UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA

RODOLFO MINTO DE MORAES

Síntese de copolímeros em bloco, anfifílicos, termossensíveis, e preparação de micro/nanopartículas poliméricas para liberação controlada de fármacos

Lorena

2019

RODOLFO MINTO DE MORAES

Síntese de copolímeros em bloco, anfifílicos, termossensíveis, e preparação de micro/nanopartículas poliméricas para liberação controlada de fármacos

Tese apresentada à Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais na área de Materiais Convencionais e Avançados

Orientador: Dr. Amilton Martins dos Santos

Versão original

Lorena

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Automatizado
da Escola de Engenharia de Lorena,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Moraes, Rodolfo Minto de
Síntese de copolímeros em bloco, anfifílicos,
termossensíveis, e preparação de micro/nanopartículas
poliméricas para liberação controlada de fármacos /
Rodolfo Minto de Moraes; orientador Amilton Martins
dos Santos - Versão Original. - Lorena, 2019.
248 p.

Tese (Doutorado em Ciências - Programa de Pós
Graduação em Engenharia de Materiais na Área de
Materiais Convencionais e Avançados) - Escola de
Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo.
2019

1. Poli(n-vinilcaprolactama). 2. Poli(n
isopropilacrilamida). 3. Poli(?-caprolactona). 4.
Poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato). 5.
Copolímero em bloco. I. Título. II. Santos, Amilton
Martins dos, orient.

RESUMO

MORAES, R. M. de **Síntese de copolímeros em bloco, anfífilos, termossensíveis, e preparação de micro/nanopartículas poliméricas para liberação controlada de fármacos**. 2019. 248 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2019.

Este trabalho descreve a síntese de diferentes tipos de copolímeros em blocos anfífilos, termossensíveis e parcialmente biodegradáveis, via diferentes rotas sintéticas. Para a síntese dos copolímeros em blocos, poli(ϵ -caprolactona)-*b*-poli(N-isopropilacrilamida) (PCL-*b*-PNIPAAm) e poli(N-isopropilacrilamida)-*b*-poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*b*-poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm), avaliou-se o mecanismo de polimerização por Transferência Reversível de Cadeias via Adição-Fragmentação, mediada por agente RAFT do tipo xantato (RAFT/MADIX), partindo-se da síntese de macroagentes RAFT à base de PCL (PCL-*o*EX) ou PHBHV (PHBHV(*o*EX)₂), seguido da reação de extensão de cadeia utilizando a NIPAAm como monômero. O copolímero em bloco, poli(N-vinilcaprolactama)-*b*-poli(ϵ -caprolactona) (PNVCL-*b*-PCL), foi obtido via combinação entre as técnicas de polimerização RAFT/MADIX e de polimerização por abertura de anel. Neste contexto, homopolímeros de NVCL funcionalizados com grupo hidroxila, preparados via polimerização RAFT/MADIX da NVCL, foram empregados como macroiniciadores na polimerização por abertura de anel da ϵ -CL. Uma segunda rota química foi avaliada para a síntese destes copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, e dos copolímeros em blocos, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*b*-poli(N-vinilcaprolactama) (PHBHV-*b*-PNVCL), a qual consistiu na combinação do mecanismo de polimerização do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. Nesta rota química, homopolímeros de PNVCL contendo grupo azida, previamente preparados via polimerização RAFT/MADIX da NVCL, e macrocadeias de PCL ou de PHBHV contendo grupo alcino terminal, foram acopladas via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. As análises de Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) comprovaram a eficiência dos macroagentes RAFT e dos agentes RAFT no controle da polimerização da NIPAAm e da NVCL, respectivamente. As estruturas químicas de todos os copolímeros em blocos foram comprovadas pelas técnicas de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e de Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H). As propriedades térmicas e a cristalinidade destes materiais foram, respectivamente, avaliadas pelas técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e de Difração de Raios X (DRX). Por fim, verificou-se que os tamanhos dos blocos hidrofóbico e hidrofílico exercem influência na concentração micelar crítica (CMC) e na temperatura crítica inferior de solubilização (LCST) do copolímero em bloco, e no diâmetro hidrodinâmico das micro/nanopartículas obtidas a partir destes materiais.

