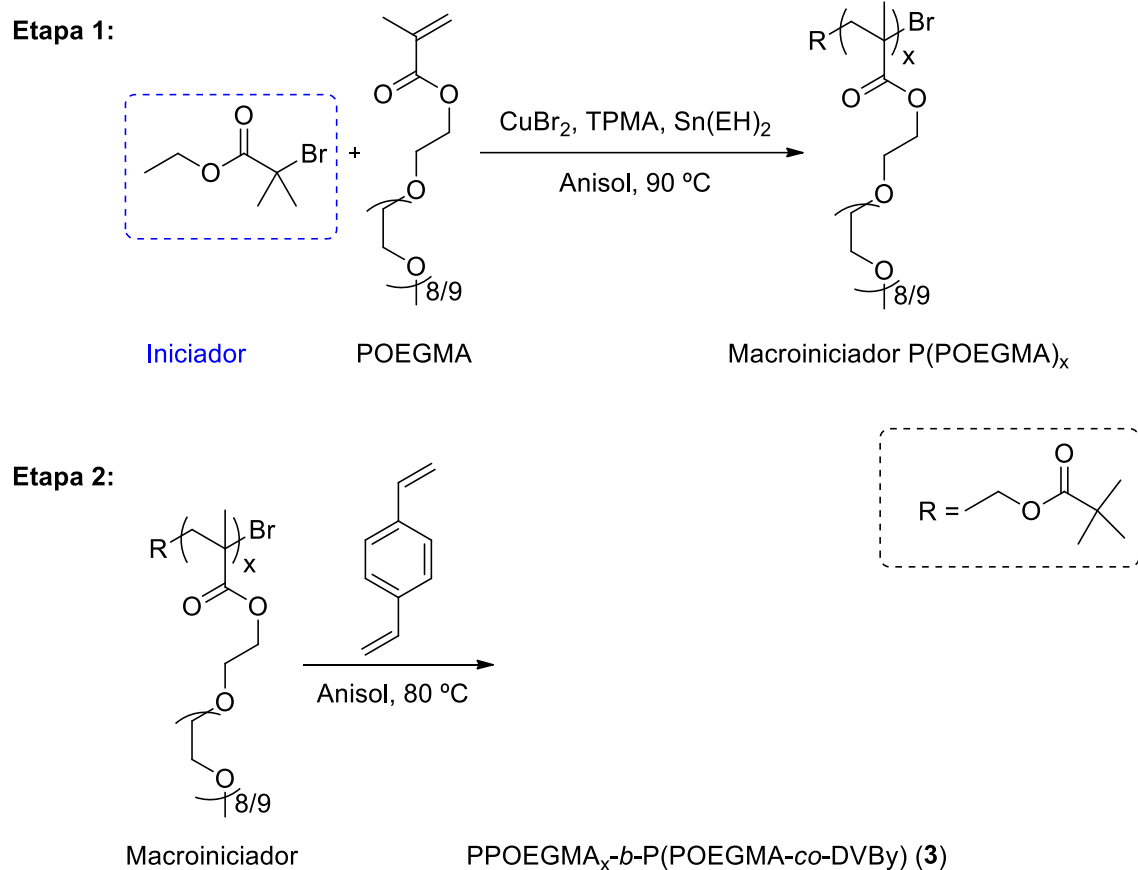
Pol.	[M]:[I]:[L]: [cat]:[R]	Conv. (%)	Dp (teo)	$M_n$ (alvo) g/mol	$M_n$ (teo) g/mol	$M_n$ (GPC) g/mol	$M_w/M_n$	$R_H$ (nm) <sup>a</sup>
2g	50:1:0,06: 0,01:0,1	96	48	25 200	24 200	4 300	1,1	156

[M] corresponde ao monômero POEGMA, [I]-iniciador EBiB, [L]-liganteTPMA, [cat]- catalisador CuBr<sub>2</sub> e o [R]-agente redutor Sn(EH)<sub>2</sub>.<sup>a</sup>Raio hidrodinâmico das partículas auto-organizadas em tampão ácido acético/acetato de sódio pH 3,8 foram obtidos por DLS.

Realizou-se testes utilizando o etanol como solvente para a polimerização do POEGMA, no intuito de tornar a reação mais “verde”, porém as conversões foram muito abaixo das conversões obtidas com o metanol, então optou-se em utilizar o metanol como solvente. Segundo os parâmetros de polaridade do *Dimroth-Reichardt* normalizados ( $E_T^N$ ) a polaridade do etanol ( $E_T^N = 0,654$ ) é inferior ao metanol ( $E_T^N = 0,762$ ), portanto o metanol tem maior capacidade de mediar o processo de transferência de elétrons.<sup>153</sup>

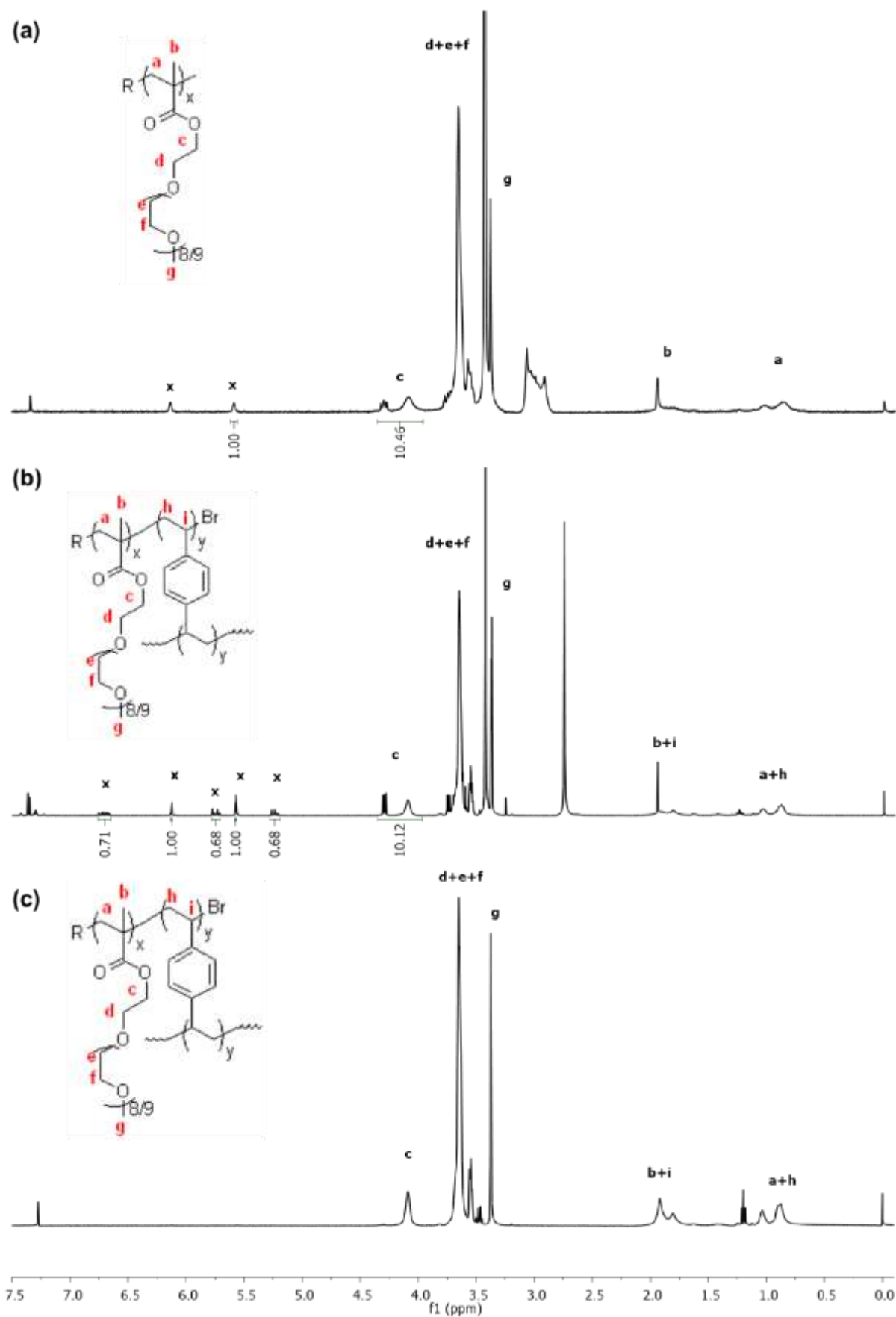
#### 4.2 TESTE DE POLIMERIZAÇÃO DO (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-*co*-DVB) (3)

A síntese deste polímero estrelado foi realizada pelo método *arm-first* e *one-pot two-steps*. Primeiramente, o PPOEGMA com um alto grau de conversão foi obtido por ARGET ATRP e, na sequência, o agente reticulante, divinilbenzeno foi adicionado na reação, conforme ilustrado na Figura 35.



**Figura 35** - Esquema geral de síntese *one-pot two-steps* do polímero estrelado (P(POEGMA)<sub>x</sub>-b-P(POEGMA-co-DVBy)) através do processo ARGET ATRP.

Para calcular a conversão do polímero foi utilizado o método de consumo dos monômeros a partir dos espectros de RMN <sup>1</sup>H. A conversão do PPOEGMA foi de aproximadamente 80%, (Figura 36 (a)), enquanto que a conversão do DVB foi de apenas 30%, (Figura 36 (b)). Na Figura 36 (c) temos polímero final precipitado em hexano.



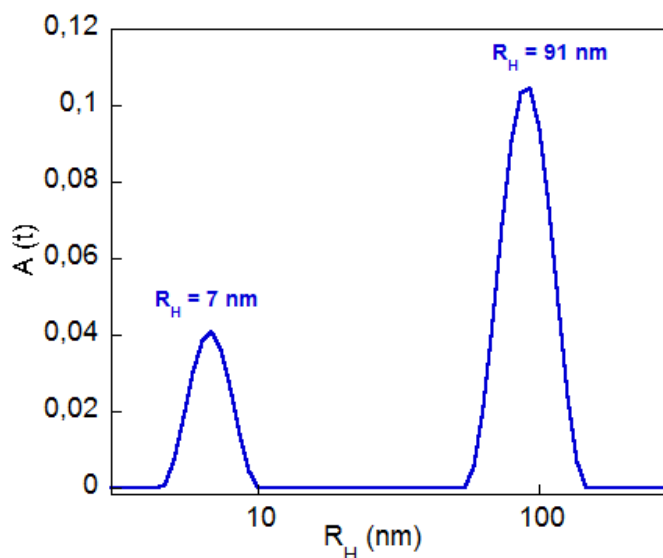
**Figura 36** - Espectro RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do polímero  $(\text{PPOEGMA})_x\text{-}b\text{-P}(\text{POEGMA-co-DVB})_y$  precipitado em hexano.

Foi realizada também a análise por DLS do polímero estrelado (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-co-DVB<sub>y</sub>) em solução. A amostra estudada continha 1 mg/mL do polímero em tampão PBS com pH 7,4. Observa-se na Figura 37 que a amostra apresenta duas populações de diferentes tamanhos, com  $R_H = 7$  nm e 91 nm, a temperatura ambiente, sendo este comportamento bem conhecido para sistemas que apresentam o POEGMA em sua estrutura.<sup>154</sup>

Os POEGMA utilizado neste trabalho, com 4/5 ou 8/9 cadeias laterais, é considerado um polímero hidrofílico e apresenta uma alta LCTS, do inglês *low critical solution temperatura*, em torno de 60 a 90 °C. Este comportamento termossensível é consequência da característica anfifílica das cadeias do polímero. À temperatura ambiente o equilíbrio entre as interações favoráveis (com as moléculas de água) e as desfavoráveis (interações hidrofóbicas) possibilita a sua solubilização em meio aquoso. Acima desta LCST, este balanço é corrompido e as interações polímero-polímero se tornam termodinamicamente favoráveis, se comparadas com as interações polímero-água.<sup>148</sup> O POEGMA apresenta uma desidratação reversível, visto que não há centros capazes de formar fortes interações com H em sua estrutura, não havendo possibilidade de formar interações de H no estado colapsado.

Segundo Kawaguch e colaboradores<sup>155</sup> o balanço hidrofílico/hidrofóbico dos macromônmeros e polímeros correspondentes é suficiente para induzir sua agregação em água. Para Ito e colaboradores<sup>156</sup> macromônmeros anfifílicos dissolvidos em água, se agregam para formar micelas com os grupos hidrofóbicos no núcleo e as partes hidrofílicas na corona.

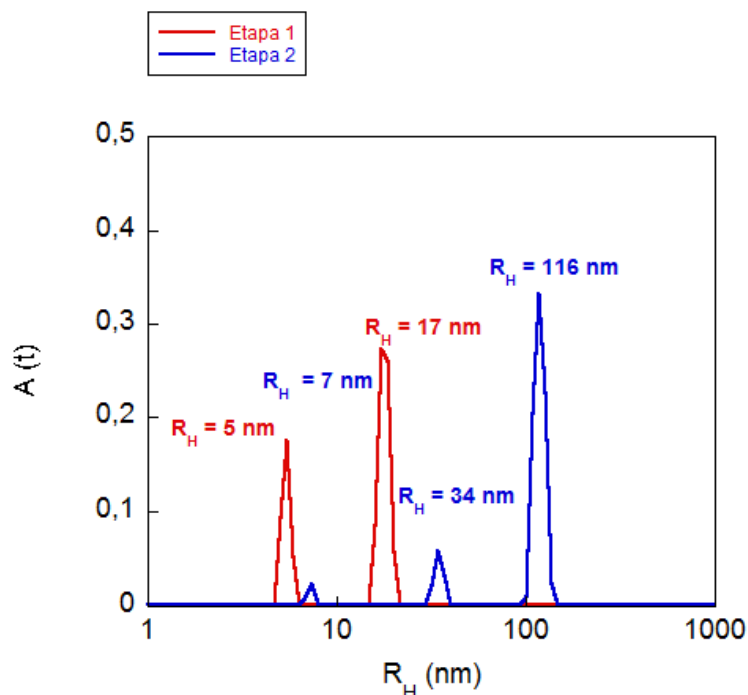




**Figura 37** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o  $(\text{PPOEGMA})_n\text{-}b\text{-P}(\text{POEGMA}\text{-}co\text{-DVB})_y$  a 25 °C e concentração 1 mg/mL do polímero em solução tampão com pH 7,4.

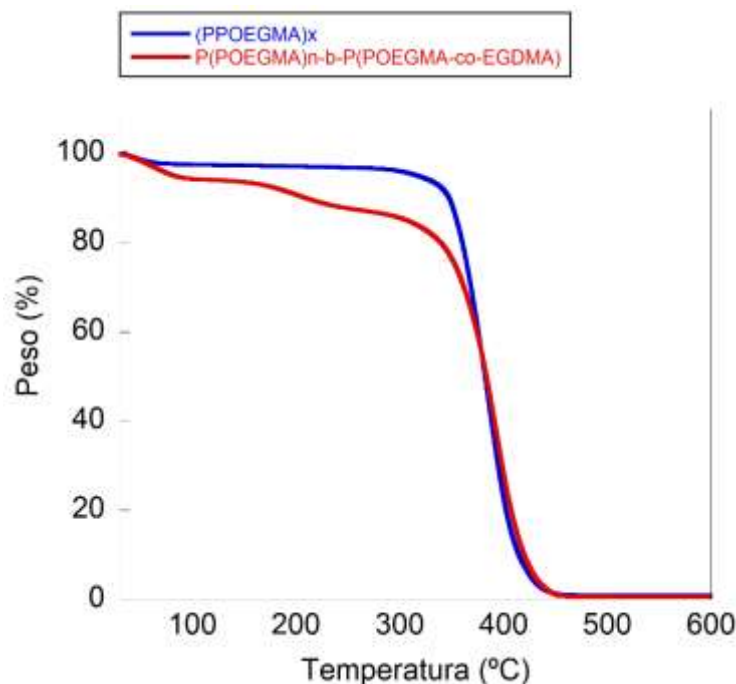
Buscando um aumento na conversão da etapa reacional referente a reticulação do PPOEGMA, realizou-se também a síntese variando o tipo de agente reticulante. Testou-se o uso de 3 equivalentes de EGDMA para a síntese do polímero estrelado  $(\text{PPOEGMA})_n\text{-}b\text{-P}(\text{POEGMA}\text{-}co\text{-EGDMA})_y$ . Neste caso, a conversão da primeira etapa foi de 85% (PPOEGMA) e a segunda etapa em torno de 86% (EGDMA). Na Figura 38 está representada a análise de DLS de ambas etapas da reação. Nota-se claramente que a adição do agente reticulante leva ao aumento do tamanho das partículas formadas. A intensidade de espalhamento observada no equipamento referente a segunda etapa, a qual não foi filtrada, apresentou um aumento significativo em relação a etapa 1.

Em ambos os casos, adição de DVB ou EGDMA, ocorre um aumento no raio hidrodinâmico da micela. Contudo, com o uso do reticulante DVB obteve-se estruturas auto-organizadas com tamanhos menores do que as obtidas pelo uso de EGDMA. Este efeito pode ser justificado em função da ausência de grupamentos hidrofílicos na estrutura do DVB, o que diminui as interações com o meio e aumenta as interações hidrofóbicas no núcleo, causando uma contração na estrutura da macromolécula.<sup>116</sup>



**Figura 38** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o polímero reticulado a 25 °C e concentração 2mg/mL em solução tampão com pH= 3,5. Etapa 1 apenas o macroiniciador (PPOEGMA), Etapa 2 (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-*co*-EGDMA)<sub>y</sub>,

A análise de termogravimetria permitiu avaliar o comportamento térmico deste polímero estrelado. Conforme o termograma mostrado na Figura 39, o (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-*co*-EGDMA) apresenta três etapas de perda de massa. A primeira ocorre entre 45 °C e 85 °C, com perda de cerca de 6% de massa, e pode ser atribuída a perdas de solvente. Outra perda ocorre entre 90 °C e 230 °C, envolvendo cerca de 7% de massa e o último e mais pronunciado processo de degradação ocorre entre 230 a 480 °C, com de cerca de 87% de sua massa, referente ao PPOEGMA e EGDMA. Observando-se a degradação do homopolímero PPOEGMA, ocorre apenas uma perda de massa entre 280 e 470 °C de aproximadamente 96% do seu peso.



**Figura 39** - Curvas de TGA, em azul está representado a curva do homopolímero PPOEGMA e em vermelho a curva referente ao  $(PPOEGMA)_n$ -b-P(POEGMA-co-EGDMA). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min)

#### 4.3 OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DO POLI[METACRILATO DE 2-(DIETILAMINO)ETIL - (PDEA) (5)

O bloco hidrofóbico PDEA apresenta em sua estrutura um grupamento amino terciário, que o torna sensível a mudanças de pH. Esta propriedade justifica o grande número de publicações que estudam a sua aplicação em sistemas de transporte e liberação controlada de princípios ativos em organismos biológicos. Os valores de  $pK_a$  da molécula podem ser ajustados através de uma mudança na estrutura química e/ou na composição da amina terciária, dependendo do foco da sua aplicação. Por exemplo, o equilíbrio entre solubilidade/insolubilidade dos polímeros contendo grupamentos amino terciário em água, pode ser estabelecido pelo ajuste dos valores de  $pK_a$  entre o pH fisiológico normal e o tecido patológico anormal, possibilitando o uso do polímero para aplicações biomédicas (entrega de genes e drogas).<sup>56, 157</sup>

Devido à presença destas características e suas aplicabilidades, optou-se por fazer uso deste monômero no presente trabalho. Partindo-se do conhecimento adquirido na otimização do PPOEGMA, testou-se a polimerização do DEA variando apenas a temperatura.

Na Tabela 4 estão representados os dados referentes a síntese do homopolímero e suas propriedades determinadas por GPC e RMN <sup>1</sup>H. Nos três casos

os polímeros foram sintetizados por ARGET ATRP e apresentaram distribuições de massas molares razoavelmente estreitas, com valores de dispersidade ( $M_w/M_n$ ) entre 1,44 - 1,46, conforme calculado a partir dos cromatogramas de GPC. Isto indica portanto, um bom controle na polimerização do homopolímero.

Torna-se conveniente salientar que quando a temperatura da reação foi elevada de 60 para 70 °C a conversão do PDEA foi maior em um menor tempo de reação. Este efeito ocorre pois a elevação da temperatura provoca um aumento na constante de polimerização dos radicais ( $k_p$ ), e na constante de ativação ( $k_{act}$ ) do iniciador. O iniciador utilizado neste trabalho, o  $\alpha$ -haloéster terciário EBiB, é considerado um iniciador ativo para o mecanismo ATRP. Segundo Seeliger e colaboradores,<sup>158</sup> a reatividade dos haletos de alquila para iniciação por ATRP segue a ordem primário < secundário < terciário, onde os iniciadores menos ativos são mais afetados por variações na temperatura de reação.

A energia livre de ativação pode ser calculada pela clivagem homolítica da ligação R-X do iniciador (neste caso C-Br) indicando que a força utilizada para a quebra desta ligação contribui para a barreira de ativação deste processo. Porém existe um limite no aumento da temperatura, para impedir que ocorra reações secundárias e até mesmo decomposição do catalisador, ocasionando uma perda no controle da reação.<sup>25, 28</sup>

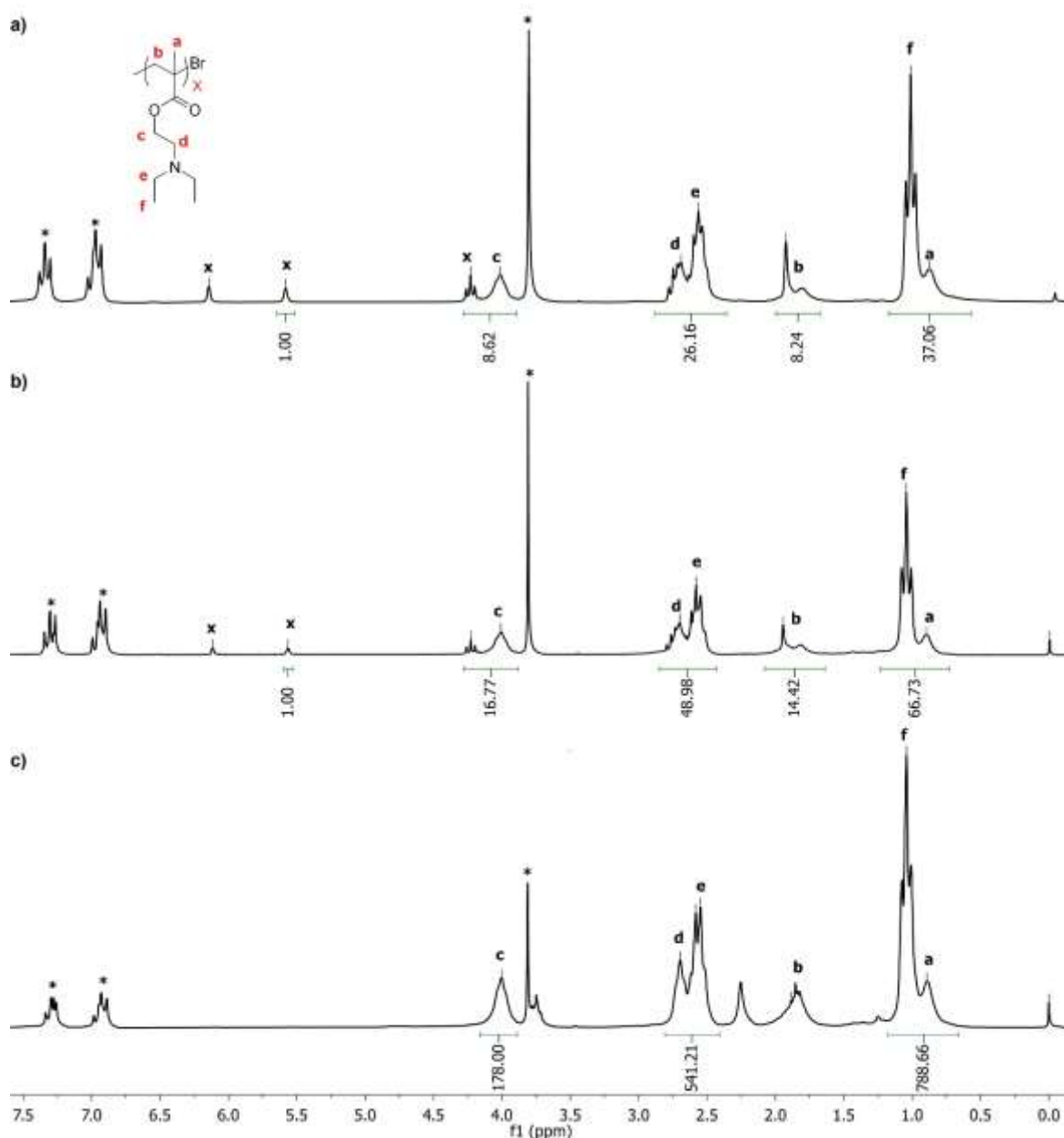
**Tabela 4** - Síntese do PDEA via ARGET ATRP em anisol

Pol.	[M]:[I]:L]: [cat]:[R]	t (h)	T. (°C)	Conv. (%)	Dp (teo)	$M_n$ (alvo) g/mol	$M_n$ (teo) g/mol	$M_n$ (GPC) g/mol	$M_w/M_n$
<b>5a</b>	100:1:0,06: 0,01:0,1	9	60	73	73	18 720	13 720	13 567	1,44
<b>5b</b>	70:1:0,06: 0,01:0,1	9	60	76	53	13 160	10 000	11 251	1,46
<b>5c</b>	70:1:0,06: 0,01:0,1	5	70	89	62	13 160	11 600	11 637	1,44

[M] corresponde ao monômero DEA, [I]-iniciador EBiB, [L]-liganteTPMA, [cat]- catalisador  $CuBr_2$  e o [R]-agente redutor  $Sn(EH)_2$ .

Na Figura 40 estão representados os espectros de RMN  $^1H$  dos homopolímeros **5a** e **5b**, incluído o precipitado do polímero **5c**, comprovando a eliminação dos grupos vinílicos e a formação do PDEA. Nota-se na Figura 40-a, que a razão entres as áreas

da integral dos hidrogênios vinílicos (5,7 ppm) do monômero remanescente e do polímero formado (4,1 ppm) é menor que a observada na Figura 40-b (idem a Equação 5), comprovando que a maior conversão é obtida em **b** (89%), em resposta ao aumento de temperatura da reação.