Palavras-chave: Poli(N-vinilcaprolactama). Poli(N-isopropilacrilamida). Poli(ϵ -caprolactona). Poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato). Copolímero em bloco.

ABSTRACT

MORAES, R. M. de **Synthesis of amphiphilic and thermosensitive block copolymers, and preparation of polymeric micro/nanoparticles for controlled drug delivery**. 2019. 248 p. Thesis (Doctor of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2019.

This work describes the synthesis of different types of amphiphilic, thermosensitive and partially biodegradable block copolymers, via different synthetic routes. For the synthesis of the poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(N-isopropylacrylamide) (PCL-*b*-PNIPAAm) and poly(N-isopropylacrylamide)-*b*-poly(3-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate)-*b*-poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm) block copolymers, Reversible Addition-Fragmentation chain-Transfer polymerization mediated by xanthate RAFT agent (RAFT/MADIX) was evaluated, started with the synthesis of a PCL-based or PHBHV-based macro-RAFT agents (PCL-oEX or PHBHV(oEX)₂), followed by chain extension reactions, using NIPAAm as monomer. The block copolymer, poly(N-vinylcaprolactam)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) (PNVCL-*b*-PCL), was obtained via the combination of RAFT/MADIX polymerization and ring-opening polymerization techniques. In this context, NVCL based homopolymers functionalized with hydroxyl group, prepared via RAFT/MADIX polymerization, were used as macroinitiators in the ϵ -CL ring-opening polymerization. A second chemical route was evaluated for the synthesis of these PNVCL-*b*-PCL, and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)-*b*-poly(N-vinylcaprolactam) (PHBHV-*b*-PNVCL) block copolymers, which consisted of the combination of the RAFT/MADIX polymerization mechanism and the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between azides and alkynes. In this chemical route, NVCL homopolymers containing azide group, previously prepared via NVCL RAFT/MADIX polymerization, and PCL or PHBHV macrochains containing alkyne-terminal group, were coupled via the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between azides and alkynes. The Gel Permeation Chromatography (GPC) analyzes confirmed the efficiency of the macro-RAFT and RAFT agents in controlling the polymerization of NIPAAm and NVCL, respectively. The chemical structures of all the block copolymers were verified by Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (¹H NMR) techniques. The thermal properties and crystallinity of these materials were respectively evaluated by the Differential Scanning Calorimetry (DSC) and X-Ray Diffraction (XRD) techniques. Finally, it was observed that the length of the hydrophobic and hydrophilic blocks has an influence in the critical micelle concentration (CMC), in the lower critical solubilization temperature (LCST) of the block copolymer, and also in the hydrodynamic diameter of the micro/nanoparticles obtained from these materials.

Keywords: Poly(N-vinylcaprolactam). Poly(N-isopropylacrylamide). Poly(ϵ -caprolactone). Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate). Block copolymer.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	15
CAPÍTULO 2.....	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE PRINCÍPIOS ATIVOS....	15
2.1.1 Polímeros biodegradáveis/biocompatíveis.....	19
2.1.1.1 Poli(ϵ -caprolactona).....	19
2.1.1.2 Poli(3-hidroxibutirato) (PHB) e poli(3-hidroxibutirato-co-hidroxivalerato) (PHBHV).....	20
2.1.2 Polímeros “inteligentes” ou sensíveis a estímulos.....	21
2.1.2.1 Polímeros termosensíveis.....	22
2.2 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS.....	24
2.2.1 Polimerização por abertura de anel (ROP).....	24
2.2.2 Polimerização radicalar controlada (CRP).....	26
2.2.2.1 Polimerização por transferência reversível de cadeias via adição/fragmentação – RAFT.....	26
2.2.2.2 Polimerização RAFT/MADIX de monômeros N-vinílicos não conjugados.....	30
2.2.2.3 Modificação do grupo terminal ditioéster de polímeros.....	36
2.2.3 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos.....	38
2.3 MÉTODOS DE ENCAPSULAÇÃO BASEADOS NA UTILIZAÇÃO DE POLÍMEROS PRÉ-FORMADOS.....	43
2.3.1 Nanoprecipitação.....	44
2.3.2 Emulsão-difusão do solvente.....	45
2.3.3 Emulsão-evaporação do solvente.....	45
2.3.4 Auto-agregação (micelização) de copolímeros em blocos anfifílicos.....	48
2.3.4.1 Dissolução direta.....	49
2.3.4.2 Dissolução indireta.....	49
2.3.4.3 Diálise.....	50

CAPÍTULO 3.....	52
3 SÍNTESE DE COPOLÍMERO EM BLOCO, POLI(ε-CAPROLACTONA)-b-POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) (PCL-b-PNIPAAm), PELA COMBINAÇÃO DAS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO POR ABERTURA DE ANEL E DE POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX.....	52
3.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
3.1.1 Materiais.....	52
3.1.2 Métodos.....	53
3.1.2.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia, Poli(ε-caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX).....	53
3.1.2.1.1 Síntese da poli(ε-caprolactona) contendo o grupo hidroxila (PCL-OH).....	54
3.1.2.1.2 Obtenção da poli(ε-caprolactona) contendo átomo de bromo (PCL-Br).....	55
3.1.2.1.3 Obtenção da poli(ε-caprolactona) contendo grupo o-etil-xantato (PCL-oEX).....	56
3.1.2.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente de transferência de cadeia, poli(ε-caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX).....	57
3.1.2.3 Obtenção de micelas poliméricas pela micelização dos copolímeros em blocos, PCL-b-PNIPAAm.....	59
3.2 CARACTERIZAÇÕES.....	60
3.2.1 Cromatografia de permeação em gel (GPC).....	60
3.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H).....	61
3.2.3 Espectrometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	61
3.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	61
3.2.5 Difração de raios X (DRX).....	62
3.2.6 Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis).....	62
3.2.7 Espectroscopia de excitação de fluorescência.....	63
3.2.8 Espalhamento de luz dinâmico (DLS).....	63
3.3 RESULTADOS.....	64

3.3.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia poli(ϵ-caprolactona)-<i>o</i>-etil-xantato (PCL-<i>o</i>EX).....	64
3.3.1.1 Síntese da poli(ϵ -caprolactona) contendo o grupo hidroxila (PCL-OH)	64
3.3.1.2 Substituição da hidroxila da PCL por átomo de bromo e, subsequentemente, por grupo <i>o</i> -etil-xantato.....	67
3.3.2 Polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo macroagente de transferência de cadeia, poli(ϵ-caprolactona)-<i>o</i>-etil-xantato (PCL-<i>o</i>EX).....	73
3.3.3 Determinação da CMC dos copolímeros em blocos, PCL-<i>b</i>-PNIPAAm.....	92
3.3.4 Avaliação da termossensibilidade e do diâmetro hidrodinâmico das micelas poliméricas formadas pelos copolímeros em blocos, PCL-<i>b</i>-PNIPAAm.....	95
3.4 CONCLUSÕES.....	97
CAPÍTULO 4.....	99
4 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, POLI(<i>N</i>-ISOPROPILACRILAMIDA)-<i>b</i>-POLI(3-HIDROXIBUTIRATO-<i>co</i>-3-HIDROXIVALERATO)-<i>b</i>-POLI(<i>N</i>-ISOPROPILACRILAMIDA) (PNIPAAm-<i>b</i>-PHBHV-<i>b</i>-PNIPAAm), VIA POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX.....	99
4.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	99
4.1.1 Materiais.....	99
4.1.2 Métodos.....	100
4.1.2.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia, poli(3-hidroxibutirato- <i>co</i> -3-hidroxivalerato)- <i>o</i> -etil-xantato (PHBHV(<i>o</i> EX) ₂).....	100
4.1.2.1.1 Obtenção do PHBHV de baixa massa molar contendo grupos hidroxilas (PHBHV-diol).....	101
4.1.2.1.2 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato- <i>co</i> -3-hidroxivalerato) contendo átomos de bromo (Br-PHBHV-Br).....	103
4.1.2.1.3 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato- <i>co</i> -3-hidroxivalerato) contendo grupos <i>o</i> -etil-xantato (PHBHV(<i>o</i> EX) ₂).....	104
4.1.2.2 Polimerização RAFT da NIPAAm mediada pelo macroagente de transferência de cadeia, poli(3-hidroxibutirato- <i>co</i> -3-hidroxivalerato)- <i>o</i> -etil-	