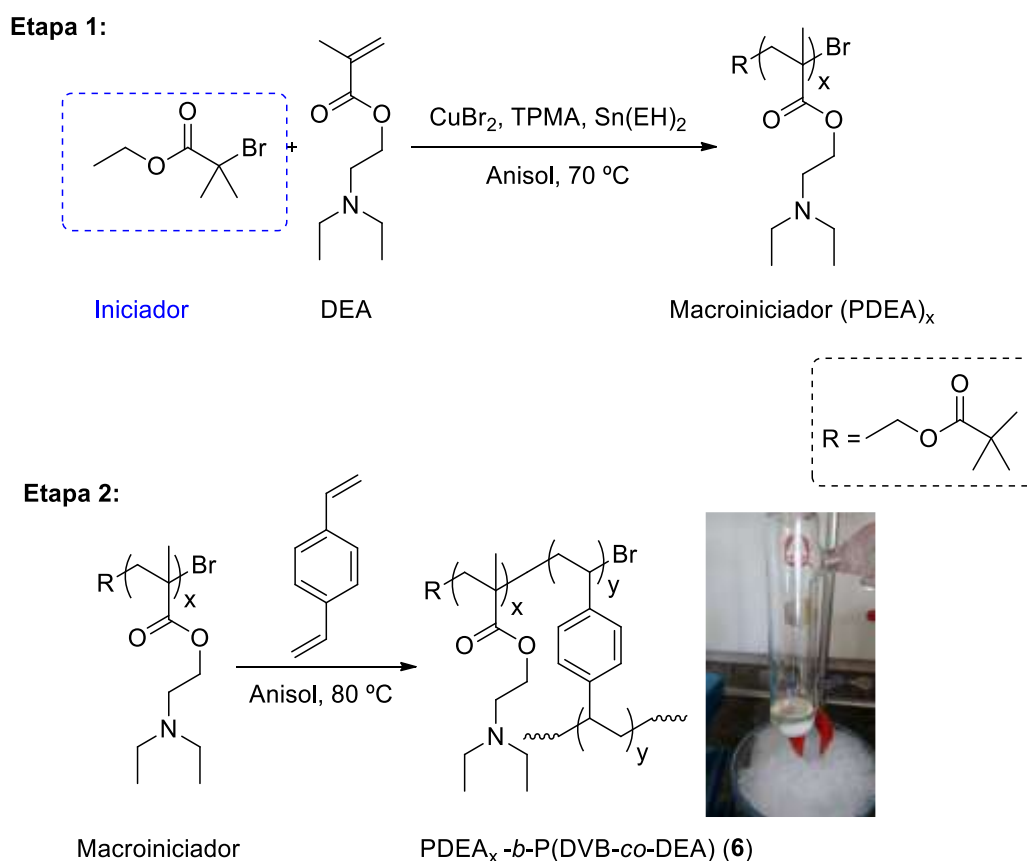
**Figura 40** - Espectros RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> de (a) polimerização do DEA com T= 60 °C, 9b (b) polimerização do DEA com T= 70 °C - 9c (c) após precipitação em hexano. \* = Sinais referentes ao solvente da reação (anisol), X = sinais característicos de monômeros que não reagiram.

Assim como no caso da polimerização do POEGMA, item 4.1, esta polimerização também foi testada em metanol, e novamente, o resultados mostraram

uma diminuição no tempo da reação, de 5 horas para 4 horas e 30 minutos neste caso, e macromoléculas com baixas dispersidades, (em torno de 1,4).

#### 4.4 TESTE DE POLIMERIZAÇÃO DO $(PDEA)_n$ -*b*-P(DEA-co-DVB) (6)

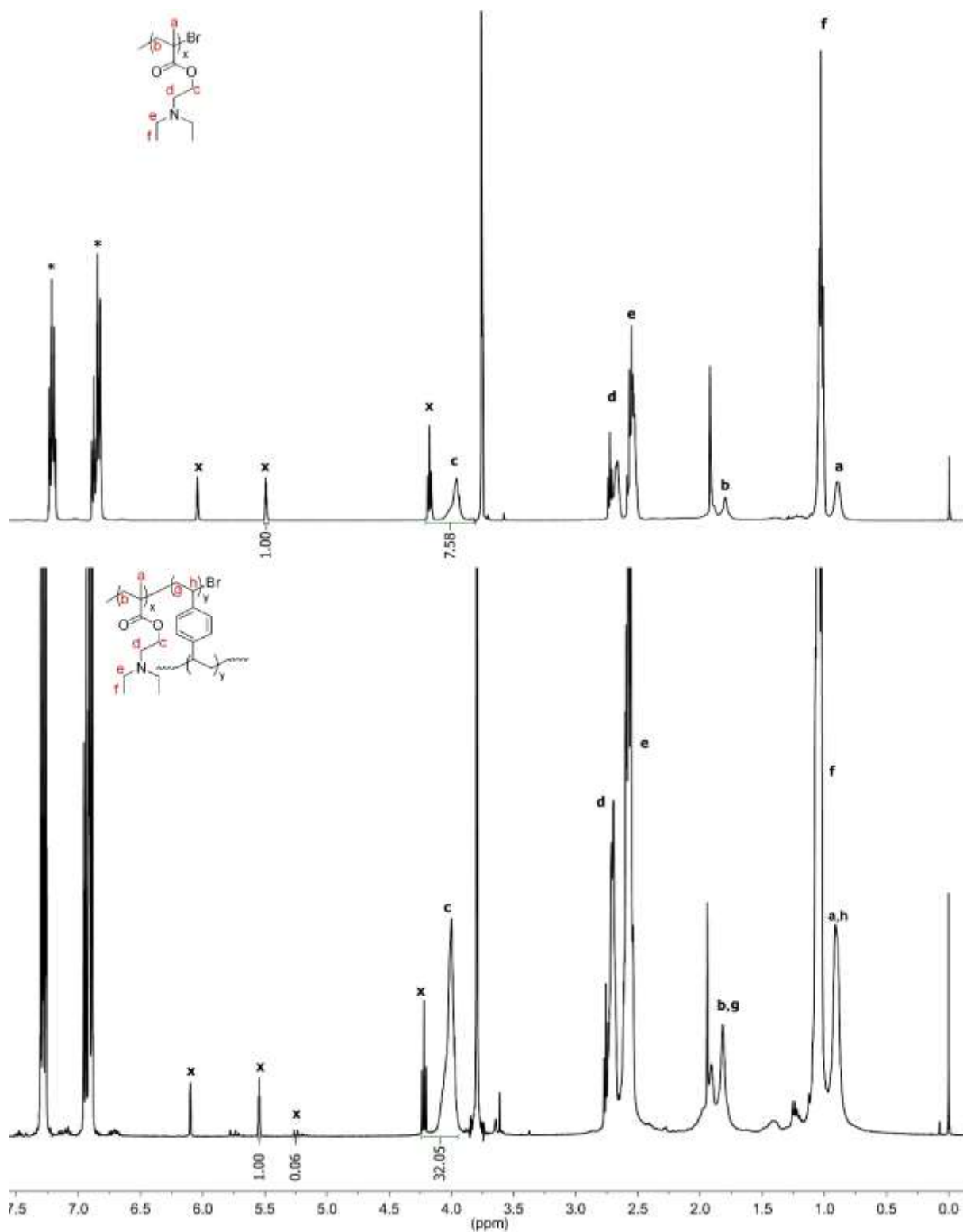
A síntese deste polímero estrelado foi realizada utilizando a metodologia anterior (idem ao item 4.2), onde primeiramente foi polimerizado a PDEA através ARGET ATRP. Quando o monômero atingiu um certo grau de polimerização (em torno de 75%) o agente reticulante, divinilbenzeno, foi adicionado na reação. Na Figura 41, está representada o esquema geral da síntese.



**Figura 41** - Esquema geral de síntese *one-pot two-steps* do polímero estrelado  $(PDEA)_n$ -*b*-P(DEA-co-DVB) através do processo ARGET ATRP.

A conversão do divinilbenzeno foi novamente calculada através do método de consumo do monômero a partir do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , (idem a Equação 6), como mostrado na Figura 42. Na Figura 42-a tem-se a polimerização do DEA com uma conversão de 74% inicialmente, em seguida, a solução de divinilbenzeno em anisol é adicionada sem que a reação seja parada (b). Após adição do reticulante, a

temperatura é elevada para 80 °C, conforme descrito na literatura.<sup>20</sup> Neste caso, o DVB atingiu uma conversão de 95 % enquanto que a conversão final do PDEA chegou a 91 %.



**Figura 42** - Espectros RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> de (a) uma alíquota da reação após o primeiro passo para a reação de polimerização de um monômero DEA e (b) uma alíquota da reação no final do segundo passo de reação. \* = Sinais referentes ao solvente (anisol) X = sinais característicos de monômeros que não reagiram.

A Tabela 5 resume os resultados obtidos a partir da adição de diferentes proporções de reticulante na reação. Segundo a literatura,<sup>20</sup> a quantidade de reticulante adicionada na reação, o comprimento da cadeia linear e a conversão dos braços (PDEA-Br) antes da adição do reticulante, tem grande influência na massa molar do polímero final.

**Tabela 5** - Síntese do (PDEA)<sub>n</sub>-*b*-P(DEA-co-DVB) via ARGET ATRP variando-se a quantidade de equivalentes do reticulante.

Pol.	[M]:[DVB]:[I]: [L]:[cat]:[R]	Conv.% <sup>a</sup> (PA) <sub>n</sub> - (PB)	Dp(teo) PA-PB	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>
<b>6a</b>	70:3:1: 0,06:0,01:0,1	74-95	51/2,8	13 550	10 160	11 981	1,49
<b>6b</b>	70:6:1: 0,06:0,01:0,2	88-ND <sup>b</sup>	61/ND	14 000	-	14 373	1,49
<b>6c</b>	70:8:1: 0,06:0,01:0,1	86-84	60/6,7	14 200	12 220	6 129	1,86
<b>6d</b>	70:12:1: 0,06:0,01:0,1	91-57	63/6,8	14 700	11 720	9 236	1,68
<b>6e</b>	70:12:1: 0,06:0,01:0,1	81-65	56/7.8	14 700	12 880	10 311	1,96

<sup>a</sup>PA-PB- equivale ao (PDEA)<sub>n</sub>- P(DEA-co-DVB) A conversão do bloco PA é no momento da adição do reticulante. PB- é a conversão do DVB ao final da reação <sup>b</sup>ND - Não foi possível calcular a conversão do DVB. Temperatura para polimerização do PDEA 70 °C e 4h 30 min. Temperatura para polimerização do DVB 80 °C e 14 horas.

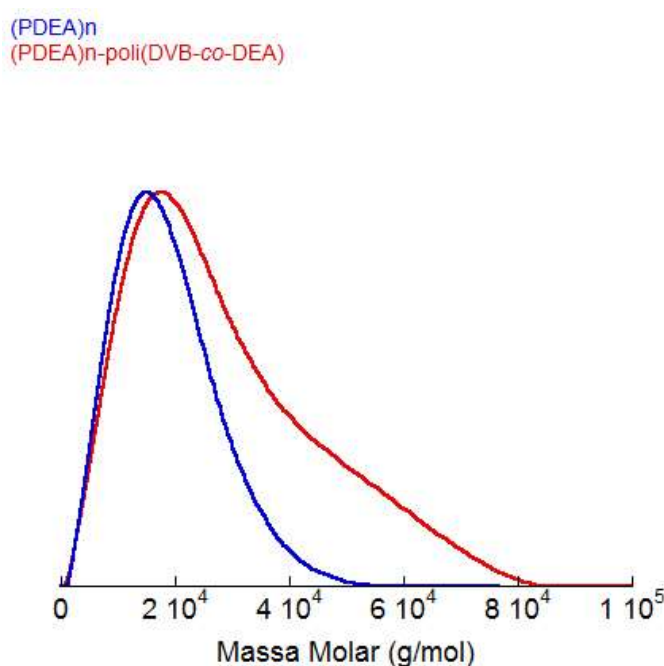
Comparando os polímeros **6d** e **6e**, observa-se que no caso em que a conversão do PDEA foi acima de 90% a conversão do PDVB foi mais baixa, e conseqüentemente, uma menor massa molar foi obtida. Acredita-se que este efeito está diretamente ligado ao tamanho do precursor formado pois, quanto mais longos forem os braços do precursor, maior será o impedimento estérico e, conseqüentemente, um menor número de braços tendem a se incorporar ao núcleo da estrela. Desta forma, obtém-se polímeros estrelados com núcleos pequenos e longos braços.<sup>20</sup>

Diferentemente da maioria dos trabalhos, neste estudo o macromonômero não foi purificado e portanto, o núcleo da estrela é composto por unidades de DVB e DEA que não reagiram.



Como pode ser observado no cromatograma de GPC da Figura 43, não houve um grande deslocamento entre as distribuições de massa molar referentes à primeira e à segunda etapa da reação. Este perfil de cromatograma sugere que não existem acoplamentos estrela-estrela, indicando assim um pequeno aumento da massa molar.<sup>20</sup>

Acredita-se que quando o polímero apresenta uma elevada massa molar, haverá um maior congestionamento estérico durante o processo de reticulação do núcleo, ocorrendo um aumento da dispersidade.<sup>21</sup>



**Figura 43** - Cromatograma GPC do polímero estrelado **6d**, sintetizado *via* polimerização ARGET ATRP pelo método *arm-first, one-pot two-steps*.

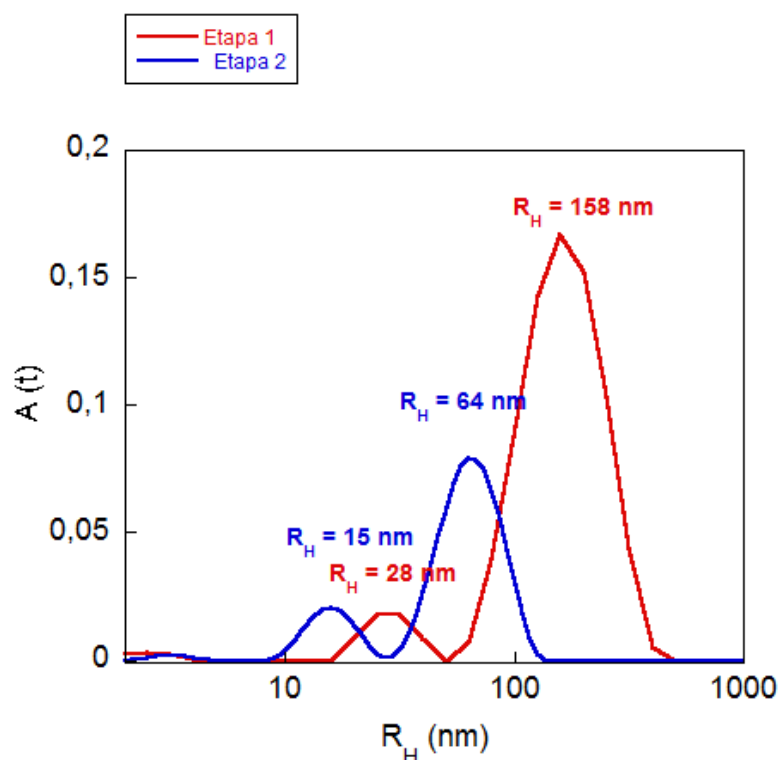
Na Figura 44 estão apresentadas as curvas de distribuição de tamanho obtidas por DLS correspondentes ao homopolímero sintetizado na primeira etapa da reação e ao copolímero (PDEA)*n*-*b*-P(DEA-*co*-DVB) obtido na segunda etapa da reação. Ambas as soluções foram preparadas em tampão ácido acético/acetato de sódio (pH = 3,8) e concentrações de 2,5 mg/mL.

Polímeros sensíveis ao pH apresentam variações nas interações polímero-polímero e polímero-solvente, atribuídas às transições entre cadeias estendidas e compactadas, quando o meio é submetido a mudanças intensas de pH. Considerado um polietrólito, o PDEA apresenta grupos basicamente fracos em suas cadeias laterais (-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), capazes de receber prótons quando submetidos à redução do

pH do meio. As cargas positivas dos grupos amino protonados da cadeia lateral provocam um aumento no volume hidrodinâmico das cadeias poliméricas por efeito de repulsão eletrostática.<sup>159, 160</sup>

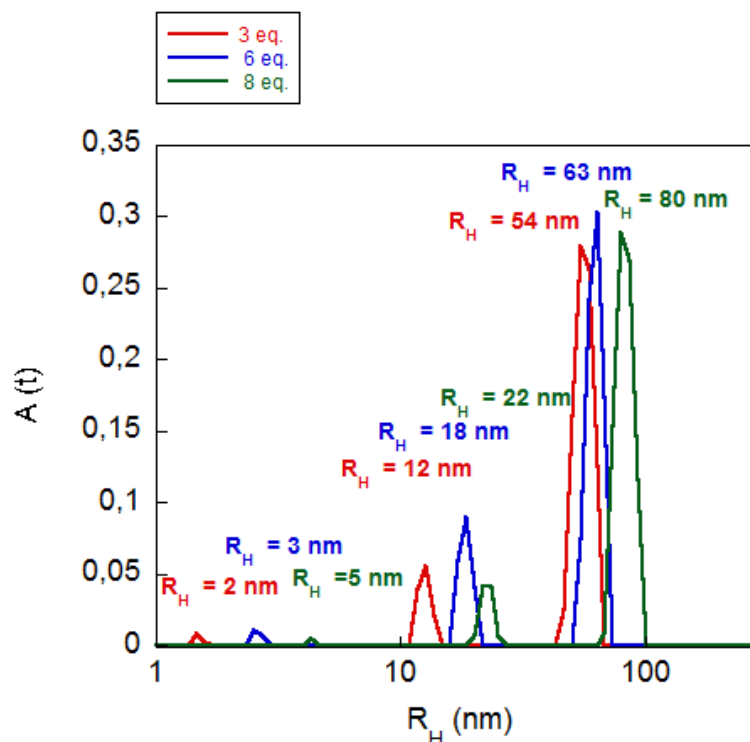
O homopolímero quando solubilizado em um tampão ácido gera íons, distribuídos pela estrutura polimérica, aumentando a repulsão eletrostática das cargas de mesmo sinal ocasionando a expansão na estrutura da macromolécula.<sup>160, 161</sup>

Quando o PDEA é reticulado, o tamanho das populações diminuem em relação ao homopolímero, em decorrência do alto grau de reticulação do núcleo da partícula, fazendo com que a estrutura sofra uma contração e diminua seu tamanho, como pode ser visto na Figura 44.



**Figura 44** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o polímero **6b**, a 25 °C, concentração 2,5 mg/mL em tampão ácido acético/acetato de sódio com pH = 3,8. Etapa 1- apenas o macroiniciador (PDEA), etapa 2- polímero reticulado (PDEA)<sub>n</sub>-*b*-P(DEA-*co*-DVB) (**6**)

Segundo Zhang e colaboradores,<sup>21</sup> geralmente, quanto maior for a quantidade de agente reticulante adicionado na reação, maior será a massa molar e o raio hidrodinâmico da partícula obtida. Este efeito foi observado nas curvas de distribuição de tamanho da Figura 45, correspondentes a partículas obtidas com diferentes teores de agente reticulante.

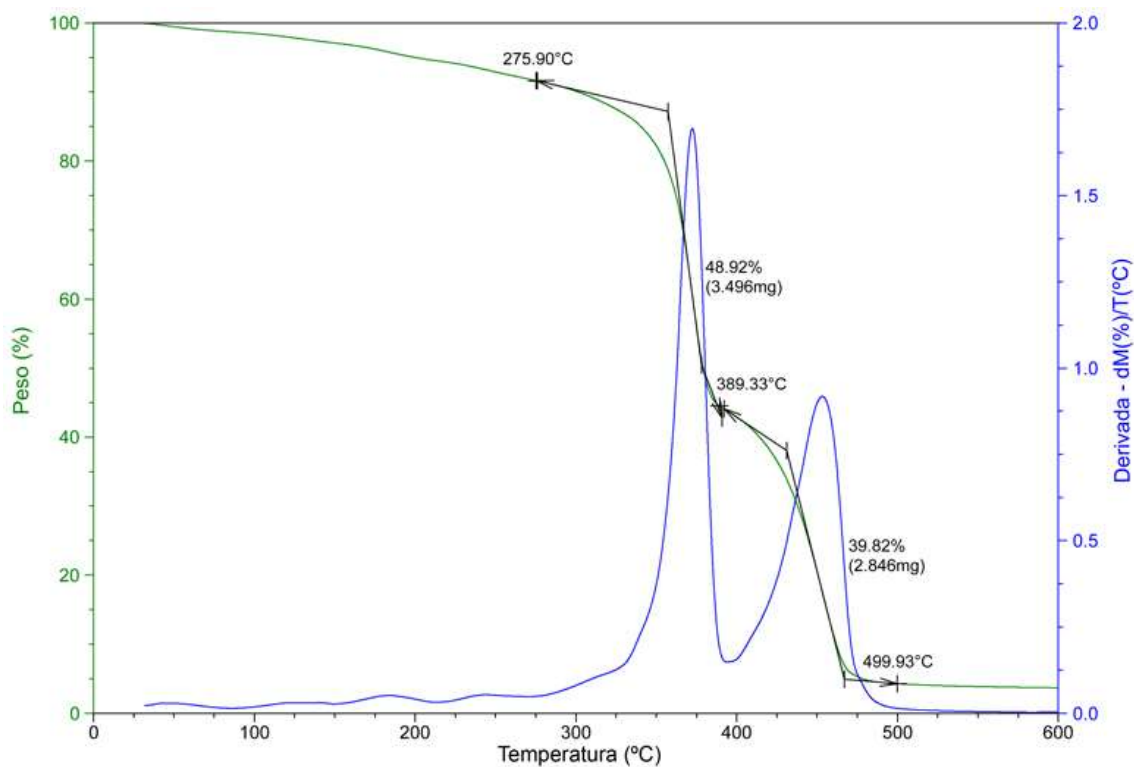


**Figura 45** - Perfis de distribuição de raio hidrodinâmico obtidos por DLS correspondentes a partículas sintetizadas com diferentes equivalentes de agente reticulante. As amostras foram preparadas a partir dos copolímeros **6a**, **6b** e **6c** da Tabela 5, na concentração de 2,5 mg/mL em solução tampão ácido acético/acetato de sódio com pH = 3,8.

Foi realizada também a síntese do (PDEA)<sub>n</sub>-P(DEA-co-EGDMA) utilizando o dimetacrilato de etilenoglicol como agente reticulante. Neste experimento, foram obtidas altas conversões do reticulante PDEGMA, cerca de 67 % e do PDEA, 96 %.

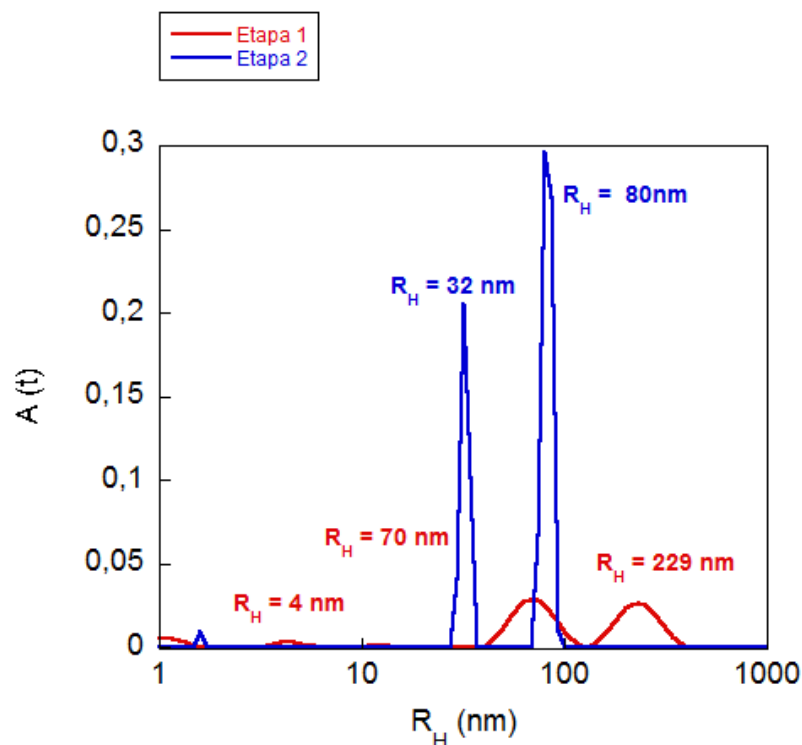
Como pode ser visto nas curvas de TGA e na DTG, mostradas na Figura 46, o PDEA apresenta duas etapas de perda de massa. Na primeira etapa, o polímero sofre uma perda de cerca de 49% da sua massa entre 270 a 380 °C, a qual é atribuída à degradação do grupamento dietilamino. Na segunda etapa, entre 389 e 500 °C, ocorre a segunda perda, de cerca de 40% de sua massa, correspondente à eliminação de parte da estrutura do PEGDMA,<sup>162</sup> e também da liberação de CO<sub>2</sub> e CO por processos de carbonização.

Segundo Abdellaoui e colaboradores,<sup>163</sup> o perfil de decomposição térmica dos polímeros metacrilatos contendo grupamentos amino, depende da estrutura da cadeia lateral alquílica do grupamento éster, assim, alguns podem se degradar facilmente a monômeros quando submetidos ao aquecimento, enquanto outros sofrem uma decomposição do grupamento éster sem formar o monômero correspondente.



**Figura 46** - Curva de TGA e primeira derivada do  $(PDEA)_{60}\text{-}b\text{-}P(\text{DEA-co-EGDMA})_2$ . A taxa de aquecimento utilizada foi de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  e atmosfera de  $\text{N}_2$  ( $50\text{ ml}/\text{min}$ ).