xantato (PHBHV(oEX) ₂).....	105
4.2 CARACTERIZAÇÕES.....	107
4.3 RESULTADOS.....	107
4.3.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia, poli(3-hidroxi- butirato-co-3-hidroxi- valerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂).....	107
4.3.1.1 Obtenção do PHBHV de baixa massa molar contendo grupos hidroxilas (PHBHV-diol).....	107
4.3.1.2 Substituição dos hidroxilas do PHBHV por átomos de bromo e, subsequentemente, por grupos o-etil-xantato.....	113
4.3.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente RAFT (poli(3-hidroxi- butirato-co-3-hidroxi- valerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂).....	118
4.4 CONCLUSÕES.....	133
CAPÍTULO 5.....	135
5 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, POLI(N- VINILCAPROLACTAMA)-<i>b</i>-POLI(ε-CAPROLACTONA) (PNVCL-<i>b</i>-PCL), PELA COMBINAÇÃO DAS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO RAFT/MADIX E DE POLIMERIZAÇÃO POR ABERTURA DE ANEL (ROP)	135
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	135
5.1.1 Materiais.....	135
5.1.2 Métodos.....	136
5.1.2.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) hidroxilada (PNVCL-OH) via polimerização RAFT/MADIX mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH).....	136
5.1.2.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia 4- ((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH).....	136
5.1.2.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH).....	137
5.1.2.1.3 Remoção do grupo o-etil xantato dos homopolímeros de NVCL.....	139
5.1.2.2 Polimerização por abertura de anel da ε-CL iniciada pela PNVCL-OH	140
5.1.2.3 Obtenção de micelas poliméricas pela micelização dos copolímeros em blocos, PNVCL- <i>b</i> -PCL.....	142

5.2 CARACTERIZAÇÕES.....	142
5.3 RESULTADOS.....	143
5.3.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) hidroxilada (PNVCL-OH) via polimerização RAFT/MADIX mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH).....	143
5.3.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH).....	143
5.3.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH).....	144
5.3.1.3 Remoção do grupo O-etil xantato dos homopolímeros de NVCL.....	152
5.3.2 Polimerização por abertura de anel da ϵ-CL iniciada pela PNVCL-OH.....	157
5.3.3 Formação de micelas poliméricas constituídas pelos copolímeros em blocos anfifílicos e termossensíveis, poli(N-vinilcaprolactama)-b-poli(ϵ-caprolactona) (PNVCL-<i>b</i>-PCL).....	163
5.3.3.1 Determinação da concentração micelar crítica (CMC) dos copolímeros em blocos, PNVCL- <i>b</i> -PCL.....	163
5.3.3.2 Determinação da LCST e do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas de PNVCL- <i>b</i> -PCL.....	165
5.4 CONCLUSÃO.....	168
CAPÍTULO 6.....	170
6 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCO, PNVCL-<i>b</i>-PCL, VIA COMBINAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX E DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR ENTRE AZIDAS E ALCINOS.....	170
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	170
6.1.1 Materiais.....	170
6.1.2 Métodos.....	171
6.1.2.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) contendo o grupo terminal azida (PNVCL-N ₃).....	172
6.1.2.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N ₃).....	172

6.1.2.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-vinilcaprolactama (NVCL) mediada pelo agente RAFT, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)]azido-etila (CTA-N ₃).....	174
6.1.2.2 Síntese da poli(ε-caprolactona) contendo o grupo terminal alcino (PCL-alcino).....	176
6.1.2.3 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N ₃ e a PCL-alcino	177
6.2 CARACTERIZAÇÕES.....	181
6.3 RESULTADOS.....	181
6.3.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) contendo o grupo terminal azida (PNVCL-N₃).....	181
6.3.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)]azido-etila (CTA-N ₃).....	181
6.3.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-vinilcaprolactama (NVCL) mediada pelo agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)]azido-etila (CTA-N ₃).....	183
6.3.2 Síntese da poli(ε-caprolactona) contendo o grupo terminal alcino (PCL-alcino).....	195
6.3.3 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNCL-N₃ e a PCL-alcino	198
6.4 CONCLUSÕES.....	208
CAPÍTULO 7.....	211
7 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, PNVCL-<i>b</i>-PHBHV, VIA COMBINAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX E DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR ENTRE AZIDAS E ALCINOS.....	211
7.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	211
7.1.1 Materiais.....	211
7.1.2 Métodos.....	212
7.1.2.1 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo o grupo terminal alcino (PHBHV-alcino).....	212
7.1.2.2 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N ₃ e o PHBHV-alcino.....	214
7.2 CARACTERIZAÇÕES.....	216

7.3 RESULTADOS.....	216
7.3.1 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo o grupo terminal alcino (PHBHV-alcino).....	216
7.3.2 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N ₃ e o PHBHV-alcino.....	222
7.4 CONCLUSÕES.....	230
CAPÍTULO 8.....	231
8 CONCLUSÃO GERAL.....	231
SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	235
REFERÊNCIAS.....	237
ANEXO A.....	247

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

Desde as últimas décadas, uma atenção considerável esteve voltada para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada de fármacos. Os sistemas de liberação controlada de fármacos são definidos como uma formulação ou como um dispositivo que permite a introdução de um agente terapêutico no organismo e, simultaneamente, melhora a eficácia e segurança por meio do controle da taxa, do tempo e do local de liberação desta droga no organismo. Quando comparados com os sistemas de dosagem convencional, os sistemas de liberação controlada exibem inúmeras vantagens, tais como (LANGER et al., 1990; YOSHIDA et al., 1990): maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco; atividade prolongada do princípio ativo; redução de doses tóxicas e subterapêuticas; redução de efeitos colaterais, etc.

Dentre os inúmeros sistemas que vem sendo desenvolvidos para utilização na liberação controlada de fármacos, as micelas poliméricas formadas pela autoagregação de copolímeros em blocos anfifílicos têm atraído grande interesse. As micelas permitem que drogas hidrofóbicas incorporadas em seu núcleo hidrofóbico sejam transportadas em uma concentração superior à sua solubilidade intrínseca em água (XIONG et al., 2011; NICOLAS et al., 2013). A casca hidrofílica da micela protege a droga contida no núcleo contra hidrólise e degradação enzimática (YUN et al., 2012). Além disso, o pequeno diâmetro hidrodinâmico deste tipo de transportador e/ou o material constituinte da casca hidrofílica podem prevenir o reconhecimento do transportador pelo sistema retículoendotelial, aumentando o seu tempo de circulação na corrente sanguínea (MIYATA; CHRISTIE; KATAOKA, 2011; BRINKHUIS; RUTJES; HEST, 2011).