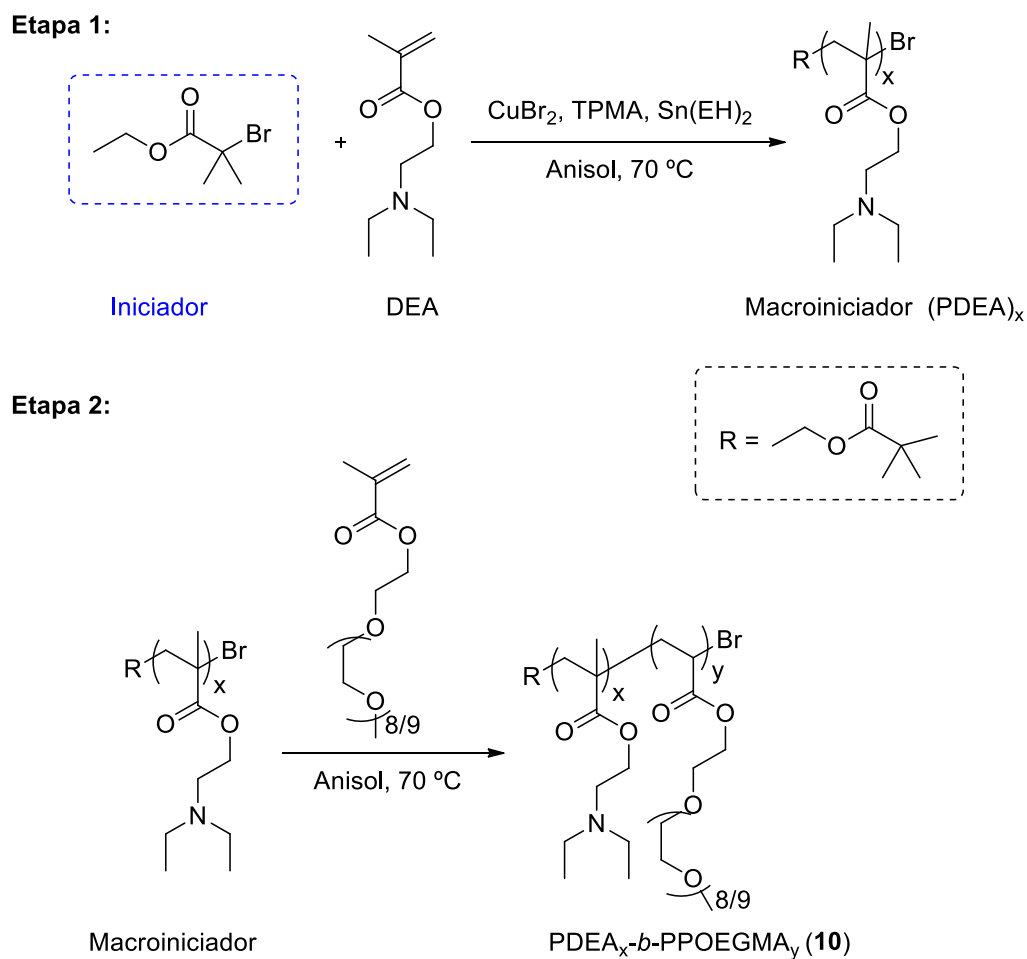
As amostras foram estudadas por DLS em solução tampão com  $\text{pH} = 3,8$ , pois em  $\text{pH}$  altamente básico, os grupamentos amino terciários do PDEA se encontram deprotonados, sem carga e portanto, são parcialmente insolúveis em meio aquoso.<sup>164</sup> Como pode ser observado na Figura 47, o polímero estrelado (etapa 2) apresenta tamanhos menores em relação ao homopolímero.



**Figura 47** - Perfis da distribuição de raio hidrodinâmico obtidos por DLS a  $90^\circ$  correspondentes às partículas de homolímero PDEA (etapa 1) e de  $(PDEA)_n$ - $b$ - $P(DEA-co-EGDMA)$  (etapa 2), a  $25^\circ\text{C}$ , concentração  $2,0\text{ mg/mL}$  em pH 3,8.

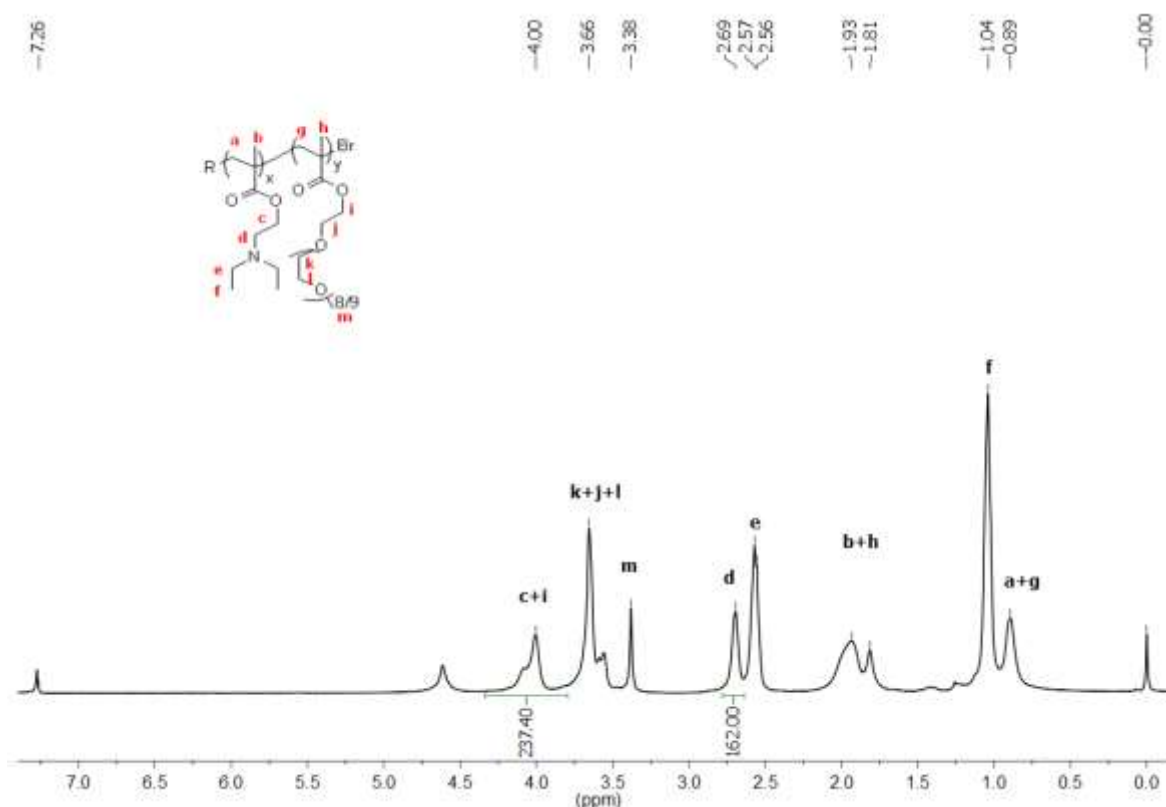
#### 4.5 TESTE DE POLIMERIZAÇÃO DO $(PDEA)_x$ - $b$ -(PPOEGMA) $_y$ (10)

A síntese desta macromolécula foi realizada via ARGET ATRP *one-pot two-steps*. Na primeira etapa, o monômero DEA foi polimerizado até atingir uma alta conversão (em torno de 80%), em seguida o POEGMA foi adicionado (etapa 2), obtendo-se como produto final um copolímero em bloco. Na Figura 48 está representada a estratégia de síntese copolímero dibloco.



**Figura 48** - Esquema de síntese do copolímero dibloco (PDEA)<sub>x</sub>-b-(PPOEGMA)<sub>y</sub> através de reação *one-pot two-steps*, envolvendo mecanismo de ARGET ATRP.

Para ambos os blocos foram obtidas altas conversões, de 81% para o PDEA e 58% para o PPOEGMA. As conversões foram calculadas a partir do espectro de RMN <sup>1</sup>H, como pode ser visualizado na Figura 49.



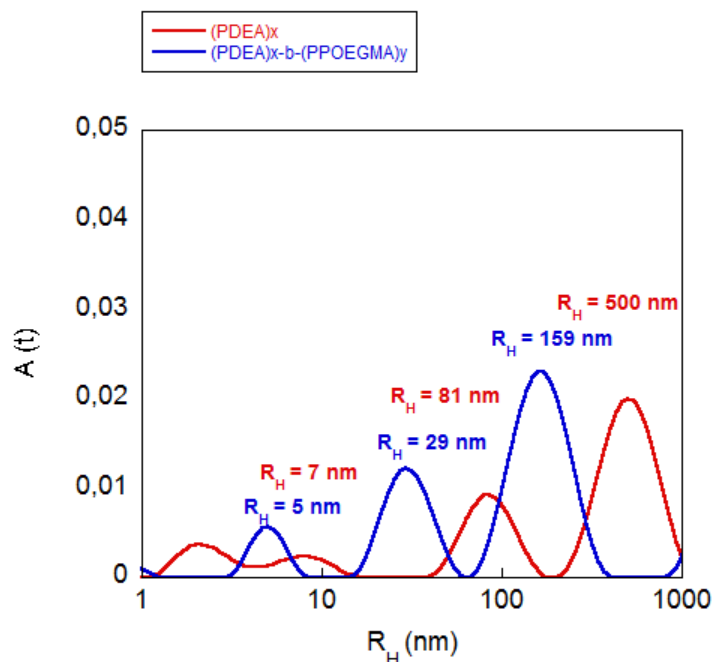
**Figura 49** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do dibloco  $\text{PDEA}_{80}\text{-}b\text{-PPOEGMA}_{45}$  precipitado em  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1).

Para avaliar o comportamento micelar e comprovar a formação do dibloco, realizou-se uma análise de espalhamento de luz de ambas as etapas da reação.

Para isto, uma alíquota foi retirada na primeira etapa da reação com 80 % de conversão do bloco PDEA, antes da adição do segundo bloco, e a outra alíquota foi coletada ao término da reação da segunda etapa, após 16 h.

Na Figura 50 estão representadas as curvas de distribuição de tamanho de ambas etapas de reação.

As soluções foram preparadas em tampão  $\text{pH} = 3,8$  e concentrações de 1  $\text{mg}/\text{mL}$ . É possível visualizar uma diminuição no tamanho das partículas ao término da reação, devido a auto-organização do sistema, onde o bloco hidrofóbico (PDEA) constitui o núcleo da micela e o bloco hidrofílico fica em contato com a solução aquosa, constituindo a corona da micela.



**Figura 50** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas em diferentes etapas da reação referentes ao PDEA<sub>80</sub>-*b*-PPOEGMA<sub>45</sub> a 25°C, concentração das soluções 1 mg/mL em pH 3,8.

Apesar de serem pouco frequentes na caracterização de materiais poliméricos, experimentos de análise elementar podem ser realizados para comprovar a formação do copolímero desejado. Efetivamente, foi uma análise essencial para verificar a formação dos produtos. Na Tabela 6 estão representados os valores teóricos e os obtidos experimentalmente para cada estrutura, a diferença encontrada entre os valores teóricos e experimentais pode ser justificada pelo fato que a reação de polimerização não apresenta 100% de conversão em nenhuma das etapas.

**Tabela 6** - Análise elementar do PDEA<sub>81</sub>-*b*-POEGMA<sub>43</sub>

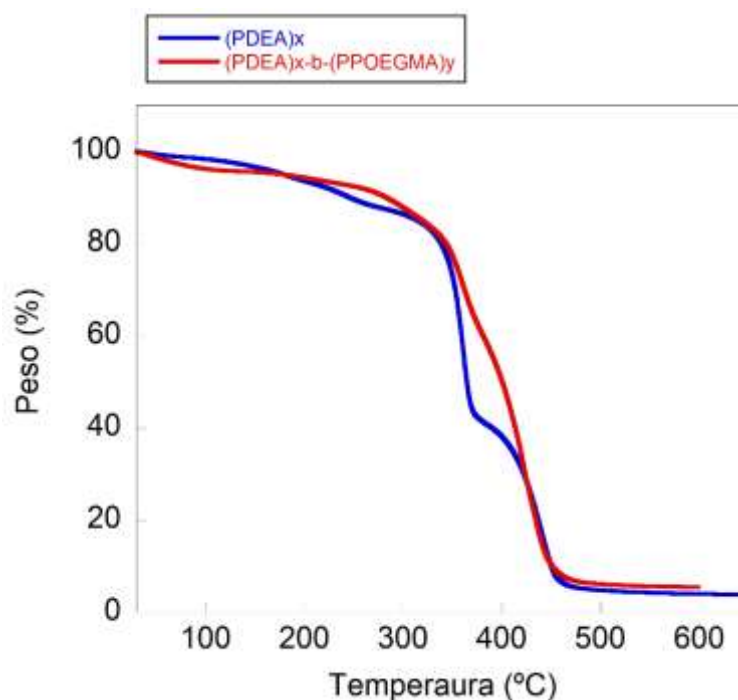
%	Análise elementar teórica	Análise elementar experimental
<b>C</b>	60,73	53,61
<b>H</b>	9,54	8,71
<b>N</b>	4,04	3,64

\* Análise elementar teórica foi calculada como se ambos os blocos apresentaram uma conversão de 100%. Fórmula molecular C<sub>1750</sub>H<sub>3300</sub>O<sub>550</sub>N<sub>100</sub>Br.

Na Figura 51 estão representadas as curvas de TGA, realizadas sob atmosfera de N<sub>2</sub>, do homopolímero e do copolímero dibloco. Nota-se que a curva referente ao homopolímero PDEA, apresenta duas etapas bem pronunciadas no processo de degradação térmica. A primeira apresenta uma faixa entre 300 a 390 °C com perda



de 46% da sua massa e cerca de 35% entre 392 a 511°C. Enquanto o dibloco apresenta três etapas de degradação, na primeira etapa o polímero perdeu cerca de 7% do sua massa entre 249 a 315 °C. Na segunda etapa cerca de 24% atribuída a degradação do grupamento dietilamino na faixa de 321 a 381 °C e cerca de 53% da sua massa na terceira etapa, entre a 383 a 500 °C, relativos a segmentos da cadeia lateral do PPOEGMA.<sup>165</sup>



**Figura 51-** Curvas de TGA, em azul está representada a curva do homopolímero PDEA e em vermelho a do copolímero PDEA-*b*-PPOEGMA. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min).

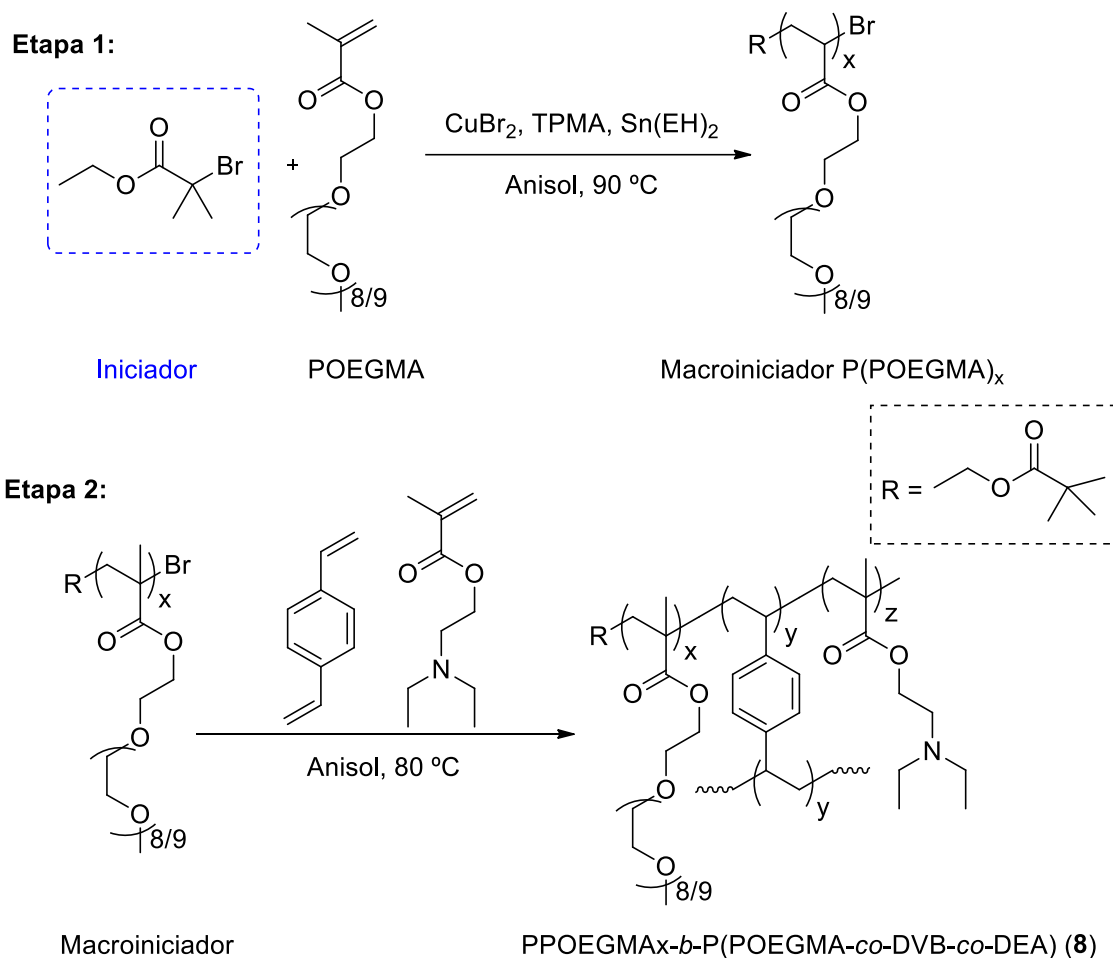
#### 4.6 SÍNTESE DOS NANOGÉIS (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-*co*-DVB-*co*-DEA) (8)

Os nanogéis são hidrogéis arranjados tridimensionalmente, formados por uma rede polimérica com alto grau de reticulação e com tamanhos de partícula dentro da escala nanométrica.

Estes nanogéis apresentam algumas características como, grande capacidade de armazenar água dentro da sua estrutura, sem que o mesmo seja dissolvido no meio, intumescimento, biocompatibilidade, e possibilidade de ajustes nas propriedades mecânicas e químicas.<sup>166-168</sup>

A síntese foi realizada pelo método *one-pot two-step*, utilizando a técnica ARGET ATRP. Essa técnica assegura que todas as cadeias que constituem a rede

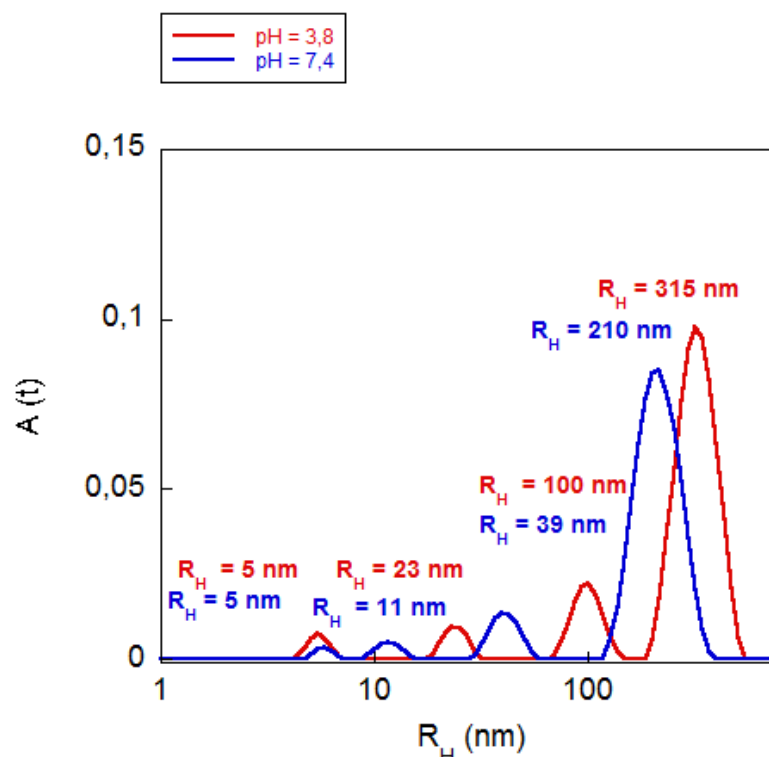
polimérica cresçam simultaneamente, de modo que os co-monômeros são consumidos de forma homogênea.<sup>169</sup> Ao adquirir uma conversão consideravelmente alta do primeiro monômero (neste caso o PPOEGMA), o segundo monômero e o reticulante são injetados na reação. Um esquema geral da síntese está representada na Figura 52.



**Figura 52** - Esquema geral de síntese *one-pot two steps* do nanogel (P(POEGMA)<sub>x</sub>-b-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA)) através do processo ARGET ATRP.

Testou-se diferentes formas para a síntese do nanogel utilizando o DVB como reticulante. Na Tabela 7 apresenta-se um resumo das principais reações realizadas neste trabalho usando o reticulante em questão. O maior problema encontrado neste trabalho foi provar a conversão dos monômeros neste sistema através da técnica de RMN <sup>1</sup>H. Mesmo com a utilização do DMF como padrão interno para monitorar o consumo dos monômeros, não foi possível calcular a conversão, pois as áreas das integrais de ambos os monômeros ora diminuí, ora aumenta, impossibilitando o cálculo.

Para a síntese do polímero **8b** foi testado o uso da bomba de seringa para adição do  $\text{Sn}(\text{EH})_2$ , isso para garantir uma alimentação contínua de agente redutor. Segundo Simakova e colaboradores,<sup>24</sup> as polimerizações utilizando adição contínua de agente redutor são mais lentas no início, mas no decorrer da reação são aceleradas. Ressaltam também que a adição lenta de agente redutor ao meio resulta na formação de polímeros de baixa dispersidade.<sup>51</sup> Neste experimento, ao adicionar a segunda etapa da reação (DEA, DVB), colocou-se cerca de 30% de  $\text{Sn}(\text{EH})_2$  direto no schlenk, e o 70% restante foi adicionado via bomba de seringa com uma taxa de 0,07 mL/min. Realizou-se análise do produto final em diferentes pHs, tampão acetato (pH = 3,8) e tampão fosfato (pH = 7,4), Figura 53. Supõem-se que esta diferença no tamanho das populações esteja relacionada com a quantidade de água retida no núcleo do gel, em pH ácido as cadeias do bloco PDEA estão ionizadas causando um aumento na estrutura da partícula em função das repulsões entre as cadeias, possibilitando assim um maior aprisionamento da água nos interstícios do retículo.<sup>116</sup>



**Figura 53** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel **8b**, em diferentes pHs com concentrações de 1 mg/mL, medidas com ângulo de espalhamento de  $90^\circ$ .

Segundo Mane e colaboradores<sup>116</sup>, aumentando a quantidade de reticulante na reação, menor o intumescimento da partícula, isto porque em polímeros altamente

reticulados as cadeias poliméricas estão mais curtas e entrelaçadas o que diminui o intumescimento, quando o grau de reticulação é diminuído as cadeias se tornam mais longas e adquire uma configuração mais expandida, permitindo que ocorra a entrada do solvente mais facilmente. Porém, não é possível afirmar que os sistemas apresentados na Tabela 7 seguem esse comportamento, pois não foi possível calcular a conversão do DVB na maioria dos casos.

No experimento **8d**, parte-se de um macroiniciador (PPOEGMA-Br) com uma conversão de 85%. Os monômeros foram adicionados em momentos distintos, após a conversão do PPOEGMA foi adicionado o DVB e, após 5 horas, com conversão de aproximadamente de 30%, foi adicionado o DEA. Com 6 horas da adição do DEA a reação foi parada através da abertura do frasco para entrada de ar atmosférico. Não houve conversão do DEA, enquanto que a conversão final do DVB foi de 45%.

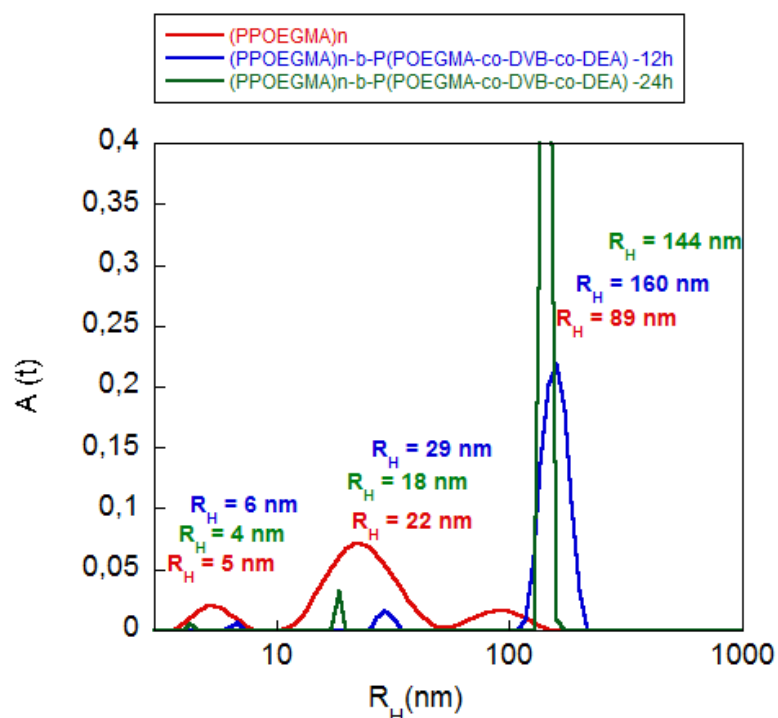
**Tabela 7** - Síntese do  $(\text{PPOEGMA})_n\text{-}b\text{-P}(\text{POEGMA}\text{-}co\text{-DVB}\text{-}co\text{-DEA})$  via ARGET ATRP

Pol.	[POEGMA]:[DVB]:[DEA]: [I]:[L]:[cat]:[R]	Conv.% <sup>a</sup> (PPOEGMA) <sub>x</sub> -b- P(DVB) <sub>y</sub> -co-(DEA) <sub>z</sub>	R <sub>H</sub> <sup>b</sup> (nm)		
<b>8a</b>	70:10:50: 1:0.06:0,01:0,1	84-ND-ND	9	25	121
<b>8b*</b>	70:10:50: 1:0.06:0,01:0,2	71-ND-ND	5	25	100
<b>8c</b>	70:12:50: 1:0.06:0,01:0,2	84-ND-ND	3	5	271
<b>8d#</b>	1:12:70: 0.06:0,01:0,1	85-45-NC	9	30	180

<sup>a</sup>A conversão do bloco PPOEGMA é no momento da adição do reticulante. A conversão do DVB e do PDEA É calculada ao final da reação, \*agente redutor adicionado com a bomba de seringa a alimentação contínua do agente de redução a uma taxa de 0,07mL/h. # Partiu-se de um macroiniciador, ND-Não foi possível calcular a conversão. NC-Não houve conversão do monômero DEA, <sup>b</sup>Raio hidrodinâmico das partículas auto-organizadas em tampão ácido acético/acetato de sódio pH 3,8 foram obtidos por DLS.

Para a reação **8c**, retirou-se alíquotas de diferentes períodos para fazer testes de DLS e RMN <sup>1</sup>H. As amostras de DLS foram preparadas em MeOH com uma concentração inicial de 5 mg/mL, testou-se utilizando filtro de nylon de 0,45 µm e sem filtrar, apenas centrifugadas a 2.000 rpm por 3 minutos. O produto final apresentou um aspecto gelatinoso.

Figura 54 estão representadas as análises de DLS, dos diferentes períodos de reação, ambas são filtradas com filtros de nylon. Na primeira etapa de reação, correspondente à síntese do homopolímero PPOEGMA, a concentração da amostra analisada foi de 5 mg/mL, enquanto que as amostras referentes aos demais estágios da reação, nas mesmas condições de análise, tiveram que ser diluídas para 2,5 mg/mL em função do espalhamento excessivo, no entanto, apresentaram boas curvas de correlação.

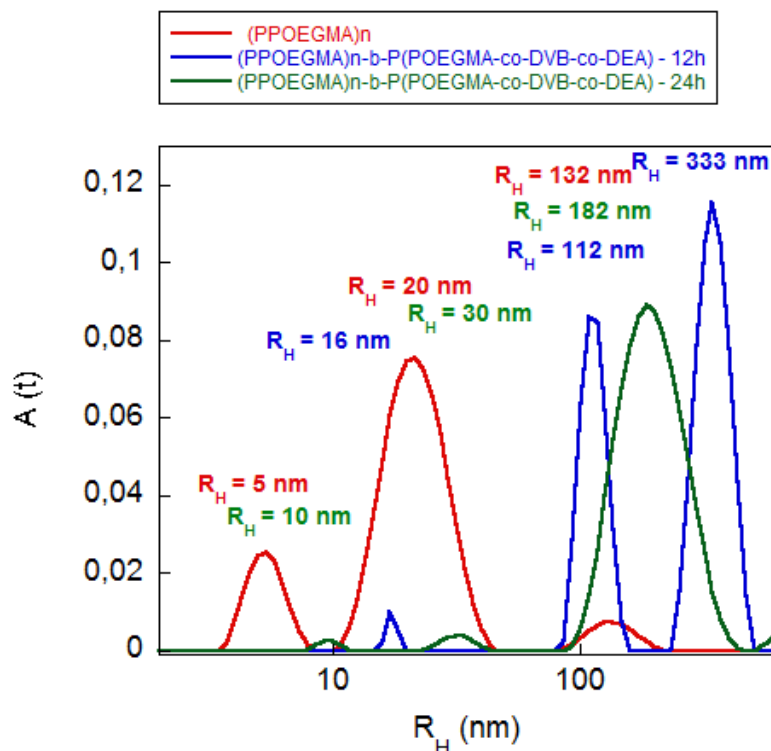


**Figura 54** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel 8c utilizando filtro de nylon, concentração da solução de (PPOEGMA) 5 mg/mL, concentração dos nanogéis 2,5 mg/mL.

Na Figura 55 está representado a análise de DLS sem o uso de filtro. Na primeira etapa, onde havia apenas o PPOEGMA, a concentração da amostra analisada foi de 5 mg/mL e as curvas de correlação não apresentaram um comportamento ideal, como o apresentado com 12 h e 24 h de reação. Nestes dois últimos casos, a intensidade de espalhamento teve um aumento significativo, de modo que a concentração teve que ser diluída para 1 mg/mL. Realizou-se esta mesma análise após 24 h para ver se o comportamento permanecia o mesmo, o qual foi confirmado.

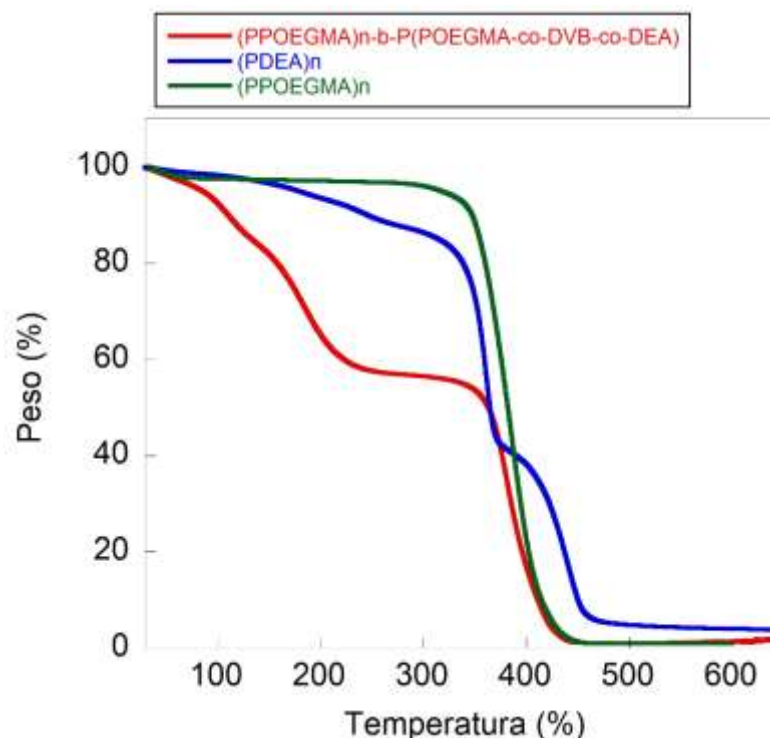
Nota-se que em ambos os casos, tanto filtrada como as centrifugadas, à medida que vai passando o tempo de reação, ocorre um provável aumento da conversão,

fazendo com que ocorra uma maior reticulação da partícula, causando um decréscimo no tamanho das população das partículas.



**Figura 55** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel 8c sem filtrar, concentração da solução de (PPOEGMA) 5 mg/mL, concentração dos nanogéis 1,0 mg/mL.

Realizou-se uma análise termogravimétrica deste nanogel para monitorar a perda de massa em função da temperatura. Na Figura 56 estão representadas as curvas de TGA dos homopolímeros PPOEGMA e PDEA e da macromolécula **8c**. Nota-se que a degradação térmica do nanogel apresenta três estágios de perda de massa. A primeira degradação está em torno de 52 a 139 °C, com cerca de 14% de sua massa atribuída a perda de produtos voláteis que provavelmente estão aprisionados dentro da rede polimérica. A segunda perda de massa está entre 240-275 °C com cerca de 28%. A última e maior perda com cerca de 56% de sua massa em torno de 280 a 480 °C.



**Figura 56** - Curvas de análise termogravimétrica, em verde o homopolímero (PPOEGMA), a curva azul representa o homopolímero (PDEA) e em vermelho o nanogel **8c**. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min)

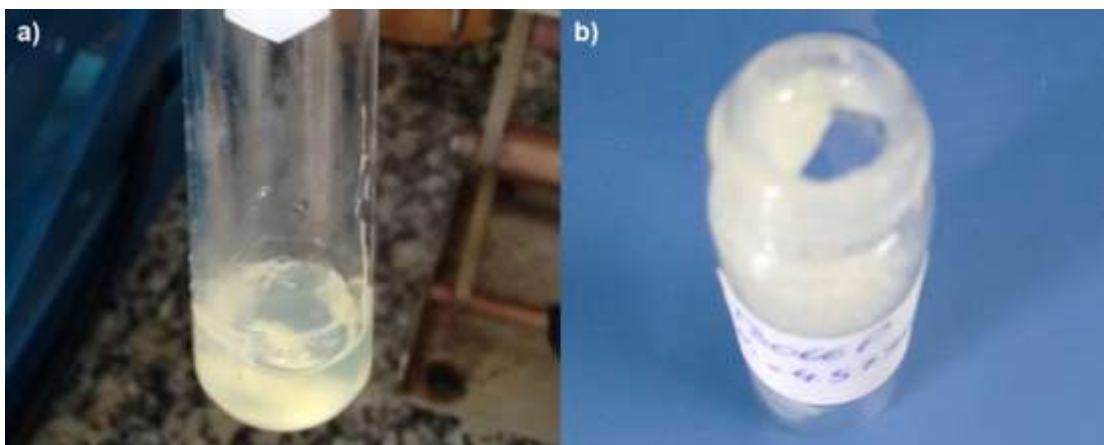
Para a confirmação da formação do (PPOEGMA)<sub>n</sub>-b-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA), houve a necessidade de realizar uma análise elementar. Na Tabela 8 estão representados os valores teóricos e calculados. Nota-se que os valores calculados estão bem próximos dos valores obtidos experimentalmente, indicando que houve conversão de ambos monômeros.

**Tabela 8** - Análise elementar do nanogel 8c - (PPOEGMA)<sub>n</sub>-b-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA)

%	Análise elementar teórica	Análise elementar calculada
<b>C</b>	60,20	54,45
<b>H</b>	9,10	8,46
<b>N</b>	2,10	2,11

Análise elementar teórica foi calculada como se ambos os blocos apresentaram uma conversão de 100%. Fórmula molecular C<sub>1670</sub>H<sub>3030</sub>O<sub>590</sub>N<sub>50</sub>Br

No final da reação o produto apresentou uma tonalidade amarelada, provinda do Cu (I) e um aspecto gelatinoso, como pode ser visualizado na Figura 57.



**Figura 57** - Foto do nanogel 8c, (a) antes de abrir o sistema e parar a reação, (b) precipitado em éter etílico a baixa temperatura, formando uma pasta com coloração branca.

#### 4.7 SÍNTESE DOS NANOGEIS - $(\text{PPOEGMA})_n\text{-}b\text{-P}(\text{POEGMA}\text{-}co\text{-EGDMA}\text{-}co\text{-DEA})$ (9)

A metodologia usada na síntese de destes nanogéis é igual a citada no item 4.6, apenas ocorre a mudança do agente reticulante divinilbenzeno para o dimetacrilato de etilenoglicol, EGDMA. O esquema de síntese deste nanogel já foi representado no capítulo do procedimento experimental de síntese dos polímeros, no item 3.3.5.

Segundo Lutz e colaboradores<sup>169</sup> os higrógelos reticulados ( $\text{MEO}_2\text{MA}\text{-}co\text{-OEGMA}$ ) covalentemente com o EGDMA, apresentaram um comportamento termossensível em água e sua LCST são comparáveis com as macromoléculas de cadeia simples. O grau de intumescimento/desintumescimento em água foi considerado apropriado para aplicações biomédicas. Na Tabela 9 estão representados os principais sistemas de nanogéis sintetizados neste trabalho utilizando o EGDMA como reticulante.

Ambas amostras foram feitas em tampão com  $\text{pH} = 3,8$  com concentração 2,5 mg/mL. Torna-se complicado relacionar os três experimentos citados na tabela, pois não se sabe qual a porcentagem de reticulante convertida e as conversões da primeira etapa foram diferentes.

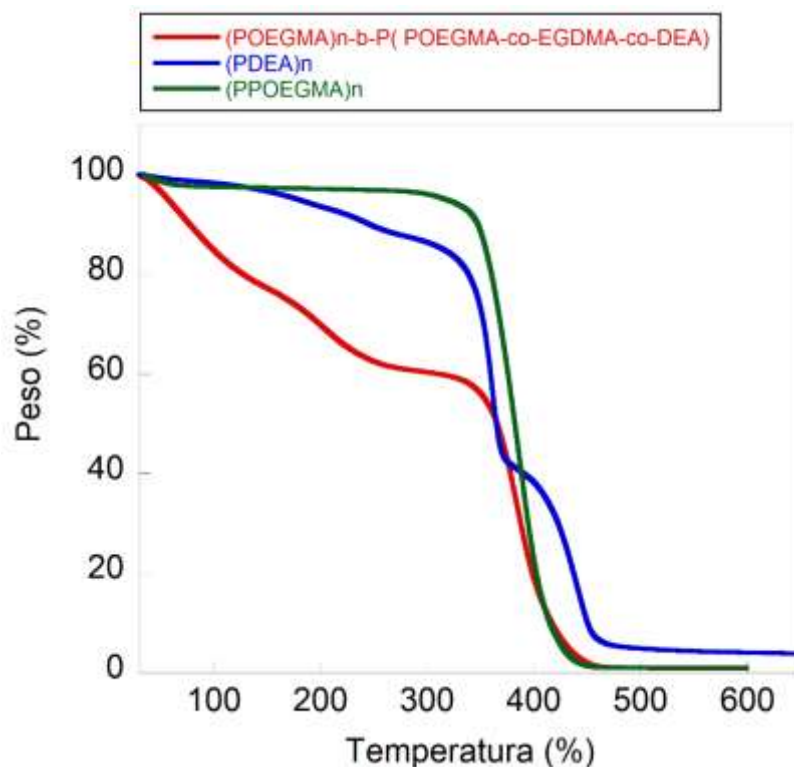


**Tabela 9** - Síntese do (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-*co*-EGDMA-*co*-DEA) via ARGET ATRP

Pol.	[POEGMA]:[EGDMA]:[DEA]: [I]:[L]:[cat]:[R]	Conv.% <sup>a</sup> (PPOEGMA) <sub>x</sub> - <i>b</i> - P(EGDMA) <sub>y</sub> - <i>co</i> -(PDEA) <sub>z</sub>	R <sub>H</sub> <sup>b</sup> (nm)		
<b>9a</b>	20:5:20: 1:0,06:0,01:0,1	95-ND-25	4	73	680
<b>9b</b>	70:12:50: 1:0,06:0,01:0,2	70-ND-ND	4	40	158
<b>9c</b>	70:3:50: 1:0,06:0,01:0,2	80-ND-ND	5	21	138

<sup>a</sup>A conversão do bloco PPOEGMA é calculada no momento da adição do reticulante. ND-Não foi possível calcular a conversão, <sup>b</sup>Raio hidrodinâmico das partículas auto-organizadas em tampão ácido acético/acetato de sódio pH 3,8 foram obtidos por DLS.

Análises de TGA foram realizadas para avaliar o comportamento térmico deste nanogel. Na Figura 58 está representada as curvas de TGA dos homopolímeros PPOEGMA, PDEA e do nanogel 9c. Nota-se que o comportamento do nanogel é bem diferenciado dos homopolímeros, a degradação começa a ocorrer bem antes que os demais, numa faixa de 50 a 150 °C relativo a perda de produtos voláteis, como por exemplo, o solvente da reação (MeOH) que está aprisionado dentro de estrutura reticulada. A segunda etapa de perda de massa ocorre entre 180 a 300 °C com perda de 17% de sua massa, e a terceira inicia em 300 a 490 °C referente a provável perda do PPOEGMA, PEGDMA.



**Figura 58** - Curvas de análise termogravimétrica, em verde o homopolímero (PPOEGMA), a curva azul representa o homopolímero (PDEA) e em vermelho o nanogel **9c**. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera de N<sub>2</sub> (50 ml/min).

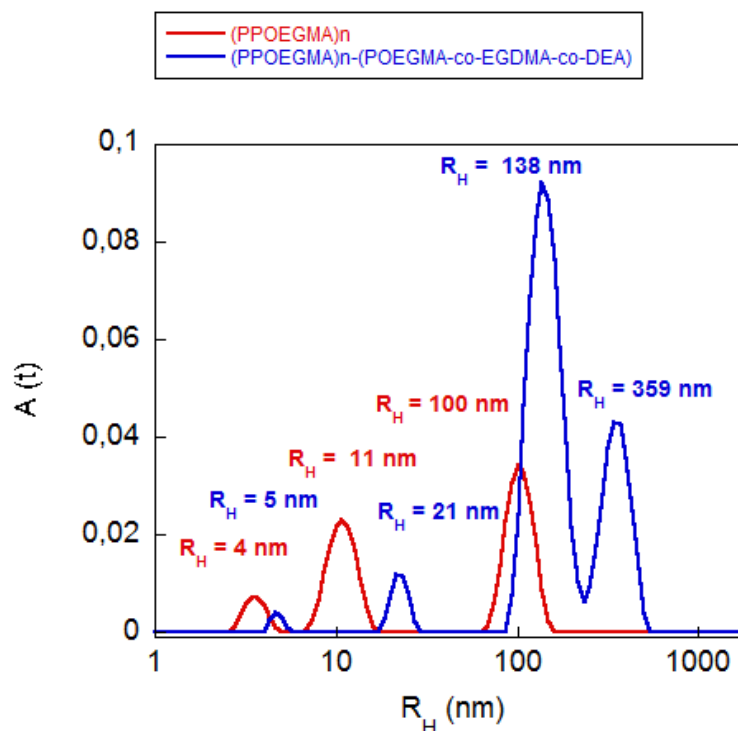
Novamente, o RMN <sup>1</sup>H não forneceu dados conclusivos, e portanto, foi necessária a realização da análise elementar da amostra, a qual está representado na Tabela 10. Neste caso, como foi usado o EGDMA como agente reticulante, fica ainda mais difícil calcular a conversão por RMN, pois os monômeros de ambos aparecem com deslocamentos químicos muito semelhantes, impossibilitando monitorar estes picos, conseqüentemente o cálculo da conversão não pode ser realizado.

**Tabela 10**- Análise elementar do nanogel **9c** - PPOEGMA-*b*-P(POEGMA-*co*-EGDMA-*co*-DEA)

%	Análise elementar teórica	Análise elementar calculada
<b>C</b>	58,66	53,99
<b>H</b>	9,13	8,75
<b>N</b>	2,5	3,50

Análise elementar teórica foi calculada como se ambos os blocos apresentaram uma conversão de 100%. Fórmula molecular C<sub>1581</sub>H<sub>2955</sub>O<sub>602</sub>N<sub>50</sub>Br

As análises de DLS foram realizadas para analisar o comportamento micelar das amostras, como mostrado na Figura 57. Quando comparamos intensidade de espalhamento do PPOEGMA (etapa 1) com o (PPOEGMA)<sub>n</sub>-*b*-P(POEGMA-*co*-EGDMA-*co*-DEA) (etapa 2), observou-se que ocorreu um aumento significativo do espalhamento na etapa 2, indicando um aumento no raio hidrodinâmico.



**Figura 59** - Perfis das distribuições de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o nanogel 9d, amostras centrifugadas a 2000 rpm por 2 minutos.

## **5 CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES DA SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS**

Neste capítulo, serão apresentados e argumentados os resultados obtidos acerca da síntese e as aplicações das nanopartículas de paládio e ouro. Todas as macromoléculas sintetizadas na primeira etapa deste trabalho de doutorado (Figura 32) além do PEO<sub>113</sub> obtido comercialmente, foram elegidas para testar a influência na formação e estabilização de tais nanopartículas metálicas.

Os sistemas híbridos foram preparados usando tampão fosfato (PBS) com pH = 7,4, tampão bórax com pH = 9,2, e água. Todos os sistemas preparados em água foram acidificados com ácido clorídrico (0,5 mol/L, 20 µL) para manter um padrão, o pH ficou em entre 3-4. Os sistemas (5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11) foram acidificados para a protonação dos grupamentos nitrogenados presentes no bloco PDEA, (pKa 7,4) para tornar possível a solubilização do polímero no meio.<sup>57, 61, 157</sup>

A formação e as propriedades das nanopartículas de ouro, paládio e dos respectivos sistemas híbridos, foram avaliadas por técnicas de imagem direta (TEM), espalhamento de luz (DLS) e espectroscopia (UV-Vís). O nanogel (POEGMA)*n-b*-P(POEGMA-*co*-DVB-*co*-DEA) foi selecionado para ilustrar inicialmente os resultados obtidos para a preparação de MNPs revestidas.

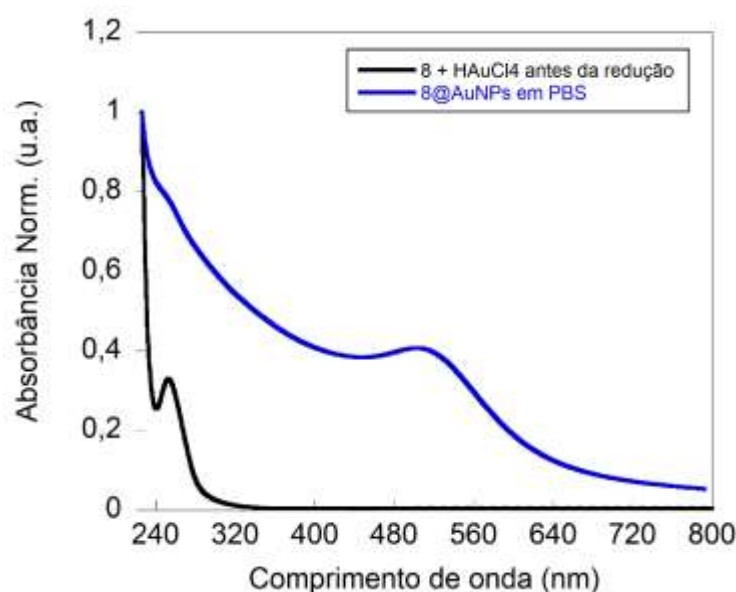
## 5.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

### 5.1.1 Nanopartículas de ouro (AuNPs)

Dentre os métodos existentes na literatura para comprovar a formação das NPs, a espectroscopia de UV-Vis é uma técnica simples, rápida e não destrutiva que permite estimar tamanho, forma e concentração das NPs,<sup>170, 171</sup> além de ser um equipamento presente na maioria dos laboratórios. As sínteses foram estudadas por UV-Vis. e a metodologia utilizada foi determinada em outro trabalho realizado no grupo.<sup>17</sup>

Os espectros foram registrados numa região entre 200-800 nm, onde as AuNPs apresentam uma banda acentuada bem característica na região do visível devido a ressonância plasmônica de superfície (SPR, do inglês “*surface plasmon resonance*”).<sup>172</sup> Na Figura 60 está representado os perfis dos espectros de UV-Vís. referentes aos íons Au (III) e Au (0). Nota-se a presença de uma banda na região de 260 nm, atribuída aos íons de Au(III) (linha preta),<sup>173</sup> a qual desaparece após a adição de agente redutor moderado, NaBH<sub>4</sub>, à solução de nanogel@AuNps. O Au (0) obtido

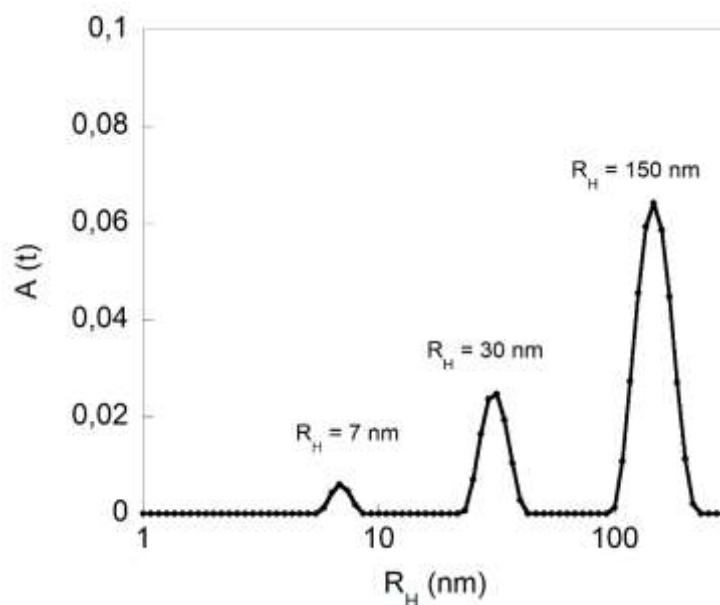
após a redução apresenta uma banda de ressonância plasmônica em torno 516 nm (linha azul). A coloração da solução passa de uma tonalidade amarela, referente ao Au (III) a uma tonalidade rósea, indicando a formação de AuNPs. Vale ressaltar que a coloração do meio está diretamente ligada à forma e ao tamanho das nanoestruturas formadas.<sup>174</sup>



**Figura 60** - Espectro UV-vis para íons Au(III) e 8@AuNPs sintetizados na presença de (POEGMA)<sub>67</sub>-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA) dissolvido em tampão PBS, conforme indicado ([Au (III)] = 0,275 mol/L, Cpolímero = 1,0 mg/mL).

A absorbância máxima observada para o sistema 8@AuNPs (linha azul) no espectro da Figura 60 é de aproximadamente 0,895 u.a. (sem a normalização da absorbância) com uma banda de SPR em aproximadamente 516 nm. Segundo Link e colaboradores,<sup>175</sup> o valor de absorbância máxima está diretamente ligada ao número de partículas formadas, enquanto que o comprimento de onda máximo está correlacionado com o tamanho de partículas formadas,<sup>176, 177</sup> assim podemos sugerir que ocorre a formação de populações de AuNPs relativamente pequenas. Segundo Jain e colaboradores,<sup>178</sup> nanoesferas de ouro em solução (água) com tamanho aproximado de 10 nm apresentam SPR em torno de 520 nm.

Analisando o gráfico de intensidade de espalhamento *versus* raio hidrodinâmico do sistema 8@AuNPs, Figura 61, verifica-se que há a presença de 3 populações distintas,  $R_H = 7$  nm,  $R_H = 30$  nm e  $R_H = 150$  nm, esta última pode estar associada à formação de agregados dinâmicos.

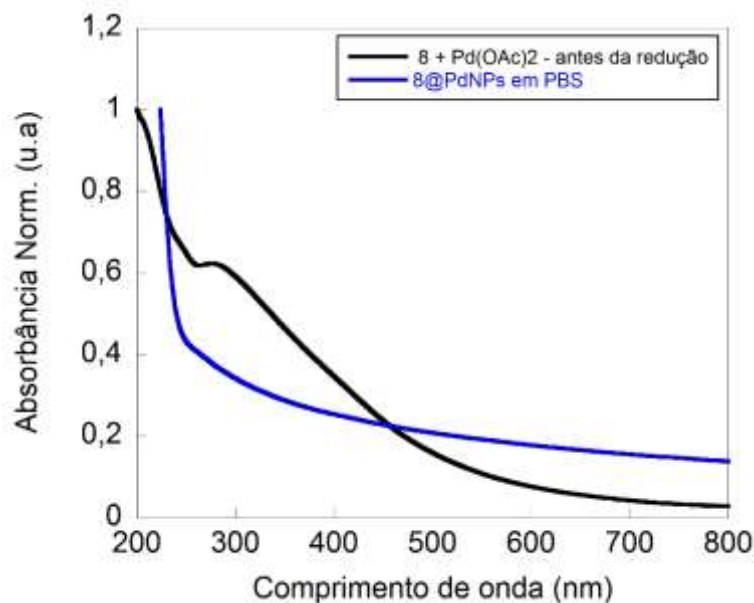


**Figura 61** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o sistema **8@AuNPs** em solução tampão com pH 7,4, medidas com ângulo de espalhamento de 90°.

### 5.1.2 Nanopartículas de paládio (PdNPs)

Para que a redução dos íons de Pd (II) a Pd (0) fosse semelhante para todos os sistemas, independentemente da natureza da macromolécula utilizada como estabilizante, a reação também foi conduzida na presença de NaBH<sub>4</sub> e em diferentes valores de pH, ambos favorecendo a ocorrência de estruturas auto organizadas na forma de micelas esféricas (pH > pKa em casos responsivos ao pH).

Como pode ser visualizado no espectro de UV-Vis. da Figura 62, tem-se a presença de uma banda próxima de 300 nm referente aos íons Pd (II), antes da adição do NaBH<sub>4</sub> (linha preta),<sup>11, 17, 179</sup> após a adição do agente redutor esta banda desaparece, indicando a redução do Pd (II) a Pd (0) e, portanto, a formação das PdNPs (linha azul).



**Figura 62** - Espectro UV-vis para íons Pd (II) e 8@PdNPs sintetizados na presença de (POEGMA)<sub>67</sub>-P(POEGMA-co-DVB-co-DEA) (**8**) dissolvido em tampão PBS, conforme indicado ([Pd (II)] = 0,275 mol/L, Cpolímero = 1,0 mg/mL).

Conforme já mencionado e visualizado no gráfico acima, as PdNPs não apresentam uma banda SPR aparente como ocorre com outros metais, Au, Cu e Ag, no espectro de UV-Vís, <sup>91, 180</sup> pois esta banda está situada acima desta região, isto é, em comprimentos de onda maiores.