Na elaboração de sistemas poliméricos para a liberação controlada de fármacos para aplicação *in vivo*, é necessária a utilização de polímeros que sejam preferencialmente biodegradáveis e, obrigatoriamente, biocompatíveis. Atualmente, a poli(ε-caprolactona) (PCL) e seus copolímeros têm atraído grande atenção na área médica e farmacêutica para potenciais aplicações em suturas bioabsorvíveis,

sistemas de fixação ortopédicos, pele artificial, engenharia tecidual e sistemas de liberação de drogas, pois sua biodegradação, em condições fisiológicas, produz produtos não tóxicos bioabsorvidos ou facilmente excretados (WU et al., 2014). O poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) também apresenta características semelhantes àsquelas observadas para a PCL, sendo hidrofóbico, biodegradável e biocompatível, apresentando, portanto, grande potencial para uso em dispositivos de liberação de drogas (POUTON et al., 1996; NAGUIB et al., 2011).

Outra característica importante de alguns polímeros com potencial para aplicação em sistemas de liberação controlada é a sua capacidade de resposta a mudanças externas, físicas ou químicas, tais como variação de pH, temperatura, concentração iônica, campo elétrico ou magnético, força mecânica, etc. Esse comportamento característico desta classe de polímeros, comumente denominados polímeros inteligentes, pode ser utilizado para incorporar ou liberar substâncias ativas em sistemas de liberação controlada de drogas. Dentre os polímeros termossensíveis, a poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) e a poli(*N*-vinilcaprolactama) (PNVCL) são dois dos mais conhecidos no meio acadêmico. Ambos os materiais são solúveis em água, apresentam temperatura crítica inferior de solubilização (LCST) próximas, 32-38 °C, e têm sido muito utilizados na preparação de copolímeros em blocos, anfifílicos e termossensíveis.

Essa tese teve como objetivo principal a síntese de diferentes tipos de copolímeros em blocos, anfifílicos, termossensíveis e parcialmente biodegradáveis. Diferentes rotas sintéticas foram avaliadas para a síntese dos copolímeros em blocos, poli(ε-caprolactona)-*b*-poli(*N*-isopropilacrilamida) (PCL-*b*-PNIPAAm), poli(*N*-vinilisopropilacrilamida)-*b*-poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*b*-poli(isopropilacrilamida) (PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm), poli(ε-caprolactona)-*b*-poli(*N*-vinilcaprolactama) (PCL-*b*-PNVCL) e poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*b*-poli(*N*-vinilcaprolactama) (PHBHV-*b*-PNVCL), todos eles constituídos por diferentes tamanhos de bloco hidrofílico e/ou hidrofóbico.

CAPÍTULO 2

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE PRINCÍPIOS ATIVOS

De modo geral, em tratamentos médicos convencionais, visando alcançar um nível de concentração de princípio ativo terapeuticamente efetivo e por um maior tempo, fármacos são administrados em altas doses e/ou durante pequenos intervalos de tempo através da ingestão de pílulas ou líquidos, ou por injeção. Estes fármacos circulam pelo corpo e a concentração do agente ativo aumenta após progressivas administrações, então, declinando devido à excreção e/ou conversão metabólica. No entanto, após a administração de altas doses e/ou após pequenos intervalos de tempo, a concentração de princípio ativo pode ultrapassar o nível toxicológico e, conseqüentemente, causar distúrbios ao organismo (THROMBRE, 1990).

O fármaco, após ser administrado, pode assumir três níveis de concentração no organismo: (1) o nível sub-terapêutico, no qual sua concentração é inferior à necessária, (2) o nível terapêutico, em que o fármaco possui a função terapêutica requerida e (3) o nível tóxico, isto é, a concentração do fármaco é excessiva, podendo causar reações adversas ao organismo. A Figura 1.1 apresenta as possíveis respostas de várias vias de administração de um princípio ativo. A condição ideal seria a liberação controlada e gradativa do princípio ativo (d) (Figura 1.1), ou seja, uma concentração constante que seja efetiva, porém não tóxica, mantida por um longo período (DUMITRIU, S.; DUMITRIU, C. M., 1993). Neste contexto, o delineamento de sistemas capazes de liberar fármacos de modo controlado e durante longos períodos de tempo tem atraído grande interesse.