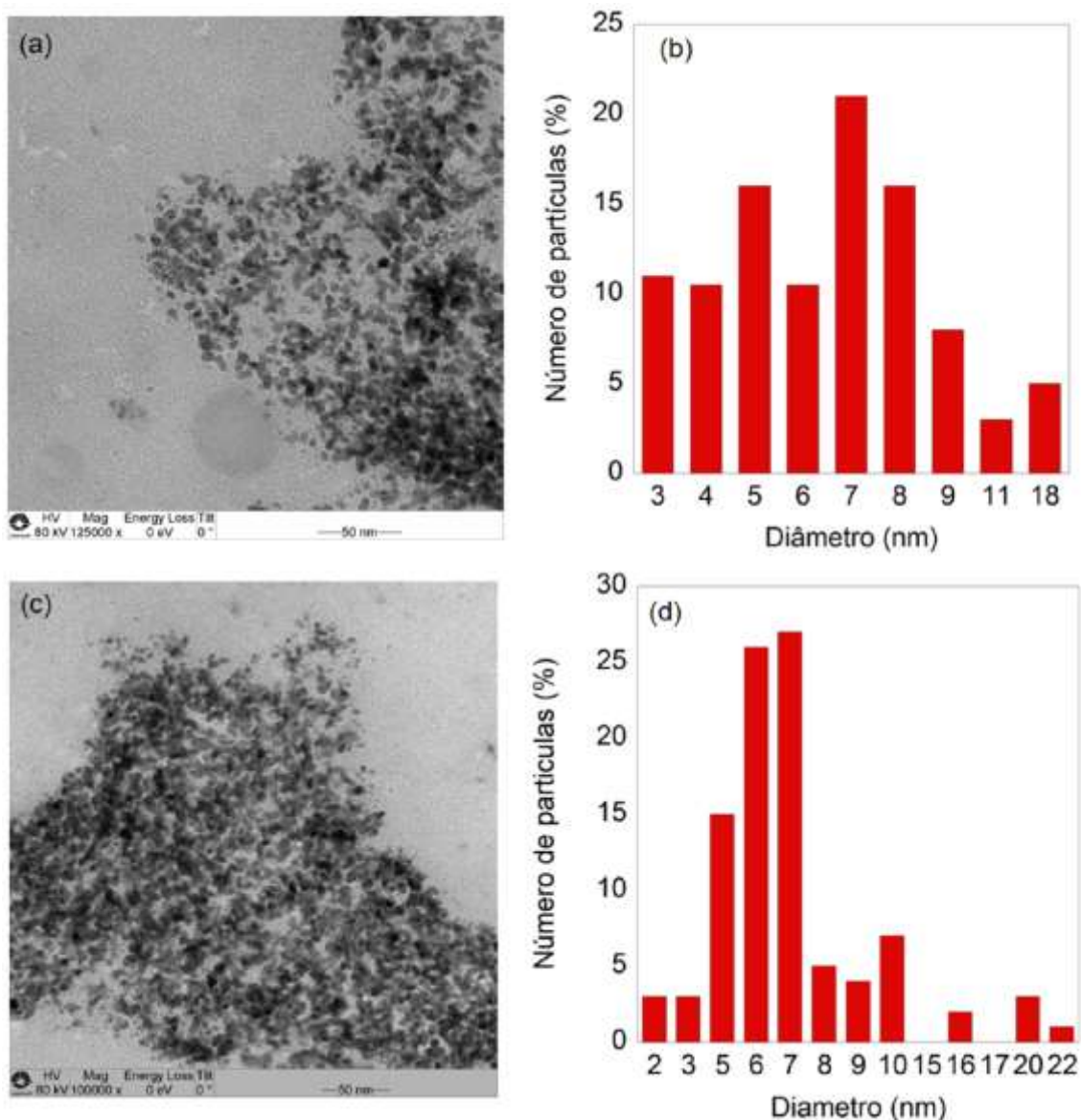
A formação das PdNPs também pode ser visualizada a olho nu pela mudança de cor do meio reacional, visto que o acetato de paládio em solução apresenta uma coloração marrom e, após ser reduzido a Pd(0), apresenta uma coloração cinza escura.<sup>181, 182</sup>

Os tamanhos das nanopartículas metálicas sintetizadas neste estudo variam entre 5-8 nm, como pode ser observado nas imagens de microscopia de transmissão, juntamente com o gráfico de distribuição de tamanho dos sistemas 8@PdNPs (a) e (b) e sistema 9@PdNPs (c) e (d), Figura 63. Os diâmetros e as distribuições de tamanho da Figura 63 (b) e (d) foram extraídos das imagens de TEM, através da medida de aproximadamente 80 partículas, utilizando o software FIJI imageJ. O modo que as partículas estão arranjadas e estabilizadas depende da arquitetura da macromolécula utilizada.

Observa-se que não há um controle de onde as partículas metálicas estão localizadas, elas podem crescer dentro do núcleo, na interface núcleo /casca, na região da casca, ou até mesmo se manterem em solução, sendo estabilizadas por



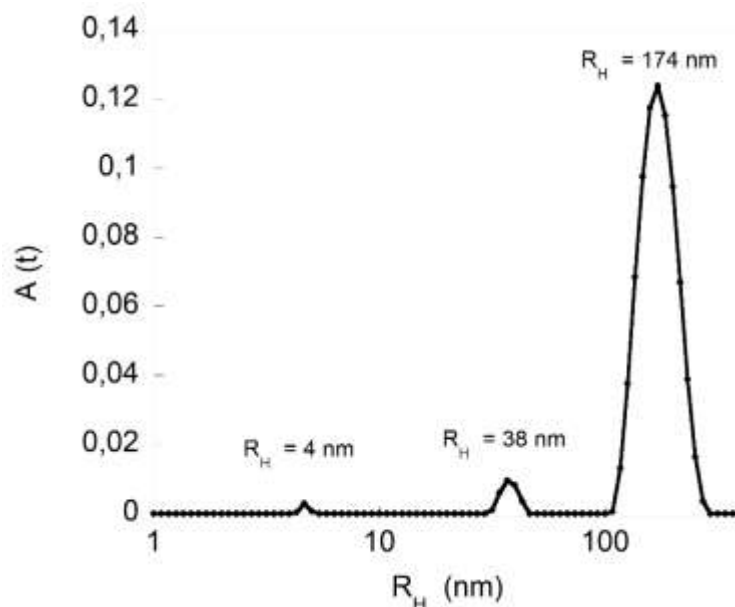
algumas moléculas de polímero. Nestas imagens de TEM, mesmo que tenha sido capturada em uma região mais aglomerada, é possível observar que a maioria das nanopartículas de paládio apresentam uma geometria esférica.



**Figura 63** - Imagens de microscopia eletrônica de transmissão juntamente com os histogramas dos sistemas 8@PdNPs (a) e (b) e do sistema 9@PdNPs (c) e (d).

O tamanho total das nanopartículas de PdNPs foi determinado por espalhamento de luz, onde pode-se observar a presença de três distribuições distintas, com raios hidrodinâmicos de 4 nm, 38 nm e 174 nm, no caso do sistema 8@PdNPs, Figura 64. Um modo de relaxamento lento correspondente a partículas

maiores foi evidenciado para esses sistemas devido a interações intermoleculares dinâmicas e à agregação. A natureza dinâmica do espalhamento destes objetos pode ser comprovada através da passagem destas soluções em filtros com tamanho de poro de 100 nm, constatando-se que os tempos de relaxação não foram afetados.



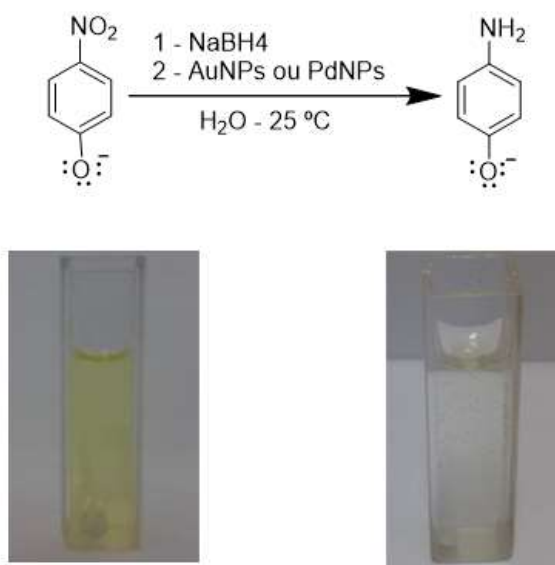
**Figura 64** - Perfil da distribuição de raio hidrodinâmico das partículas obtidas com o sistema **8@PdNPs** em solução tampão com pH 7,4, medidas com ângulo de espalhamento de 90°.

Após a obtenção e a caracterização detalhada das nanopartículas de ouro e paládio, partiu-se para os estudos catalíticos, onde foi testado a redução do *p*-nitrofenol a *p*-aminofenol e para as PdNPs também foram realizados testes de reações de acoplamento de Suzuki.

## 5.2 ATIVIDADE CATALÍTICA

A redução do *p*NF tem sido extensamente utilizada como reação modelo para validar a atividade catalítica das nanopartículas metálicas, principalmente porque a evolução da reação pode ser acompanhada facilmente por UV-Vís.<sup>127-129</sup>

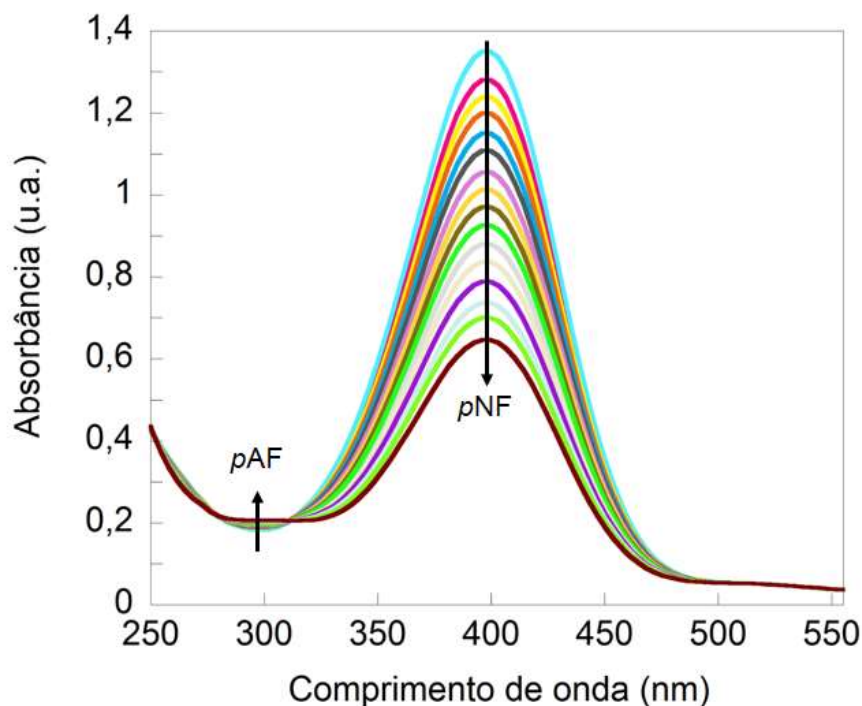
Utilizando NaBH<sub>4</sub> como agente redutor e um metal como catalisador nesta reação de redução, autores observaram que na ausência do catalisador o NaBH<sub>4</sub> não é um agente eficaz de redução. Já quando o catalisador foi inserido a reação, ocorre uma redução da barreira energética, fazendo com que a reação ocorra rapidamente,<sup>183-185</sup> conforme pode ser visualizado na Figura 65.



**Figura 65** - Redução do *p*NF a *p*AF na presença do catalisador metálico, Au ou Pd, neste caso.

O produto desta reação, *p*-aminofenol, absorve na mesma região do *p*-nitrofenol, em torno de 300 nm. Para evitar a sobreposição das bandas em 300 nm, eliminou-se o pico do *p*NF, para isto foi adicionada 6  $\mu\text{L}$  de uma solução de NaOH (0,5 mol/L), acarretando a formação da espécie desprotonada, *p*-nitrofenolato (solução com tonalidade amarela, com pode ser visualizada na Figura 65).<sup>183</sup>

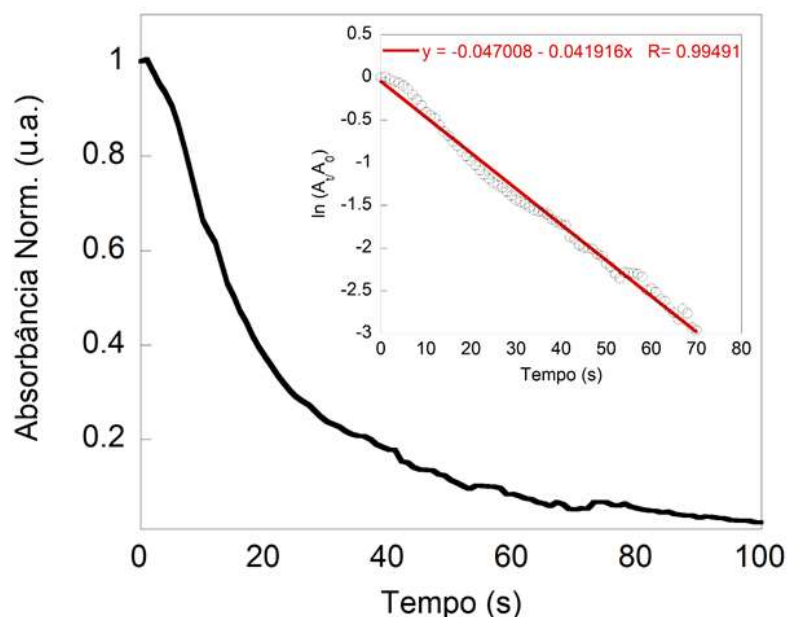
A reação é acompanhada por duas variações na absorbância: uma diminuição em 400 nm, devido ao consumo do reagente *p*NF e um aumento em 300 nm associado à formação do produto *p*AF, conforme pode ser observada na Figura 66. Como a quantidade de NPs adicionada é muito pequena, os espectros de absorção do *p*NF são pouco afetados pela presença de nanopartículas de paládio, a mesma afirmação serve para o uso das AuNPs.<sup>12</sup>



**Figura 66** - Espectros UV-Vis registrados em função do tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema **8**@PdNPs ( $[pNF] = 1 \times 10^{-4}$  mol/L,  $[NaBH_4] = 5 \times 10^{-3}$  mol/L,  $[NaOH] = 1 \times 10^{-3}$  mol/L,  $[Pd] = 2,5 \times 10^{-5}$  mol/L).

A partir destes estudos, foi possível realizar experimentos de cinética da reação de redução do  $pNF^-$  na presença das nanopartículas metálicas (Au e Pd). Os catalisadores são tipicamente descritos em termos de constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ), que é determinado pela inclinação linear do gráfico  $\ln(A_t/A_0)$  versus o tempo, onde  $A_t/A_0$  são os valores de absorbância que correspondem as concentrações no instante  $t$  e inicial.<sup>186</sup>

Os espectros foram registrados medindo a absorção em 400 nm em função do tempo de reação. Todos os experimentos de cinética foram realizados em triplicata e a média destes valores foram utilizadas para a determinação da constante de velocidade, conforme ilustrado na Figura 67. Para todos os sistemas catalíticos testados neste trabalho, os valores de  $\ln(A_t/A_0)$  variam linearmente em função do tempo, sendo assim uma cinética de primeira ordem.



**Figura 67** - Gráfico da média das absorvâncias versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm e gráfico de  $\ln(A/A_0)$  versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm para determinar a constante da velocidade a 25 °C, referente ao sistema **8**@PdNPs em tampão PBS ( $[pNF] = 1 \times 10^{-4}$  mol/L,  $[NaBH_4] = 5 \times 10^{-3}$  mol/L,  $[NaOH] = 1 \times 10^{-3}$  mol/L,  $[Pd] = 2,5 \times 10^{-5}$  mol/L).

Na Tabela 11 estão representados os resultados das constantes de velocidade ( $k$ ) para a redução do  $pNF$  a  $pAF$ , catalisados por diferentes sistemas, polímero@AuNPs em diferentes meios. Nessa mesma tabela, são apresentados também os valores dos raios hidrodinâmicos para os diferentes sistemas. Foram testadas amostras com estabilizantes a base de homopolímeros lineares (**1**, **2**, **5**), copolímeros diblocos lineares (**10**, **11**) e polímeros estrelados com núcleo reticulado (**3**, **4**, **6**, **7**, **8**, **9**).

Na Tabela 11 é possível observar que a maioria dos sistemas estudados apresentam um tempo de indução,  $t_0$ , apenas os sistemas **5**, **7**, **10** e **11** em tampão PBS não evidenciaram este comportamento. Segundo Wunder e colaboradores,<sup>87</sup> a reação de redução do  $pNF$  a  $pAF$  utilizando NPs só começa a ocorrer após este tempo de indução, o qual pode durar minutos e depender de vários fatores, como tamanho, forma e superfície das NPs, concentração de  $NaBH_4$ , temperatura,<sup>187</sup> entre outros.

Na maioria dos casos os tempos de indução foram significativamente mais curtos do que o registrado para as AgNPs,<sup>12</sup> AuNPs utilizando HS-PEG com diferentes comprimentos de cadeia como estabilizante,<sup>134</sup> AuNPs com alginato de sódio (AG) e polivilpirrolidona (PVP)<sup>135</sup> e também a alguns sistemas de AuNPs realizados no grupo.<sup>145</sup> O tempo de indução foi maior para todos os sistemas solubilizados em água

quando comparados com os demais meios. Estes resultados vão ao encontro dos resultados obtidos no nosso grupo de pesquisa, anteriormente.<sup>17</sup>

Se compararmos os sistemas reticulados **3** e **4** em bórax e PBS e **6** e **7** em PBS, nota-se que nestes os casos em que se utiliza o divinilbenzeno como reticulante os tempos de indução são relativamente maiores do que usando o dimetacrilato de etilenoglicol. O DVB ao contrário do EGDMA, apresenta apenas propriedades hidrofóbicas, diminuindo a interação com o meio e favorecendo a interação hidrofóbica com o núcleo, isto acarreta a formação de uma estrutura altamente reticulada com uma grande área superficial.<sup>116, 188</sup> Acredita-se que esta estrutura altamente reticulada dificulta a adsorção e difusão dos reagentes ( $pNF$  e  $BH_4^-$ ) até a superfície da partícula para que ocorra a redução catalítica, aumentando assim o tempo de indução e diminuindo a velocidade da reação nessas estruturas.

É difícil estabelecer uma relação entre os sistemas para explicar porque uns apresentam um tempo de indução maior em relação a outros, pois existem diversos fatores que devem ser considerados como, por exemplo, as diferentes estruturas de revestimento das NPs, diferentes densidades de reticulação dos sistemas, entre outros. Segundo Menumerov e colaboradores<sup>186</sup> o tempo de indução ainda é um enigma pois, segundo ele, não existe consenso entre autores<sup>87, 132, 134, 138, 189</sup> e não há provas experimentais concretas para os mecanismos propostos.

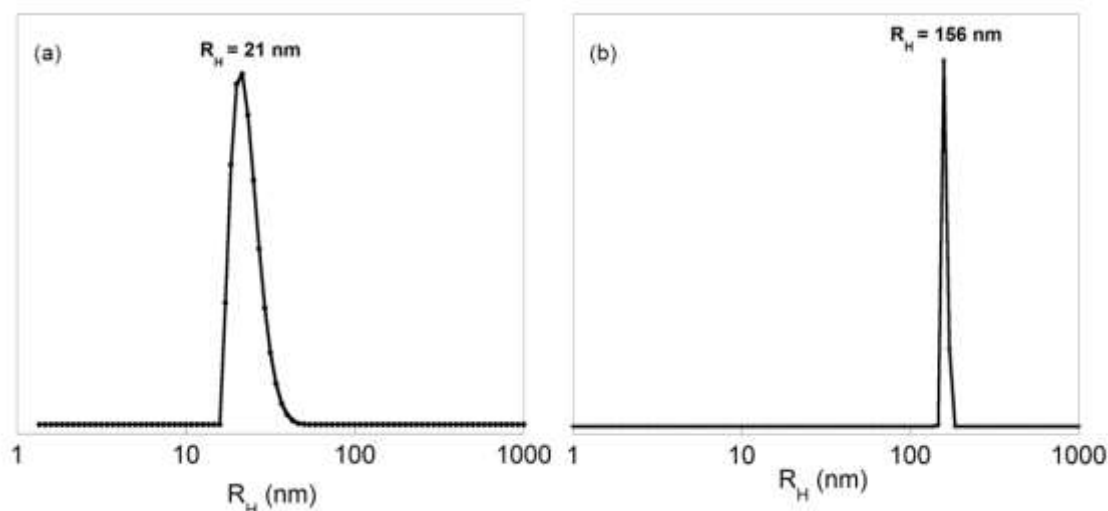
Tabela 11 - Sistemas de polímeros@AuNPs

AuNps	Meio	$R_H$ (nm) <sup>a</sup>		SPR	$k \times 10^{-2} s^{-1}$	Tempo (s)	$t_0$ (s)	
1	Bórax	b		530	1,116	220	40	
1	PBS	3	199	544	0,266	1500	11	
1	Água	2	47	550	0,084	2600	150	
2	Bórax	7	92	369	512	1,04	50	5
2	PBS	7	80	270	524	8,50	200	8
2	Água	6	210	630	527	0,033	7000	1000
3	Bórax	7	45	188	540	1,150	270	30
3	PBS	7	42	161	530	15,98	20	10
3	Água	5	59	658	516	0,526	580	100
4	Bórax	2	103		529	1,253	150	11
4	PBS	37	59	516	523	17,80	23	1
4	Água	26	240		529	0,262	1070	230
5	PBS	28	203		507	13,086	20	°ND
5	Água	13	83	400	520	0,383	700	40
6	PBS		158		°ND	0,241	1000	13
6	Água	43	106	398	533	0,095	2000	270
7	PBS	6	23		°ND	3,714	20	°ND
7	Água	8	35		531	0,252	800	35
8	Bórax	4	37	600	532	1,127	190	11
8	PBS	7	30	150	513	6,031	45	2
8	Água	2	20	208	538	0,205	890	30
9	Bórax	5	133	300	520	1,036	350	10
9	PBS	7	54	249	514	5,597	57	4
9	água	18	82	228	544	0,040	4300	225
10	PBS	2	29		527	4,587	40	°ND
10	Água	5	19	145	538	0,085	2000	130
11	Bórax	30	220		490	0,308	1500	337
11	PBS	12	103		521	1,826	50	°ND
11	Água	20	126		530	0,603	370	70

<sup>a</sup>Raio hidrodinâmico do polímero@AuNPs foi determinado por espalhamento de luz dinâmico (DLS), 24h após a síntese a 25 °C, <sup>b</sup> Não foi possível determinar, pois não houve a separação das populações, <sup>c</sup> Não foi possível detectar.

É notório que a redução pNF ocorre exclusivamente na superfície das NPs.<sup>132</sup> Assim, observarmos que o sistema **6** em PBS, por exemplo, apresenta um tempo de indução de 13 s e uma constante de velocidade de  $0,241 \times 10^{-2} s^{-1}$ , enquanto que o sistema **7** no mesmo meio, não apresenta um  $t_0$  evidente e uma constante em torno de  $3,714 \times 10^{-2} s^{-1}$ . Assim evidencia-se que o sistema **7** é mais eficiente, pois reagiu quase que instantaneamente e, conseqüentemente, apresentou uma constante de velocidade maior. Isto pode ser explicado em função do tamanho das nanopartículas,

pois no sistema **7** temos uma população predominante com  $R_H$  em torno de 21 nm, enquanto que no sistema **6** temos  $R_H$  próximo de 156 nm, como pode visto na Figura 68. Estes resultados são coerentes aos discutidos por alguns autores,<sup>132, 139, 187</sup> os quais afirmam que um dos motivos para a elevada atividade catalítica é a maior área de superfície, isto é, menor tamanho de nanopartículas.



**Figura 68** - Distribuições de raio hidrodinâmico ( $R_H$ ) versus número (%) obtidos por DLS com ângulo de espalhamento de  $90^\circ$  para o sistema **7@AuNPs** (a) e para o sistema **6@AuNPs** (b) ambos em solução tampão com pH 7,4.

Outro ponto a ser discutido é o pH do meio para a síntese dos sistemas polímero@AuNPs. Conforme já comentado neste trabalho, um dos blocos presente em alguns polímeros sintetizados apresenta um grupamento amino terciário fracamente básico (PDEA) que exibem resposta ao pH, devido aos processos reversíveis de protonação/deprotonação. O bloco composto por este grupamento é solúvel em soluções ácidas (protonado) e se torna insolúvel em soluções básicas (deprotonado).<sup>56, 61, 190</sup> Segundo alguns autores,<sup>190, 191</sup> quando o polímero encontra-se na forma de estrela, o raio hidrodinâmico pode variar. Isso ocorre porque as cadeias laterais dos polímeros estrelados são polieletrólitos fracos onde o grau de ionização é dependente do pH do meio. Após a solubilização dos polímeros 5, 6 e 7 em pH entre 3-4, adicionou-se o tampão bórax elevando o pH para 9,3, ocorrendo rapidamente a precipitação do polímero, como pode ser observado na Figura 69. Acredita-se que este efeito pode estar ligado ao fato de que as cargas que estariam estabilizando o polímero em pH baixo não existirem mais, pois o polímero está cerca de 98 % deprotonado neste pH.





**Figura 69** - Imagem referente ao polímero **6** após a elevação do pH para 9,3,  $C_p = 1\text{ mg/mL}$ ,  $C_{Au} = 0,275\text{ mmol/L}$ .

Todos os polímeros usados neste trabalho foram testados em baixas concentrações para a estabilização das nanopartículas ( $1\text{ mg/mL}$ ). No entanto, todos os sistemas apresentaram estabilidades distintas. No caso das AuNPs, quase todas continuaram estáveis por meses, apenas o sistema **1** apresentou precipitação em algumas horas após o preparo. Na Figura 70 estão demonstrados três sistemas de AuNPs com agentes estabilizantes diferentes. Nota-se que a coloração e, conseqüentemente, o tamanho das nanopartículas formadas são distintos.



**Figura 70** - Imagens de três sistemas de polímero@AuNPs em pH 7,4,  $C_p = 1\text{ mg/mL}$ ,  $C_{Au} = 0,275\text{ mmol/L}$ ,  $C_{NaBH_4} = 0,820\text{ mmol/L}$ . Coloração roxa sistema 2@AuNPs, tonalidade vinho sistema 8@AuNPs e coloração cinza escura sistema 9@AuNPs.

De acordo com o que foi discutido neste trabalho, a quantidade, natureza e o modo com que o polímero se organiza em torno das nanopartículas influenciará na atividade catalítica, ou seja, modificará a constante de velocidade. Além disso, o

tamanho das NPs também deve ser levado em consideração. Quanto menor for a área das AuNPs, maior será a constante de velocidade, pois mais rápida será a ativação da superfície das mesmas e, conseqüentemente, mais rápida será a reação de redução do *p*NF a *p*AF.

Na Tabela 12 estão apresentados os resultados obtidos para os sistemas de PdNPs, utilizando também os polímeros sintetizados na primeira parte do trabalho para prover a estabilização destas NPs.

A atividade catalítica (*k*) do conjunto de NPs foi avaliada em relação ao agente estabilizante utilizado para a síntese das nanopartículas. Segundo Niu e colaboradores<sup>192</sup> os agentes estabilizantes funcionam como uma barreira física podendo restringir o livre acesso dos reagentes aos locais catalíticos ativos, presentes na superfície das partículas.

Tabela 12 - Sistemas de polímeros@PdNPs

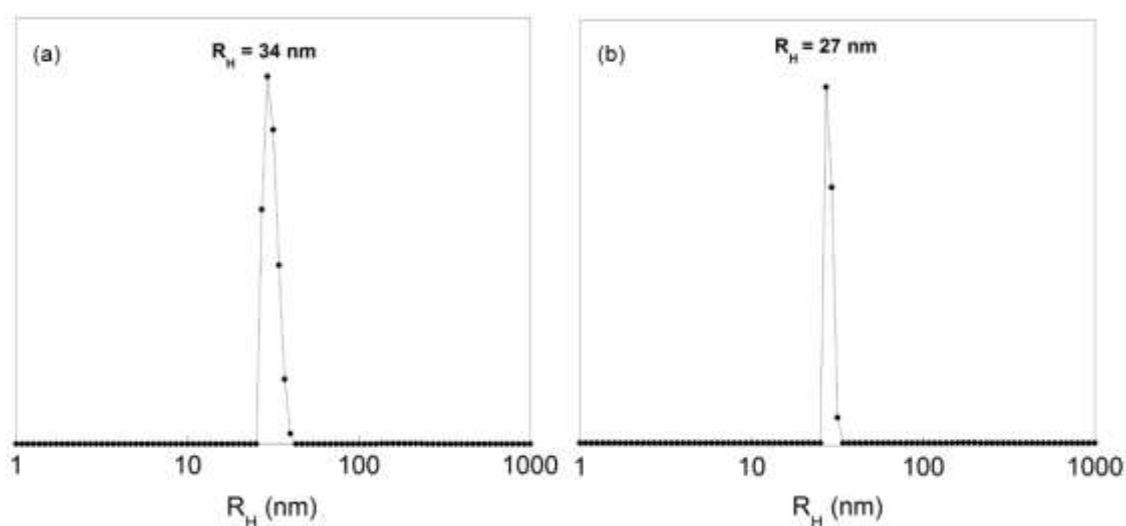
PdNps	Meio		R <sub>H</sub> (nm)		k x 10 <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup>	Tempo (s)	t <sub>0</sub> (s)
1	Bórax	3	108		0,812	350	*ND
1	PBS	4	125		2,700	150	*ND
1	Água	3	112		1,700	200	*ND
2	Bórax	7	90	350	1,870	127	13
2	PBS	2	43	280	3,536	90	*ND
2	Água	6	215	620	1,056	120	5
3	Bórax	5	33	135	0,341	800	*ND
3	PBS	23	184		4,769	40	*ND
3	Água	5	59	258	0,512	600	*ND
4	Bórax	3	35	290	1,231	350	*ND
4	PBS	9	25	230	10,031	30	*ND
4	Água	8	32	322	1,083	200	*ND
5	PBS	5	35	238	0,100	1300	50
5	Água	4	27	189	0,386	800	15
6	PBS	85	710		0,262	500	*ND
6	Água	37	2000		0,903	150	*ND
7	PBS	20	60	229	0,230	400	*ND
7	Água	47	311		1,291	200	*ND
8	Bórax	3	25	177	1,812	120	5
8	PBS	5	38	171	4,191	60	*ND
8	Água	4	18	184	0,706	150	*ND
9	Bórax	5	23	232	1,306	220	*ND
9	PBS	7	29	251	2,700	150	*ND
9	Água	3	14	177	1,861	100	*ND
10	PBS	17	171		0,801	250	*ND
10	Água	15	60	210	0,923	270	6
11	Borax	12	22	111	1,319	250	*ND
11	PBS	5	42	121	2,980	100	*ND
11	Água	3	76	128	2,526	105	*ND

<sup>a</sup>Raio hidrodinâmico do polímero@PdNPs foi determinado por espalhamento de luz dinâmico (DLS), 24h após a síntese, \*ND - não foi detectado

Conforme mencionado anteriormente para as AuNPs, o tempo de indução também está presente em alguns dos sistemas PdNPs, porém, na maioria dos casos, é ausente (ou muito curto para ser detectado através da configuração experimental utilizada neste trabalho). Se compararmos os t<sub>0</sub> dos sistemas **2** em PBS e água, **5** em água, **8** em bórax e **10**@PdNPs em água com os mesmos agentes estabilizantes, porém utilizando o ouro como precursor, AuNPs, nota-se que para todos os sistemas contendo paládio, este tempo é consideravelmente menor, indicando que tais sistemas são mais ativos que os sistemas a base de Au, indo ao encontro dos

resultados descritos na literatura.<sup>133</sup> Mei e colaboradores<sup>138</sup> encapsularam PdNPs com escovas esféricas polietrolíticas e microgéis termossensíveis e observaram que ambos os sistemas apresentavam pequenos tempo de indução, devido a presença do oxigênio dissolvido na água. Segundo eles, as nanopartículas de paládio também são mais ativas que Pt e AgNPs.

Se considerarmos os dois sistemas 5@PdNPs em pHs diferentes, observa-se que o sistema em meio PBS apresenta um tempo de indução de 50 s e sua constante de velocidade é de  $0,100 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ , enquanto que em água (acidificada) o  $t_0$  é 15 s e a constante é  $0,386 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Conforme já explicado anteriormente, a constante de velocidade está diretamente relacionada com a área superficial, então, plotando um gráfico de distribuição de raio hidrodinâmico *versus* número de partículas, observamos que em PBS predomina um  $R_H$  de 34 nm e, em água, um  $R_H$  próximo de 27 nm, Figura 71.



**Figura 71** - Distribuições de raio hidrodinâmico ( $R_H$ ) versus número (%) obtidos por DLS com ângulo de espalhamento de  $90^\circ$  para o sistema 5@PdNPs (a) em solução tampão com pH 7,4 (b) em água com pH na faixa de 3-4.

Se consideramos o sistema 1, homopolímero de cadeia linear composta por unidades de repetição de óxido de etileno a um sistema bem mais complexo como o sistema 2, o qual é um polímero enxertado “*bottlebrush*” composto de uma cadeia principal a base de metacrilato (parte hidrofóbica) e cadeias laterais curtas composta por unidades de repetição de óxido de etileno (parte hidrofílica). O monômero hidrofílico é o mesmo em ambas as estruturas, porém estão dispostos de maneira diferente ao longo da cadeia. Ambos apresentam estabilidades distintas aos sistemas

nanoparticulados, o sistema **1** por exemplo, em menos de 1 hora apresenta sinais de agregação macroscópica, devido à formação de um precipitado escuro na solução.

Observando-se os valores das constantes de velocidade apresentadas na Tabela 12, é possível perceber que a atividade catalítica do sistema **2@PdNPs** é superior a do sistema **1@PdNPs**, com valores de  $k = 3,5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ ,  $k = 2,7 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ , respectivamente. Este fenômeno pode ser atribuído a um equilíbrio hidrofóbico/hidrofílico mais eficaz no sistema **2@PdNPs**, favorecendo a difusão de reagentes e produtos.<sup>193</sup> Niu e colaboradores,<sup>192</sup> afirmam que a maneira exata em que as três diferentes conformações (hidrocarbonetos lineares de cadeia longa, polímeros não ramificados e polímeros ramificados e dendrímeros) influenciam no acesso dos reagentes ao catalisador ainda não é bem esclarecida. Essa constatação entre o sistema **1** e **2** também se aplica nas AuNPs em PBS, os quais apresentam,  $k = 0,266 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  e  $k = 8,50 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ , respectivamente.

Outro fator a ser discutido neste trabalho é a influência que os grupamentos amino presentes na estrutura dos agentes de estabilização exercem sobre as constantes de velocidade. Segundo Pontes da Costa e colaboradores,<sup>7</sup> o átomo de nitrogênio presente na estrutura do polímero se coordenam ao metal, Pd(0), no núcleo da partícula.

Comparando os sistemas estrelados **3** e **4** aos sistemas estrelados **6** e **7**, percebe-se claramente que ocorre um decaimento nas constantes de velocidade quando usamos o monômero DEA, sem levar em consideração o efeito do reticulante. Este efeito pode ser explicado considerando o método de síntese dos polímeros, onde diferentemente da maioria dos trabalhos, os macromonômeros (PPOEGMA no caso **3** e **4**, PDEA para **6** e **7**) não foram purificados e, portanto, o núcleo da estrela é composto pelo reticulante e por unidades dos macromonômeros que não reagiram. Assim, no sistema **6** e **7** o núcleo é composto por reticulante (DVB no sistema **6** e EGDMA no **7**) e também por uma pequena fração de monômeros de DEA, gerando uma barreira de difusão para os reagentes, devido à ligação do Pd aos átomos de nitrogênio presentes no monômero.

É perceptível que após a extensão da cadeia do polímero **2** com monômero DEA para produzir o copolímero dibloco linear **10** (PPOEGMA<sub>45</sub>-*b*-PDEA<sub>80</sub>) que se auto-organiza em micelas esféricas de núcleo (PDEA) – casca (PPOEGMA), as constantes de velocidade diminuíram em ambos os meios que foram solubilizadas. Isto porque quando estas NPs são usadas como catalisadores na reação de redução

do *pNF* a *pAF*, elas são expostas a um meio altamente básico que supera a capacidade do tampão (PBS ou bórax) que os sistemas polímero@PdNPs são preparados. Em todas as situações, o pH após adição do catalisador variou entre 9,8 e 10,8. Portanto, durante a reação, todos os estabilizantes que contêm grupos fracamente básicos estão quase 100% deprotonados, formando uma microfase altamente hidrofóbica, o que dificulta o acesso dos reagentes aos sítios catalíticos e a difusão dos produtos para fora da superfície das partículas. O sistema **11**@PdNPs também pode ser explicado através desta mesma linha de raciocínio.<sup>193</sup>

Segundo Pontes da Costa e colaboradores,<sup>7</sup> dentre as várias arquiteturas poliméricas de núcleo-casca, os nanogéis, isto é, polímeros com estruturas nanométricas bem definidas com um núcleo inchado e estabilizados por uma casca fina de polímero, estão ganhando grande ênfase em estudos catalíticos.

Seguindo esta lógica, o sistema reticulado **4**@PdNPs em tampão PBS sintetizado neste trabalho, apresentou um valor de constante de velocidade superior aos demais sistemas apresentados na Tabela 12 e também ao trabalho desenvolvido anteriormente no grupo.<sup>17</sup> Este nanogel unimolecular hidratado que apresenta um  $R_H$  25 nm composto por um revestimento externo de PPOEGMA solúvel em água e um núcleo volumoso do mesmo material. Conforme já discutido acima, o equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico do PPOEGMA em relação ao *pNF/pAF* é corroborado na estrutura de nanogel, e o substrato pode então se acumular mais perto da nanopartícula metálica. Logo, a alta concentração de substrato no local faz com que ocorra um aumento na velocidade da reação.

Os autores citados acima,<sup>7</sup> descrevem a síntese de um nanogel núcleo-casca, *P(N,N*-dimetilacrilamida)-*b*-*P(N,N*-dietilacrilamida-*co*-*N,N*-dimetilaminoetil acrilato-*co*-*N,N*-metilenebis (acrilamida) para estabilizar as PdNPs, onde a casca é constituída por *P(N,N*-dimetilacrilamida) e o núcleo por *P(N,N*-dietilacrilamida-*co*-*N,N*-dimetilaminoetil acrilato-*co*-*N,N*-metilenebis (acrilamida). Posteriormente, este nanogel híbrido foi testado como catalisador na reação de acoplamento de Suzuki e sua reciclabilidade foi avaliada. Os autores relatam que durante o teste de reciclagem o catalisador permanece estável até o terceiro ciclo de reutilização (acima de 90 % de rendimento isolado), porém, no 4º ciclo ocorre um decaimento (33% de rendimento isolado), indicando uma perda excessiva na atividade catalítica, decorrente da lixiviação do Pd durante o processo catalítico. Para entenderem melhor este processo de lixiviação, os autores analisaram o nanogel híbrido após o 4º ciclo, onde puderam

perceber a formação de grandes agregados de Pd, e comprovaram que a maior parte do Pd recuperado nesta fase foi oxidado a Pd (II). Eles acreditam que o processo de lixiviação ocorra durante a catálise após a etapa de adição oxidativa (dentro do núcleo do nanogel). Ao saírem para fora dos nanogel estas nanopartículas têm a tendência de formar grandes agregados, (devido à falta de agente estabilizante) sendo assim mais propensas à oxidação.

O mesmo fenômeno também é esperado neste trabalho para o sistemas **4@PdNPs**, especialmente devido à natureza inchada do núcleo. Com espécies ativas de Pd fora da partícula polimérica, o acesso do substrato ao centro metálico é mais rápido, levando a constantes de velocidades maiores.<sup>193</sup>

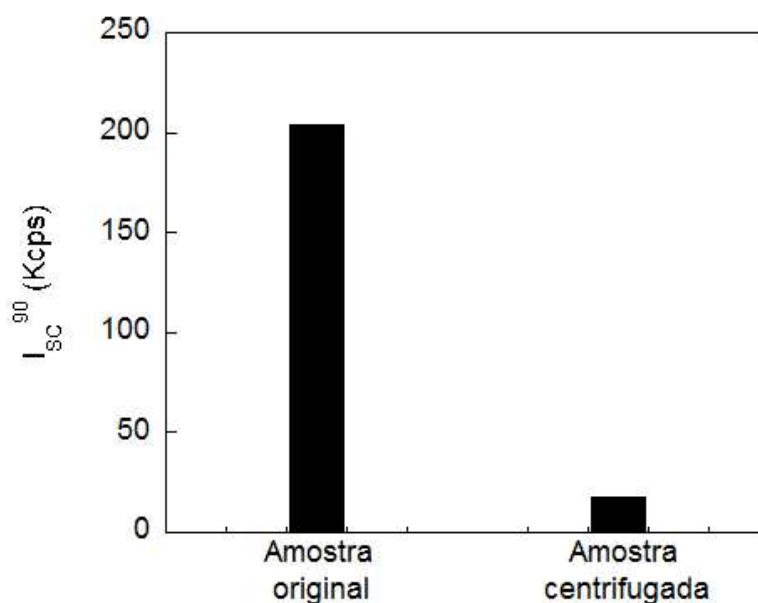
Afim de tentar sanar o problema de lixiviação do paládio durante a catálise, foram projetados nanogéis compostos por uma pequena fração de DEA no núcleo, **8@PdNPs** e **9@PdNPs**. Acredita-se que este monômero hidrofóbico formaria uma microfase muito compacta e, assim, criaria uma barreira física contra a lixiviação. O problema com esta estratégia é que, além de prevenir a liberação de Pd, a presença de DEA também gera uma barreira de difusão para reagentes e produtos, como já discutido acima. Nota-se claramente neste trabalho que ocorre uma redução da atividade catalítica com a inserção do DEA, pois o sistema **4@PdNPs** apresenta uma constante de velocidade em torno de  $10,03 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  enquanto que o sistema **9@PdNPs** a constante de velocidade cai para  $2,50 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Seguindo este mesmo raciocínio, podemos explicar a redução da atividade catalítica no sistema **8@PdNPs**. Acredita-se também, que em ambos os sistemas **8** e **9@PdNPs**, as nanopartículas de paládio podem ser ligeiramente “envenenadas” por átomos de nitrogênio doadores de elétrons do grupo amino, embora a extensão da intoxicação não seja comparável a grupos de piridil que podem eliminar espécies de paládio.<sup>193</sup>

### 5.3 TESTES DE RECUPERAÇÃO DO CATALISADOR

A reciclabilidade é um conceito importante para avaliar o catalisador no ponto de vista econômico e ambiental. Para isto, é necessário a recuperação do catalisador para posterior reutilização, independente do processo catalítico.<sup>115</sup>

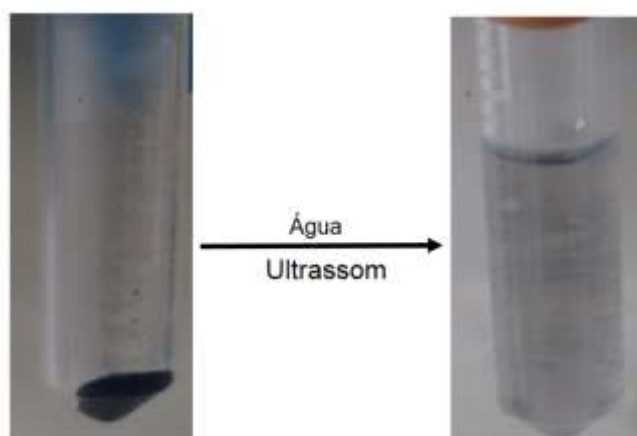
Neste trabalho foi selecionado um sistema de PdNPs (**9@PdNPs**) para submeter a centrifugação de 12.000 rpm por 15 min a 5 °C. Sob estas condições, as partículas menores sedimentaram-se, quase qualitativamente, como uma massa

escura no fundo do tubo do *ependorf*, esse processo pode ser comprovado através do espalhamento de luz, onde após a centrifugação a intensidade de espalhamento do sobrenadante (solvente) foi semelhante ao espalhamento da água pura, Figura 72.



**Figura 72** - Intensidade de espalhamento de uma solução de **9** @ PdNPs antes e depois de centrifugação a 12.000 rpm a 5 °C durante 25 min. demonstrando a separação eficiente de partícula.

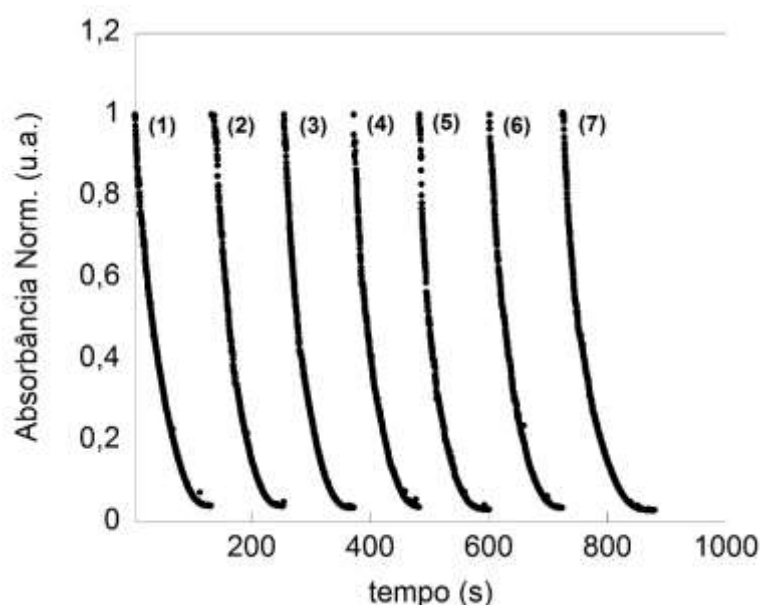
Após a etapa de centrifugação, as partículas sedimentadas foram redispersadas em água por 5 minutos utilizando o ultrassom, este processo pode ser visualizado na Figura 73. O mesmo fenômeno pode ser observado para o sistema **9** que utiliza o ouro como precursor.



**Figura 73** - Representação do processo de sedimentação e redispersão do sistema **9**@PdNPs.



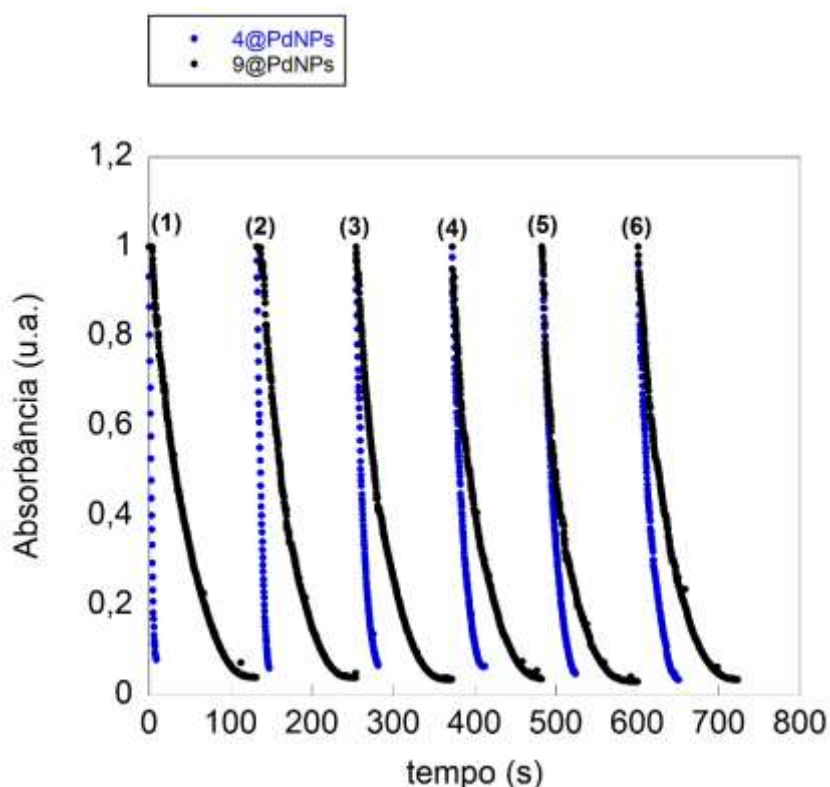
Dando continuidade na avaliação do catalisador, foi realizado um estudo de reutilização de ambos catalisadores (Au e Pd), através de adições sucessivas do reagente (*p*-nitrofenol) à mistura reacional. Nesta reação foram adicionados  $C_{pNF(\text{inicial})} = 1,0 \times 10^{-4}$  mol/L,  $C_{AuNPs} = 2,09 \times 10^{-5}$  mol/L de Au ou  $C_{PdNPs} = 2,45 \times 10^{-5}$  mol/L de Pd, ambos em tampão PBS,  $C_{NaBH_4} = 5,0 \times 10^{-3}$  mol/L,  $C_{NaOH} = 1,0 \times 10^{-3}$  mol/L. Após a o consumo completo do *p*NF, fenômeno observado através da diminuição drástica da absorbância chegando a valores próximos a zero, foi adicionado novamente *p*NF e NaBH<sub>4</sub>. Este procedimento para o sistema **9**@PdNPs foi repetido por várias vezes, neste caso específico por 7 vezes, provando que o catalisador permanece ativo durante todo esse processo, como pode ser visualizado no gráfico da Figura 74.



**Figura 74** - Gráfico da variação da absorbância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do *p*NF a 25 °C na presença do sistema **9**@PdNPs. Cada linha vertical é adicionado *p*NF e NaBH<sub>4</sub>.

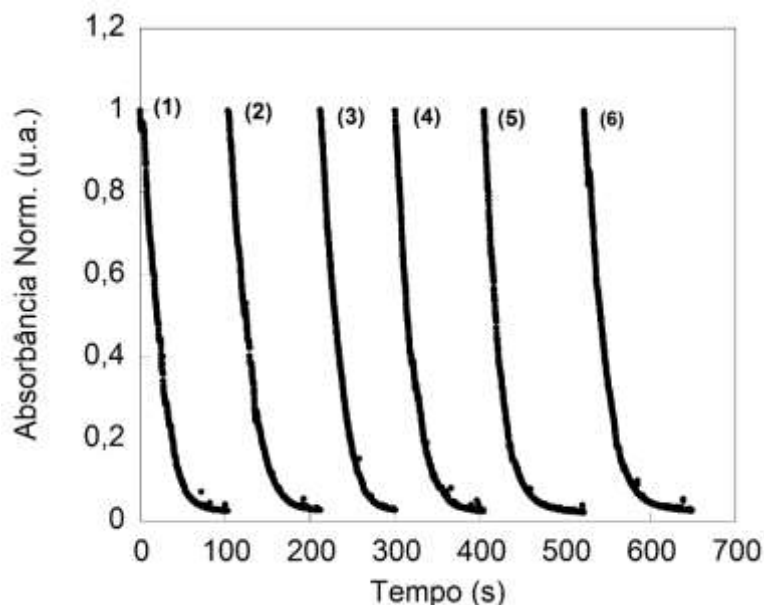
Seguindo nesta mesma linha de estudo de reutilização do catalisador, selecionou-se dois sistemas de PdNPs com diferentes estruturas reticuladas **9**@PdNPs e **4**@PdNPs. Como mencionado na discussão acima, o sistema **4**@PdNPs apresenta um camada exterior de PPOEGMA solúvel em água e um núcleo intumescido contendo o mesmo material, enquanto que **9**@PdNPs além de possuir o mesmo material externamente, apresenta em sua estrutura uma pequena fração de DEA compondo o núcleo. Na Figura 75 nota-se facilmente que as inclinações das

retas do catalisador **9@PdNPs** permanecem constantes desde a primeira adição do substrato, apresentando uma constante de velocidade ( $k$ ) em torno de  $2,7 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ , até a sexta adição, a qual exibe uma constante de velocidade próxima de  $2,68 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Já o catalisador **4@PdNPs** não mantém este perfil, com o passar do tempo vai perdendo progressivamente sua atividade, iniciando com um valor de  $k$  em torno de  $10 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  e finalizando com  $3,5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Este efeito pode estar diretamente ligado ao efeito discutido anteriormente, onde ocorre a lixiviação do Pd para fora do núcleo do nanogel, havendo uma diminuição tanto das espécies de Pd (0) quanto da área de superfície, devido à formação de grandes agregados.



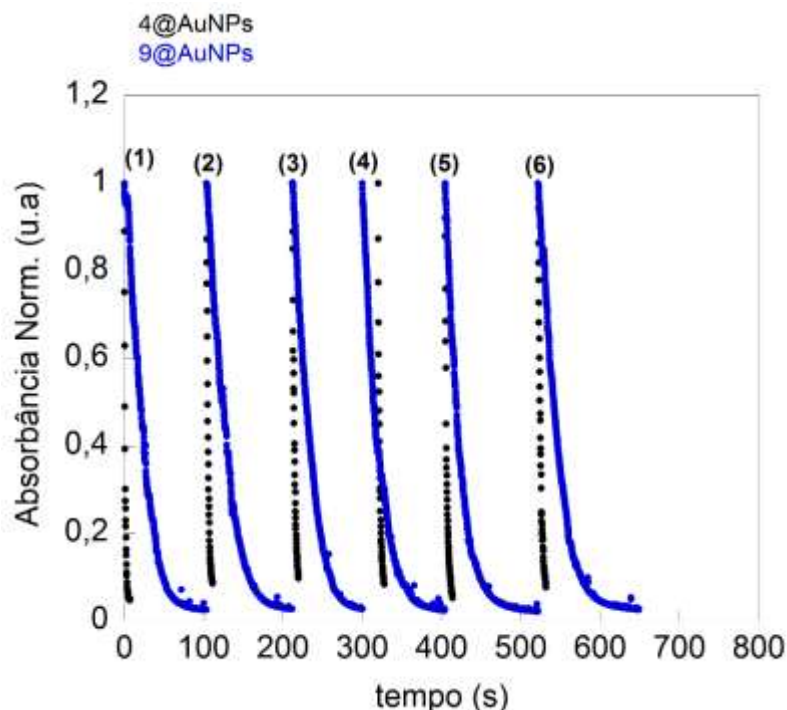
**Figura 75** - Gráfico da variação da absorvância normalizada registrada em 400 nm versus o tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema **4@PdNPs** e **9@PdNPs** após sucessivas adições do substrato.

Realizou-se também o teste de reutilização do catalisador **9@AuNPs** para as nanopartículas de ouro, onde pode-se observar que pNF foi rapidamente reduzido a pAF após adições sucessivas, comprovando que o catalisador pode ser regenerado, por no mínimo 6 vezes, sem haver perda de eficiência, Figura 76.



**Figura 76** - Gráfico da variação da absorvância normalizada registrada em 400 nm *versus* o tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema **9@AuNPs**. Cada linha vertical é adicionado pNF e NaBH<sub>4</sub>.

Foi realizado o mesmo estudo de reutilização do catalisador sobrepondo os dois sistemas reticulados **4@AuNPs** e **9@AuNPs** para poder comparar com as nanopartículas de paládio, Figura 77. Novamente, no sistema **9@AuNPs** as inclinações das retas permanecem constantes desde a primeira até a sexta adição do substrato, com constante em torno de  $5,59 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ . O sistema **4@AuNPs** segue a mesma tendência que **4@PdNPs**, onde sua atividade vai diminuindo com o passar do tempo, iniciando com uma constante de velocidade  $17,80 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ , terminando com  $5,50 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Isto comprova que a presença do monômero DEA no sistema **9@AuNPs** afeta diretamente na constante de velocidade, conforme discutido acima.



**Figura 77** - Gráfico da variação da absorvância normalizada registrada em 400 nm *versus* o tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema 4@AuNPs e 9@AuNPs após sucessivas adições do substrato.

Estes resultados vão ao encontro de Zheng e colaboradores<sup>194</sup> os quais ancoraram AuNPs e PdNPs em papel filtro e obtiveram inúmeros ciclos de reutilização para ambos os metais. Xia e colaboradores<sup>195</sup> utilizaram catalisadores a base de nanopartículas de bismuto estabilizadas com polivinilpirrolidona em testes de reciclabilidade, os quais podem ser recuperados por 5 ciclos, porém, com o passar do tempo, apresentaram perda gradativa da atividade catalítica, devido à agregação das BiNPs. Fan e colaboradores<sup>8</sup> utilizaram PdNPs suportadas em polianilina reticulada, o quais obtiveram 5 ciclos de reutilização sem que houvesse perda de paládio na solução.

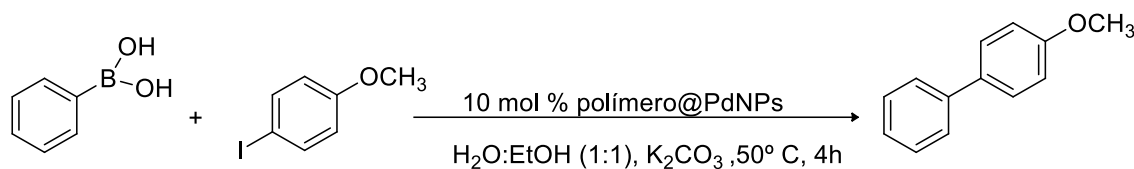
#### 5.4 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI COM DIFERENTES ESTRUTURAS POLÍMERO@PDNPS

Dentre vários metais, o paládio foi considerado o mais eficiente na catálise de formação de ligações carbono-carbono nas últimas décadas. Este motivo aliado às características peculiares das nanopartículas, fez com que aumentasse o interesse no uso nanopartículas de paládio neste tipo de reação.<sup>125</sup>

Logo, tendo verificado a atividade catalítica em todos os sistemas de PdNPs na reação modelo e baseando em estudos realizados anteriormente no grupo,<sup>17</sup> decidiu-se investigar as nanopartículas de paládio como catalisadores para formação de ligação carbono-carbono, utilizando a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura.

Os dados apresentados na Tabela 13 indicam que os catalisadores desenvolvidos no presente estudo foram ativos para uma reação típica de acoplamento de Suzuki entre um ácido fenilborônico e 4-iodoanisol.

**Tabela 13** - Reações de acoplamento de Suzuki do aril halogenetos e aril ácido borônico<sup>a</sup>



Entrada	Polímero@PdNPs	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	PEO <sub>113</sub>	77
3	PPOEGMA <sub>67</sub>	97
3	(PPOEGMA) <sub>67</sub> -P(POEGMA-co-DVB <sub>3</sub> )	98
3	(PPOEGMA) <sub>59</sub> -P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	98
5	PDEA <sub>68</sub>	93
6	(PDEA) <sub>63</sub> -P(DEA-co-DVB <sub>7</sub> )	95
7	(PDEA) <sub>68</sub> -P(DEA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	98
8	(POEGMA) <sub>60</sub> -P(POEGMA-co-DVB-co-DEA)	100
9	(POEGMA) <sub>67</sub> -P(POEGMA-co-EGDMA-co-DEA)	97
10	PDEA <sub>77</sub> - <i>b</i> -POEGMA <sub>45</sub>	89
11	PEO <sub>113</sub> - <i>b</i> -PDEA <sub>50</sub>	96
12	PEO <sub>113</sub> - <i>b</i> -PDPA <sub>44</sub>	83

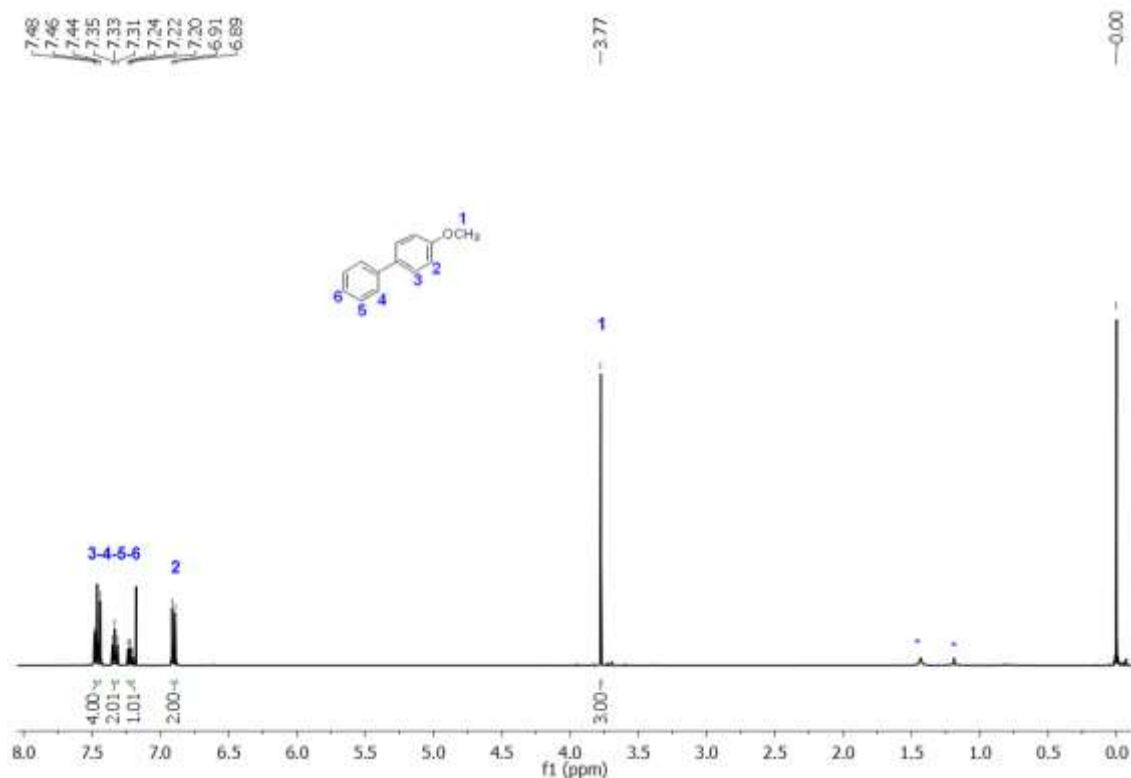
<sup>a</sup>Condições Reacionais: B(OH)<sub>2</sub> (0,375 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O (0,8 mL), IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (0,25 mmol).

<sup>b</sup>Rendimentos Isolados.

Tendo como base um estudo anterior realizado no nosso grupo<sup>17</sup> e seguindo estudos realizados por Petrone e colaboradores,<sup>196</sup> foi testado apenas o 4-iodoanisol como haleto, pois segundo autores os iodetos apresentam uma reatividade superior a brometos e cloretos em reações de acoplamento catalisadas por metais. Contugno e colaboradores<sup>197</sup> também afirmam que a seletividade dos halogênios está diretamente relacionada à energia de dissociação de ligação das respectivas ligações carbono-halogênio, a reatividade segue a seguinte tendência C-I > C-Br > C-Cl.

Dentre os doze catalisadores testados, o PEO<sub>113</sub> foi o que apresentou menor rendimento, acredita-se que este efeito está diretamente ligado à instabilidade do sistema. Passados algumas horas após a síntese do sistema 1@PdNPs, o mesmo começou a apresentar a formação de agregados. Existem alguns trabalhos presentes na literatura que utilizam o PEO com diferentes massas molares para a mesma finalidade atingindo resultados satisfatórios,<sup>11, 108</sup> porém, no presente trabalho é utilizada uma quantidade significativamente menor de agente estabilizante (1/5 da quantidade em alguns casos). Os rendimentos foram considerados satisfatórios para os demais catalisadores em um curto período reacional, em condições relativamente brandas (Tabela 13, entradas 2-12).

Para confirmar a formação do produto, experimentos de RMN <sup>1</sup>H foram realizados, conforme Figura 78. O espectro foi registrado à uma frequência de 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>, onde pode ser observado um deslocamento químico entre 7,20 - 7,48 ppm (multiplete) referente aos hidrogênios **3**, **4**, **5**, e **6**. Em 6,90 ppm observa-se um dubleto referente ao hidrogênio **2**. Por fim, em 3,77 ppm, observa-se um singlete do hidrogênio **1**, referente ao OCH<sub>3</sub>. Nota-se a presença de dois pequenos picos marcados com um asterisco, com deslocamentos em 1,50 ppm e 1,20 ppm, os quais acredita-se serem referentes a pequenos resíduos do solvente da reação, etanol e água, respectivamente.



**Figura 78** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto da reação de acoplamento a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

#### 5.4.1 Otimização da metodologia para reações de acoplamento de Suzuki

Subsequentemente, foi investigada a influência da concentração do catalisador para três sistemas com características distintas, o **1**@PdNPs, (homopolímero linear, Tabela 14, entrada 13-15), **2**@PdNPs, (no inglês é chamado de *bottlebrush*, também conhecido como homopolímero tipo escova, Tabela 14, entrada 16-20) e o **4**@PdNPs (no inglês é chamado de *star polymer*, também conhecido como polímero estrelado com núcleo reticulado, Tabela 14 entrada 21-25). Os demais parâmetros da reação foram mantidos constantes, tempo reacional de 4h e temperatura de 50 °C.

**Tabela 14** - Otimização da variação de porcentagem do catalisador na reação de acoplamento de Suzuki<sup>a</sup>, T = 50°C

Entrada	Polímero@PdNPs	mol % Pd	Rendimento (%) <sup>b</sup>
13	PEO <sub>113</sub>	10	77
14	PEO <sub>113</sub>	5	73
15	PEO <sub>113</sub>	1	62
16	PPOEGMA <sub>67</sub>	10	97
17	PPOEGMA <sub>67</sub>	5	89
18	PPOEGMA <sub>67</sub>	1	88
19	PPOEGMA <sub>67</sub>	0,5	75
20	PPOEGMA <sub>67</sub>	0,1	24 <sup>c</sup>
21	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	10	98
22	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	5	100
23	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	1	97
24	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	0,5	85
25	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	0,1	17 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Condições Reacionais: B(OH)<sub>2</sub> (0,375 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O (0,8 mL), IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (0,25 mmol).

<sup>b</sup>Rendimentos Isolados

<sup>c</sup>Na análise de RMN H<sup>1</sup> havia picos referentes a sobra de 4-iodoanisol

É notável que as reações conduzidas na presença do sistema **4**@PdNPs (entrada 21-25) apresentaram conversões quase quantitativas com até 1 mol% de catalisador. Já, observando o sistema **2**@PdNPs com 1 mol% de Pd (entrada 18) não foi tão eficaz (rendimento de 88%), porém ainda é considerado um catalisador interessante. Comparando o PEO<sub>113</sub> (sistema **1**@PdNPs) com os catalisadores citados acima, nota-se que independe do teor de metal usado na reação, seu rendimento é inferior aos demais, fato já discutido acima (entrada 13-15). É perceptível também que em concentrações inferiores a 1 mol% a atividade catalítica não apresentou valores satisfatórios para nenhum dos 3 sistemas testados.

A partir destes resultados, decidiu-se estabelecer a concentração de 1 mol% como padrão para testar o tempo reacional. Na Tabela 15 foram realizados testes com o catalisador **4**@PdNPs, variando o intervalo de tempo de 2 a 4 horas (entrada 26-29). O tempo da reação foi monitorado através de cromatografia em camada delgada (CCD), o qual nota-se que a partir de 2h houve a formação do produto, porém o



rendimento não foi expressivo (80%), enquanto que com os demais tempos o rendimentos foram considerados bons.

**Tabela 15** - Otimização do tempo reacional para reação de acoplamento de Suzuki<sup>a</sup>, T = 50°C

Entrada	Polímero@PdNPs	mol % Pd	tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
26	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	1	4	97
27	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	1	3,3	93
28	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	1	2,7	87
29	(PPOEGMA) <sub>59</sub> - P(POEGMA-co-EGDMA <sub>2</sub> )	1	2	80

<sup>a</sup>Condições Reacionais: B(OH)<sub>2</sub> (0,375 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O (0,8 mL), IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (0,25 mmol).

<sup>b</sup>Rendimentos Isolados

Em geral, as condições reacionais utilizadas neste trabalho são moderadas quando comparadas a outros trabalhos presentes na literatura.<sup>8, 114, 179, 198</sup> Como por exemplo, Yin e colaboradores<sup>198</sup> relataram a obtenção de rendimentos variando de 50 a 95% empregando brometo ou iodeto como grupo de saída, porém em condições mais extremas, como 4 mol% Pd, temperatura de 80 °C, o tempo reacional variou de 1 a 19 h dependendo da base e haleto utilizado.

Fazendo uma comparação dos resultados das reações de acoplamento de Suzuki confeccionada nesta tese com outro trabalho desenvolvido anteriormente no nosso grupo de pesquisa,<sup>145</sup> onde os agentes estabilizantes eram em geral copolímeros diblocos lineares, tribloco e homopolímeros, não houve muita diferença em relação aos rendimentos. A grande vantagem do trabalho atual está na simplicidade do processo de síntese das macromoléculas utilizadas como agentes estabilizantes.

## 5.5 TESTES DE IMOBILIZAÇÃO DAS PdNPs

Conforme já mencionado, a catálise usando nanopartículas metálicas tem sido extensivamente explorada para diversas reações, pois as MNPs oferecem inúmeras vantagens sobre os catalisadores convencionais.<sup>194</sup> Apesar desta alta atividade

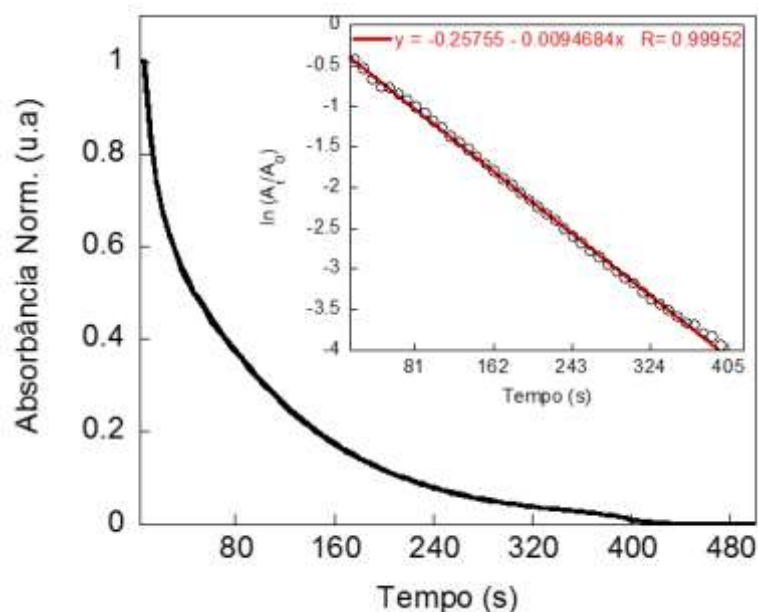
catalítica, testes de recuperação são mais complicados, por exemplo, em reações na fase líquida, pois envolve processos como centrifugação, filtração, os quais podem acarretar em uma recuperação incompleta ou até mesmo uma agregação das MNPs, afetando na reciclabilidade real.<sup>199, 200</sup>

Considerando estes fatos, decidiu-se testar a possibilidade de reciclagem dos catalisadores usando a estratégia do catalisador por imersão (do inglês “*dip-catalyst*”), que consiste na imobilização do catalisador em um suporte que facilite a recuperação do meio da reação.<sup>194, 201</sup> A imobilização do catalisador foi realizada seguindo o procedimento adaptado do trabalho realizado por Zheng e colaboradores,<sup>194</sup> os quais utilizaram o papel filtro de celulose como substrato.

Primeiramente, o papel filtro de celulose foi cortado em pedaços com dimensões de 1,5 cm x 1,5 cm. Posteriormente, esses pedaços de papel filtro foram imersos na solução de **9**@PdNPs (preparadas conforme o item 3.4.1) durante 1 min e, em seguida, o solvente foi evaporado usando um secador de cabelo. Este procedimento de imersão foi realizado 3 vezes. Os pedaços de papéis carregados com PdNPs foram secos na estufa a 50 °C por 24h. Fortes forças de Van der Waals e interações hidrofóbicas entre a estrutura do nanogel e a celulose levam à imobilização do catalisador.

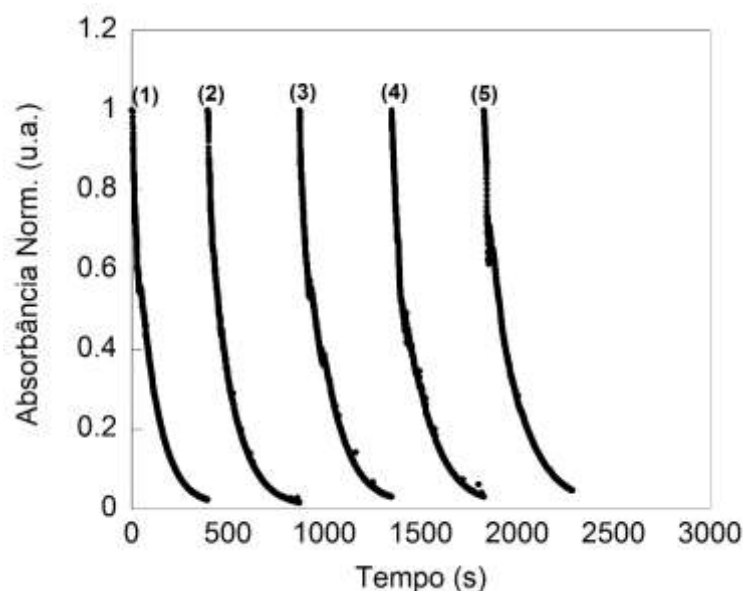
Na sequência, foram realizados testes de cinética, utilizando a reação de redução do  $pNF^-$  na presença do catalisador imobilizado no filtro de celulose, Figura 79. Nota-se que houve uma diminuição na constante de velocidade ( $k$ ) quando comparado ao mesmo sistema **9**@PdNPs (Tabela 12). Acredita-se que este fator pode estar ligado com a concentração de PdNPs aderidas ao papel, a qual não foi possível determinar.

A grande vantagem desse sistema é a facilidade para remover o catalisador do sistema. Após todo o reagente ter sido consumido, o pedaço de papel filtro é retirado da cubeta, seco e em minutos está pronto para ser utilizado novamente.



**Figura 79** - Gráfico da média das absorvâncias *versus* tempo no comprimento de onda específico de 400 nm e gráfico de  $\ln(A/A_0)$  versus tempo no comprimento de onda específico de 400 nm para determinar a constante da velocidade do sistema **9@PdNPs** imobilizado no papel filtro, ( $[pNF] = 1 \times 10^{-4}$  mol/L,  $[NaBH_4] = 5 \times 10^{-3}$  mol/L,  $[NaOH] = 1 \times 10^{-3}$  mol/L).

Para provar a eficiência deste sistema, foram realizados estudos de reutilização do catalisador mediante a adições consecutivas pNF à reação modelo, Figura 80.



**Figura 80** - Gráfico da variação da absorvância normalizada registrada em 400 nm *versus* o tempo durante a reação de redução do pNF a 25 °C na presença do sistema **9@PdNPs** ancorado ao papel filtro. Cada linha vertical é adicionado pNF e  $NaBH_4$ .

A determinação da quantidade de paládio imobilizada no papel filtro, foi o grande problema enfrentado na realização destes testes. Uma tentativa, foi a dessorção do paládio imobilizado neste papel em ácido nítrico e água régia. Em ambos os testes, os pedaços de papel filtro ficaram completamente limpos, o que leva a acreditar que todo o paládio tenha sido dessorvido na solução ácida. Com isso, torna-se possível analisar esta solução por espectrofotometria de absorção atômica com atomizador de chama, porém houve problemas no equipamento e a análise não foi realizada.

Indo um pouco além com os testes voltados ao catalisador por imersão, foram realizadas três reações sucessivas de acoplamento de Suzuki. Depois de 4h de reação, o pedaço de papel filtro contendo o catalisador imobilizado foi simplesmente retirado e transferido para outro frasco para catalisar a reação subsequente. Até o presente momento, só podemos confirmar a conversão quantitativa do produto esperado nas reações, a partir do monitoramento da reação através da cromatografia de camada delgada.

Testes futuros voltados à caracterização do catalisador por imersão (imobilização das partículas, estabilidade, concentração) são necessários para dar continuidade a este procedimento. Através dos resultados iniciais obtidos nesta etapa do trabalho, podemos afirmar que o sistema polímero@PdNPs ancorado em papel filtro pode ser reciclado por algumas vezes, indo ao encontro dos resultados obtidos por alguns autores.<sup>194, 202</sup>



## 6.1 CONCLUSÕES

A partir do estudo realizado neste trabalho, demonstrou-se a viabilidade do uso da metodologia *arm-first* envolvendo a técnica de polimerização ARGET ATRP com adição sequencial de monômeros, para produzir tanto estruturas simples, como homopolímeros, até mesmo estruturas mais complexas e sofisticadas como nanogéis.

Uma vantagem a ser salientada neste método de síntese, é que em apenas duas etapas de reação é possível obter-se estruturas com composições diversificadas, sem a necessidade de processos dispendiosos de purificação de intermediários, em um único frasco de reação, método conhecido como *one-pot two-step*. Esta metodologia reduz a geração de resíduos químicos, pois minimiza o número de etapas, além de proporcionar uma economia de tempo e custo na síntese de polímeros.

No estudo realizado para a otimização das condições de síntese, foram avaliados alguns parâmetros, como tipo de solvente, agente redutor, temperatura e dois reticulantes distintos para a confecção das macromoléculas desejadas. A escolha dos monômeros foi restrita aos que são solúveis ou parcialmente solúveis em água. O DEA apresenta um grupamento amino terciário, responsivo ao pH ( $pK_a$  7,4), dependendo do pH do meio ele é solúvel ou parcialmente solúvel em água, enquanto que o POEGMA é totalmente solúvel em água.

Após a obtenção e caracterização das diversas estruturas poliméricas, os estudos foram focados na aplicação das estruturas na síntese e estabilização das AuNPs e PdNPs. Estes sistemas híbridos, polímero@AuNPs e polímero@PdNPs foram considerados catalisadores eficientes na redução do *pNF* a *pAF*. Comprovou-se através de adições sucessivas do reagente (*pNF*) a reação modelo, que ambos os sistemas podem ser reutilizados por vários ciclos, sem a perda de sua atividade catalítica na maioria dos casos.

Os sistemas polímero@PdNPs demonstraram-se bons catalisadores para reações de acoplamento de Suzuki, obtendo-se rendimento satisfatórios para reação, variando de 83 a 100%. Apenas o polímero comercial, PEO<sub>113</sub> apresentou um rendimento inferior, em torno de 77%, devido à instabilidade do sistema.

Realizou-se alguns testes de imobilização do catalisador em papel de filtro, com intuito de facilitar a recuperação do catalisador do meio da reação. Utilizando a estratégia do catalisador por imersão na reação modelo, pôde-se comprovar a

eficiência do catalisador, pois o mesmo pôde ser recuperado por no mínimo 5 vezes. Foram realizadas também, três reações de acoplamento de Suzuki utilizando esta estratégia do catalisador por imersão. Logo, investigações futuras mais detalhadas serão necessárias para dar continuidade a esta parte do trabalho.

## 6.2 PERSPECTIVAS

Tendo em vista os resultados interessantes obtidos até o presente momento com a imobilização do catalisador, tem-se uma necessidade de aprofundar os estudos neste campo.

Se faz necessário um estudo detalhado na caracterização destas nanopartículas imobilizadas sob o papel filtro, antes e depois do seu uso como catalisador em reações de acoplamento de Suzuki ou Heck, para comprovar, por exemplo se ocorre ou não uma dessorção de parte das PdNPs após a imersão do catalisador na reação. É imprescindível também, otimizar as condições para a imobilização deste sistema sob o papel filtro, as dimensões ideais do papel e otimizar as condições da reação em que será aplicado esse catalisador.

Utilizando-se o método de catalisador por imersão na reação de acoplamento de Suzuki, por exemplo, teremos inúmeras vantagens, principalmente no que diz respeito a questão da recuperação, pois não será mais necessário realizar procedimentos trabalhosos para separar o catalisador da reação. Assim, acreditamos que a utilização desta metodologia torna-se um avanço nestes estudos, pois podemos obter um catalisador barato e altamente eficiente.





1. Y. Dai, Y. Li and S. Wang, *Journal of Catalysis*, 2015, 329, 425-430.
2. S. Chairam, W. Konkamdee and R. Parakhun, *Journal of Saudi Chemical Society*, 2017, 21, 656-663.
3. A. Granmayeh Rad, H. Abbasi and M. H. Afzali, *Physics Procedia*, 2011, 22, 203-208.
4. Y. Que, C. Feng, S. Zhang and X. Huang, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2015, 119, 1960-1970.
5. R. Suntivich, I. Choi, M. K. Gupta, C. Tsitsilianis and V. V. Tsukruk, *Langmuir*, 2011, 27, 10730-10738.
6. S. Ghazali-Esfahani, E. Păunescu, M. Bagherzadeh, Z. Fei, G. Laurenczy and P. J. Dyson, *Science China Chemistry*, 2016, 59, 482-486.
7. A. Pontes da Costa, D. R. Nunes, M. Tharaud, J. Oble, G. Poli and J. Rieger, *ChemCatChem*, 2017, 9, 2167-2175.
8. H. Fan, Z. Qi, D. Sui, F. Mao, R. Chen and J. Huang, *Chinese Journal of Catalysis*, 2017, 38, 589-596.
9. A. Balanta, C. Godard and C. Claver, *Chemical Society Reviews*, 2011, 40, 4973-4985.
10. Q. Sun, X.-q. Zhang, Y. Wang and A.-h. Lu, *Cuihua Xuebao*, 2015, 36, 683-691.
11. F. A. Harraz, S. E. El-Hout, H. M. Killa and I. A. Ibrahim, *Journal of Catalysis*, 2012, 286, 184-192.
12. A. M. Signori, K. d. O. Santos, R. Eising, B. L. Albuquerque, F. C. Giacomelli and J. B. Domingos, *Langmuir*, 2010, 26, 17772-17779.
13. X. Ren, S. Kong, Q. Shu and M. Shu, *Chinese Journal of Chemistry*, 2016, 34, 373-380.
14. S. Ikegami and H. Hamamoto, *Chemical Reviews*, 2009, 109, 583-593.
15. S. Cai, D. Wang, Z. Niu and Y. Li, *Chinese Journal of Catalysis*, 2013, 34, 1964-1974.
16. Q. Sun, X.-Q. Zhang, Y. Wang and A.-H. Lu, *Chinese Journal of Catalysis*, 2015, 36, 683-691.
17. T. Bortolotto, S. E. Facchinetto, S. G. Trindade, A. Ossig, C. L. Petzhold, J. Vargas, O. E. D. Rodrigues, C. Giacomelli and V. Schmidt, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2015, 439, 154-161.
18. K. A. F. M., *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49, 1191-1192.

19. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecular Symposia*, 2010, 291-292, 12-16.
20. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, 39, 3154-3160.
21. C. Zhang, M. Miao, X. Cao and Z. An, *Polymer Chemistry*, 2012, 3, 2656-2664.
22. X. Cao, C. Zhang, S. Wu and Z. An, *Polymer Chemistry*, 2014, 5, 4277-4284.
23. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, 2009, 34, 317-350.
24. A. Simakova, S. E. Averick, D. Konkolewicz and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2012, 45, 6371-6379.
25. K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2012, 45, 4015-4039.
26. C. Boyer, N. A. Corrigan, K. Jung, D. Nguyen, T.-K. Nguyen, N. N. M. Adnan, S. Oliver, S. Shanmugam and J. Yeow, *Chemical Reviews*, 2016, 116, 1803-1949.
27. E. Bakaic, N. M. B. Smeets, M. Badv, M. Dodd, O. Barrigar, E. Siebers, M. Lawlor, H. Sheardown and T. Hoare, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2017, DOI: 10.1021/acsbiomaterials.7b00397.
28. K. Matyjaszewski, in *Controlled and Living Polymerizations*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010, DOI: 10.1002/9783527629091.ch3, pp. 103-166.
29. K. Matyjaszewski, in *Handbook of Radical Polymerization*, John Wiley & Sons, Inc., 2003, DOI: 10.1002/0471220450.ch8, pp. 361-406.
30. G. Moad, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Australian Journal of Chemistry*, 2005, 58, 379-410.
31. K. Matyjaszewski, in *Controlled and Living Polymerizations : From mechanisms to applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010, , ch3, p.103-166.
32. W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, 2007, 32, 93-146.
33. P. I. R. Muraro, Polimeros Fluorados anfifílicos para aplicação em diagnóstico por imagem de ressonância magnética, 2014, Tese (Doutorado em Ciências) Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.
34. K. Matyjaszewski and J. Spanswick, *Materials Today*, 2005, 8, 26-33.
35. A. Goto and T. Fukuda, *Progress in Polymer Science*, 2004, 29, 329-385.
36. J. S. Wang and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 1995, 117, 5614-5615.

37. M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto and T. Higashimura, *Macromolecules*, 1995, 28, 1721-1723.
38. J. Ran, L. Wu, Z. Zhang and T. Xu, *Progress in Polymer Science*, 2014, 39, 124-144.
39. K. Matyjaszewski, *Chemistry – A European Journal*, 1999, 5, 3095-3102.
40. K. Matyjaszewski and J. Xia, *Chemical Reviews*, 2001, 101, 2921-2990.
41. H. Fischer, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1999, 37, 1885-1901.
42. N. V. Alfredo, N. E. Jalapa, S. L. Morales, A. D. Ryabov, R. Le Lagadec and L. Alexandrova, *Macromolecules*, 2012, 45, 8135-8146.
43. J. A. Camerano, A.-S. Rodrigues, F. Rominger, H. Wadepohl and L. H. Gade, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2011, 696, 1425-1431.
44. L. Jiang, X. Zhou, G. Wei, X. Lu, W. Wei and J. Qiu, *Applied Surface Science*, 2015, 357, Part B, 1619-1624.
45. H. Dong and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2008, 41, 6868-6870.
46. Y. Q. Yang, B. Zhao, Z. D. Li, W. J. Lin, C. Y. Zhang, X. D. Guo, J. F. Wang and L. J. Zhang, *Acta Biomaterialia*, 2013, 9, 7679-7690.
47. I. Kulai and S. Mallet-Ladeira, *Journal of Molecular Structure*, 2016, 1104, 14-18.
48. Z. Hao, Y. Han, W. Gao, L. Xin and Y. Mu, *Polyhedron*, 2014, 83, 236-241.
49. R. Ferro, S. Milione, L. Erra and A. Grassi, *Inorganic Chemistry Communications*, 2008, 11, 535-538.
50. H. Uegaki, Y. Kotani, M. Kamigaito and M. Sawamoto, *Macromolecules*, 1998, 31, 6756-6761.
51. J. Burdyńska, H. Y. Cho, L. Mueller and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2010, 43, 9227-9229.
52. H. Jeon, J. Youk, S. Ahn, J. Choi and K. Cho, *Macromolecular Research*, 2009, 17, 240-244.
53. S. B. Lee, A. J. Russell and K. Matyjaszewski, *Biomacromolecules*, 2003, 4, 1386-1393.
54. K. Matyjaszewski and N. V. Tsarevsky, *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136, 6513-6533.

55. L. Mueller and K. Matyjaszewski, *Macromolecular Reaction Engineering*, 2010, 4, 180-185.
56. J. Hu, G. Zhang, Z. Ge and S. Liu, *Progress in Polymer Science*, 2014, 39, 1096-1143.
57. J. Li, H. Chen, G. Mu, J. Sun, Y. Sun, C. Wang, Q. Ren and J. Ji, *Reactive and Functional Polymers*, 2013, 73, 1517-1522.
58. K. Matyjaszewski, J.-L. Wang, T. Grimaud and D. A. Shipp, *Macromolecules*, 1998, 31, 1527-1534.
59. W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, 45, 4482-4486.
60. W. Jakubowski, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, 39, 39-45.
61. C. Tuncer and V. Bütün, *European Polymer Journal*, 2015, 67, 292-303.
62. F. C. Giacomelli, P. Stepanek, C. Giacomelli, V. Schmidt, E. Jager, A. Jager and K. Ulbrich, *Soft Matter*, 2011, 7, 9316-9325.
63. X. Zhang, J. Xia and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2000, 33, 2340-2345.
64. K. Matyjaszewski, *Polymer International*, 2003, 52, 1559-1565.
65. S. G. Gaynor, S. Edelman and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1996, 29, 1079-1081.
66. J. Listak, W. Jakubowski, L. Mueller, A. Plichta, K. Matyjaszewski and M. R. Bockstaller, *Macromolecules*, 2008, 41, 5919-5927.
67. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2008, 41, 1118-1125.
68. C. Boyer, N. A. Corrigan, K. Jung, D. Nguyen, T.-K. Nguyen, N. N. M. Adnan, S. Oliver, S. Shanmugam and J. Yeow, *Chemical Reviews*, 2015, 116, 4, 1803-1947.
69. D. Kuckling and A. Wycisk, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2013, 51, 2980-2994.
70. Z. Iatridi and C. Tsitsilianis, *Polymers*, 2011, 3, 1911.
71. N. Hadjichristidis, M. Pitsikalis, H. Iatrou and G. Sakellariou, in *Controlled and Living Polymerizations*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010, ch7, p. 343-443.
72. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, 39, 4960-4965.

73. J. Herzberger, K. Niederer, H. Pohlit, J. Seiwert, M. Worm, F. R. Wurm and H. Frey, *Chemical Reviews*, 2016, 116, 4, 2170-2243.
74. Q. Chen, X. Cao, Y. Xu and Z. An, *Macromolecular Rapid Communications*, 2013, 34, 1507-1517.
75. J. Burdyńska, H. Y. Cho, L. Mueller and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2010, 43, 9227-9229.
76. W. Li and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131, 10378-10379.
77. H. Y. Cho, P. Krys, K. Szcześniak, H. Schroeder, S. Park, S. Jurga, M. Buback and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2015, 48, 6385-6395.
78. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2007, 40, 399-401.
79. Y. Yin, *Nano Research*, 2011, 4, 1-2.
80. A. A. Parwaz Khan, Khan, A. and Asiri, A. M., in *Nanomaterials and Nanocomposites : zero - to three Dimensional Materials An Their Composites*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016, ch2, p 21-24.
81. B. Karn and S. S. Wong, in *Sustainable Nanotechnology and the Environment: Advances and Achievements*, American Chemical Society, 2013, vol. 1124, ch 1, p. 1-10.
82. M. F. Hochella, *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 2002, 66, 735-743.
83. M. F. Hochella Jr, *Earth and Planetary Science Letters*, 2002, 203, 593-605.
84. I. Fratoddi, R. Matassa, L. Fontana, I. Venditti, G. Familiari, C. Battocchio, E. Magnano, S. Nappini, G. Leahu, A. Belardini, R. Li Voti and C. Sibilìa, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2017, 121, 18110-18119.
85. K. L. Kelly, E. Coronado, L. L. Zhao and G. C. Schatz, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2003, 107, 668-677.
86. N. E. Larm, J. B. Essner, K. Pokpas, J. A. Canon, N. Jahed, E. I. Iwuoha and G. A. Baker, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2018, 122, 5105-5118.
87. S. Wunder, Y. Lu, M. Albrecht and M. Ballauff, *ACS Catalysis*, 2011, 1, 908-916.
88. C. S. C. Santos, B. Gabriel, M. Blanchy, O. Menes, D. García, M. Blanco, N. Arconada and V. Neto, *Materials Today: Proceedings*, 2015, 2, 456-465.
89. J. F. L. Santos, M. J. L. Santos, A. Thesing, F. Tavares, J. Griep and M. R. F. Rodrigues, *Quimica Nova*, 2016, 29, 1098-1111.

90. N. G. Khlebtsov, *Quantum Electronics*, 2008, 38, 504-529.
91. L. M. Liz-Marzán, *Materials Today*, 2004, 7, 26-31.
92. H. E. Toma, L. d. S. Bonifácio and F. J. Anaissi, *Química Nova*, 2005, 28, 897-900.
93. J. Zhang and C. Noguez, *Plasmonics*, 2008, 3, 127-150.
94. C. M. Phan and H. M. Nguyen, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2017, 121, 3213-3219.
95. Y. Wang and Y. Xia, *Nano Letters*, 2004, 4, 2047-2050.
96. Y. N. Tan, J. Y. Lee and D. I. C. Wang, *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132, 5677-5686.
97. D. V. Goia and E. Matijevic, *New Journal of Chemistry*, 1998, 22, 1203-1215.
98. J. Turkevich, G. Garton and P. C. Stevenson, *Journal of Colloid Science*, 1954, 9, Supplement 1, 26-35.
99. M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin and R. Whyman, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1994, 7, 801-802.
100. J. Turkevich, P. C. Stevenson and J. Hillier, *Discussions of the Faraday Society*, 1951, 11, 55-75.
101. I. Ojea-Jiménez, N. G. Bastús and V. Puentes, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, 115, 15752-15757.
102. N. Bingwa, R. Patala, J.-H. Noh, M. J. Ndolomingo, S. Tetyana, S. Bewana and R. Meijboom, *Langmuir*, 2017, 33, 7086-7095.
103. B. M. Leonard, Q. Zhou, D. Wu and F. J. DiSalvo, *Chemistry of Materials*, 2011, 23, 1136-1146.
104. C. J. Murphy and N. R. Jana, *Advanced Materials*, 2002, 14, 80-82.
105. G. Li, Y. Luo and H. Tan, *Journal of Solid State Chemistry*, 2005, 178, 1038-1043.
106. A. Alshammari and V. N. Kalevaru, in *Catalytic Application of Nano-Gold Catalysts*, ed. N. K. Mishra, InTech, Rijeka, 2016, ch 3, p. 57-81.
107. J. Dupont and J. D. Scholten, *Chemical Society Reviews*, 2010, 39, 1780-1804.
108. F. A. Harraz, S. E. El-Hout, H. M. Killa and I. A. Ibrahim, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2013, 370, 182-188.
109. M. Zahmakran and S. Ozkar, *Nanoscale*, 2011, 3, 3462-3481.

110. J. D. Aiken lii, Y. Lin and R. G. Finke, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 1996, 114, 29-51.
111. S. Stefania, M. Kartick, W. Mike, D. Amit, S. Mike and M. Kaushik, *Nanotechnology*, 2008, 19, 075708.
112. S. Campisi, M. Schiavoni, C. Chan-Thaw and A. Villa, *Catalysts*, 2016, 6, 185, 1-21.
113. N. Welsch, Y. Lu , J. Dzubiella and M. Ballauff, *Polymer*, 2013, 54, 12, 2835-2849.
114. Z. Chen, Y. Liang, D.-S. Jia, Z.-M. Cui and W.-G. Song, *Chinese Journal of Catalysis*, 2017, 38, 651-657.
115. M. Gholinejad, F. Hamed and P. Biji, *Dalton Transactions*, 2015, 44, 14293-14303.
116. S. Mane, S. Ponrathnam and N. Chavan, *European Polymer Journal*, 2014, 59, 46-58.
117. S. P. a. N. C. Sachin Mane, *Canadian Chemical Transactions*, 2015, 3, 473-485.
118. Y. Vu and J. Mark, *Colloid and Polymer Science*, 2004, 282, 613-619.
119. Y. Li, X. M. Hong, D. M. Collard and M. A. El-Sayed, *Organic Letters*, 2000, 2, 2385-2388.
120. K. d. O. Santos, W. C. Elias, A. M. Signori, F. C. Giacomelli, H. Yang and J. B. Domingos, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, 116, 4594-4604.
121. S. Gu, S. Wunder, Y. Lu, M. Ballauff, R. Fenger, K. Rademann, B. Jaquet and A. Zaccone, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2014, 118, 18618-18625.
122. D. Saha, K. Chattopadhyay and B. C. Ranu, *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 1003-1006.
123. A. M. Signori, Desenvolvimento de uma Nova Metodologia para a Preparação de Nanopartículas de Prata Estabilizadas pela Polietilenoimina e Aplicação em Catálise, 2010, Dissertação (Mestrado Química) Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
124. S. Panigrahi, S. Basu, S. Praharaj, S. Pande, S. Jana, A. Pal, S. K. Ghosh and T. Pal, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, 111, 4596-4605.
125. M. Pérez-Lorenzo, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2012, 3, 167-174.
126. T. Chen, F. Mao, Z. Qi, Y. Li, R. Chen, Y. Wang and J. Huang, *RSC Advances*, 2016, 6, 16899-16903.

127. Z. D. Pozun, S. E. Rodenbusch, E. Keller, K. Tran, W. Tang, K. J. Stevenson and G. Henkelman, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2013, 117, 7598-7604.
128. R. Eising, A. M. Signori, S. b. Fort and J. B. Domingos, *Langmuir*, 2011, 27, 11860-11866.
129. Y.-F. Jiang, C.-Z. Yuan, X. Xie, X. Zhou, N. Jiang, X. Wang, M. Imran and A.-W. Xu, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9, 9756-9762.
130. X.-Q. Qiao, Z.-W. Zhang, F.-Y. Tian, D.-F. Hou, Z.-F. Tian, D.-S. Li and Q. Zhang, *Crystal Growth & Design*, 2017, 17, 3538-3547.
131. Y. Li, Y. Cao, J. Xie, D. Jia, H. Qin and Z. Liang, *Catalysis Communications*, 2015, 58, 21-25.
132. Y. Mei, G. Sharma, Y. Lu, M. Ballauff, M. Drechsler, T. Irrgang and R. Kempe, *Langmuir*, 2005, 21, 12229-12234.
133. S. Wunder, F. Polzer, Y. Lu, Y. Mei and M. Ballauff, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010, 114, 8814-8820.
134. S. M. Ansar and C. L. Kitchens, *ACS Catalysis*, 2016, 6, 5553-5560.
135. Y. Gao, X. Ding, Z. Zheng, X. Cheng and Y. Peng, *Chemical Communications*, 2007, 36, 3720-3722.
136. N. Pradhan, A. Pal and T. Pal, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2002, 196, 247-257.
137. R. Eising, A. M. Signori, S. Fort and J. B. Domingos, *Langmuir*, 2011, 27, 11860-11866.
138. Y. Mei, Y. Lu, F. Polzer, M. Ballauff and M. Drechsler, *Chemistry of Materials*, 2007, 19, 1062-1069.
139. Y. Lu, Y. Mei, M. Schrunner, M. Ballauff, M. W. Möller and J. Brey, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, 111, 7676-7681.
140. F. Coccia, L. Tonucci, N. d'Alessandro, P. D'Ambrosio and M. Bressan, *Inorganica Chimica Acta*, 2013, 399, 12-18.
141. Y. Li and M. A. El-Sayed, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2001, 105, 8938-8943.
142. M. M. Dell'Anna, M. Mali, P. Mastrolilli, A. Rizzuti, C. Ponzoni and C. Leonelli, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2013, 366, 186-194.
143. J. Ge, J. Jiang, C. Yuan, C. Zhang and M. Liu, *Tetrahedron Letters*, 2017, 58, 1142-1145.



144. F. A. Harraz, S. E. El-Hout, H. M. Killa and I. A. Ibrahim, *Journal of Catalysis*, 2012, 286, 184-192.
145. T. Bortolotto, Síntese de Nanopartículas Metálicas Estabilizadas por Copolímeros em Bloco com Aplicação em Reação de Redução e Acoplamento de Suzuki, 2014, Dissertação (Mestrado em Química) , Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.
146. J. M. Sullivan, Barnes, B.H. Hamlin, 1999, *Synthesis of Aryl Boronic Acids*, C07F 5/02Ed., US.
147. L. Zhang, T. L. U. Nguyen, J. Bernard, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik and M. H. Stenzel, *Biomacromolecules*, 2007, 8, 2890-2901.
148. J.-F. Lutz, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2008, 46, 3459-3470.
149. P. V. Mendonça, S. E. Averick, D. Konkolewicz, A. C. Serra, A. V. Popov, T. Guliashvili, K. Matyjaszewski and J. F. J. Coelho, *Macromolecules*, 2014, 47, 4615-4621.
150. K. Min, H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2007, 40, 1789-1791.
151. W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2005, 38, 4139-4146.
152. H. He, D. Luebke, H. Nulwala and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2014, 47, 6601-6609.
153. R. Pagni, *Journal of Chemical Education*, 2005, 82, 382.
154. P. I. R. Muraro, A. G. O. de Freitas, S. G. Trindade, F. C. Giacomelli, J.-J. Bonvent, V. Schmidt, F. P. dos Santos and C. Giacomelli, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2014, 168, 251-259.
155. S. Kawaguchi, A. Yekta, J. Duhamel, M. A. Winnik and K. Ito, *The Journal of Physical Chemistry*, 1994, 98, 7891-7898.
156. K. Ito, K. Tanaka, H. Tanaka, G. Imai, S. Kawaguchi and S. Itsuno, *Macromolecules*, 1991, 24, 2348-2354.
157. V. Schmidt, R. Borsali and C. Giacomelli, *Langmuir*, 2009, 25, 13361-13367.
158. F. Seeliger and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2009, 42, 6050-6055.
159. E. S. Gil and S. M. Hudson, *Progress in Polymer Science*, 2004, 29, 1173-1222.
160. A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu and S. Kankane, *Progress in Polymer Science*, 2008, 33, 1088-1118.

161. V. Bütün, I. Bannister, N. C. Billingham, D. C. Sherrington and S. P. Armes, *Macromolecules*, 2005, 38, 4977-4982.
162. H. Y. Kim and H. J. Choi, *RSC Advances*, 2014, 4, 28511-28518.
163. N. Abdellaoui-Arous and S. Djadoun, *Macromolecular Symposia*, 2011, 303, 123-133.
164. V. Bütün, S. P. Armes and N. C. Billingham, *Polymer*, 2001, 42, 5993-6008.
165. B. Tang, Z. Yang and S. Zhang, *Journal of Applied Polymer Science*, 2012, 125, 1377-1381.
166. D. J. Siegwart, J. K. Oh and K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, 2012, 37, 18-37.
167. S. A. Bencherif, D. J. Siegwart, A. Srinivasan, F. Horkay, J. O. Hollinger, N. R. Washburn and K. Matyjaszewski, *Biomaterials*, 2009, 30, 5270-5278.
168. S. P. a. N. C. Sachin Mane, *Canadian Chemical Transactions* 2016 3 473-485.
169. J.-F. Lutz, K. Weichenhan, Ö. Akdemir and A. Hoth, *Macromolecules*, 2007, 40, 2503-2508.
170. V. Amendola and M. Meneghetti, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, 113, 4277-4285.
171. J. Navarrete, C. Siefe, S. Alcantar, M. Belt, G. D. Stucky and M. Moskovits, *Nano Letters*, 2018, 18, 2, 669-674.
172. S. Nath, S. Jana, M. Pradhan and T. Pal, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2010, 341, 333-352.
173. T. S. Sabir, D. Yan, J. R. Milligan, A. W. Aruni, K. E. Nick, R. H. Ramon, J. A. Hughes, Q. Chen, R. S. Kurti and C. C. Perry, *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, 116, 4431-4441.
174. G. A. Somorjai, H. Frei and J. Y. Park, *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131, 16589-16605.
175. S. Link and M. A. El-Sayed, *The Journal of Physical Chemistry B*, 1999, 103, 4212-4217.
176. J. P. Wilcoxon, R. L. Williamson and R. Baughman, *The Journal of Chemical Physics*, 1993, 98, 9933-9950.
177. M.-C. Daniel and D. Astruc, *Chemical Reviews*, 2004, 104, 293-346.
178. P. K. Jain, X. Huang, I. H. El-Sayed and M. A. El-Sayed, *Accounts of Chemical Research*, 2008, 41, 1578-1586.

179. C. Luo, Y. Zhang and Y. Wang, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2005, 229, 7-12.
180. A. Chhatre, P. Solasa, S. Sakle, R. Thakkar and A. Mehra, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2012, 404, 83-92.
181. O. Illa, C. Rodríguez-García, C. Acosta-Silva, I. Favier, D. Picurelli, A. Oliva, M. Gómez, V. Branchadell and R. M. Ortuño, *Organometallics*, 2007, 26, 3306-3314.
182. L. T. N. Chuc, C.-S. Chen, W.-S. Lo, P.-C. Shen, Y.-C. Hsuan, H.-H. G. Tsai, F.-K. Shieh and D.-R. Hou, *ACS Omega*, 2017, 2, 698-711.
183. N. Pradhan, A. Pal and T. Pal, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2002, 196, 247-257.
184. S. Jana, S. K. Ghosh, S. Nath, S. Pande, S. Praharaj, S. Panigrahi, S. Basu, T. Endo and T. Pal, *Applied Catalysis A: General*, 2006, 313, 41-48.
185. S. K. Ghosh, M. Mandal, S. Kundu, S. Nath and T. Pal, *Applied Catalysis A: General*, 2004, 268, 61-66.
186. E. Menumero, R. A. Hughes and S. Neretina, *Nano Letters*, 2016, 16, 7791-7797.
187. J. Zeng, Q. Zhang, J. Chen and Y. Xia, *Nano Letters*, 2010, 10, 30-35.
188. S. Mane, *Effect of Chemical Crosslinking on Properties of Polymer Microbeads: A Review*, 2015, 3, 4, 473-485.
189. X. Zhou, W. Xu, G. Liu, D. Panda and P. Chen, *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132, 138-146.
190. B.-S. Kim, H. Gao, A. A. Argun, K. Matyjaszewski and P. T. Hammond, *Macromolecules*, 2009, 42, 368-375.
191. L. A. Connal, Q. Li, J. F. Quinn, E. Tjijto, F. Caruso and G. G. Qiao, *Macromolecules*, 2008, 41, 2620-2626.
192. Z. Niu and Y. Li, *Chemistry of Materials*, 2014, 26, 72-83.
193. T. Bortolotto, G. E. Neumann, S. G. Trindade, L. C. E. Silva, O. E. D. Rodrigues, V. Schmidt and C. Giacomelli, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2018, 00, 1-12.
194. G. Zheng, K. Kaefer, S. Mourdikoudis, L. Polavarapu, B. Vaz, S. E. Cartmell, A. Bouleghlimat, N. J. Buurma, L. Yate, Á. R. de Lera, L. M. Liz-Marzán, I. Pastoriza-Santos and J. Pérez-Juste, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2015, 6, 230-238.

195. F. Xia, X. Xu, X. Li, L. Zhang, L. Zhang, H. Qiu, W. Wang, Y. Liu and J. Gao, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2014, 53, 10576-10582.
196. D. A. Petrone, J. Ye and M. Lautens, *Chemical Reviews*, 2016, 116, 8003-8104.
197. P. Cotugno, A. Monopoli, F. Ciminale, N. Cioffi and A. Nacci, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, 10, 808-813.
198. Yin and J. Liebscher, *Chemical Reviews*, 2007, 107, 133-173.
199. K. Qi, Q. Wang, W. Zheng, W. Zhang and X. Cui, *Nanoscale*, 2014, 6, 15090-15097.
200. Y. Li, L. Xu, B. Xu, Z. Mao, H. Xu, Y. Zhong, L. Zhang, B. Wang and X. Sui, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9, 17155-17162.
201. V. W. Faria, D. G. M. Oliveira, M. H. S. Kurz, F. F. Goncalves, C. W. Scheeren and G. R. Rosa, *RSC Advances*, 2014, 4, 13446-13452.
202. E. Hariprasad and T. P. Radhakrishnan, *ACS Catalysis*, 2012, 2, 1179-1186.