Figura 2.1 - Possíveis respostas de vias de administração de um agente ativo: (a) dose oral; (b) overdose oral; (c) intravenosa; (d) liberação controlada ideal

Fonte: DUMITRIU, S. e DUMITRIU, C. M. (1993)

Um sistema de liberação de princípios ativos é delineado como uma formulação ou como um dispositivo que permite a introdução de um agente terapêutico no organismo e, concomitantemente, melhora sua eficácia e segurança por meio do controle da taxa, do tempo e do local de liberação deste agente no organismo. Este processo compreende a administração do produto terapêutico, a liberação do princípio ativo pelo produto e o transporte dos ingredientes ativos através das membranas biológicas para o local de ação (BASSYOUNI et al., 2015; SOUZA, 2016).

Os sistemas de liberação controlada, frequentemente descritos como “*drug delivery systems*”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. Dentre essas vantagens podemos destacar (UHRICH et al., 1999; LANGER et al., 1990; YOSHIDA et al., 1990): (i) maior eficiência terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco; (ii) melhor interação com a parede celular de vírus e bactérias; (iii) não absorção do princípio ativo, nos casos em que o tratamento é localizado; (iv) atividade prolongada do princípio ativo; (v) potencialização da atividade pela união de uma ou mais drogas com um mesmo

polímero; (vi) baixa toxicidade, dependendo do princípio ativo e do polímero; (vii) redução dos efeitos colaterais, tais como: irritação, náuseas e vômito; (viii) aumento do conforto do paciente.

Inúmeros sistemas poliméricos (transportadores), tais como ciclodextrinas, lipossomas, niossomas, nanofios, nanoemulsões, nano e microcápsulas, nano e microesferas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas magnéticas, *quantum dots*, hidrogéis, micelas, entre outros, vem sendo desenvolvidos para atuarem na liberação controlada de fármacos (ROSTAMI et al., 2014; WU et al., 2014; BARANDIARAN et al., 2014; BILAN et al., 2015; BAEK et al., 2015; ZHANG et al., 2016). A Figura 2.2 ilustra alguns destes sistemas de liberação controlada.

Figura 2.2 - Sistemas de liberação controlada de fármacos

Fonte: Adaptado de SOUZA (2016)

Dentre as classes de materiais utilizados na liberação controlada de princípios ativos, os sistemas coloidais à base de polímeros têm atraído muita atenção devido à flexibilidade dos métodos de síntese das macromoléculas, à diversidade de

polímeros em termos de natureza química, às propriedades e composição, além de sua facilidade de funcionalização (NICOLAS et al., 2013).

Dentre os vários tipos de sistemas de liberação controlada, as micelas poliméricas formadas pela autoagregação de copolímeros em blocos anfifílicos têm atraído grande interesse no campo da liberação controlada de drogas (WU et al., 2014). Várias razões justificam este interesse:

- (i) Primeiramente, proteínas ou DNA e drogas hidrofóbicas podem ser facilmente incorporadas no núcleo hidrofóbico micelar por meio de ligações químicas ou interações físicas e transportadas em concentrações superiores à sua solubilidade intrínseca em água (XIONG et al., 2011; NICOLAS et al., 2013).
- (ii) Os blocos hidrofílicos podem realizar interações com o meio aquoso, formando uma casca firme ao redor do núcleo micelar, protegendo a droga presente no núcleo da micela contra hidrólise e degradação enzimática (YUN et al., 2012).
- (iii) O pequeno diâmetro hidrodinâmico da micela (20 – 200 nm) e/ou o material constituinte da casca hidrofílica podem prevenir o reconhecimento do transportador pelo sistema retículoendotelial, aumentando o seu tempo de permanência na corrente sanguínea, permitindo, assim, que a droga seja administrada ao longo de períodos de tempo prolongados (BRINKHUIS; RUTJES; VAN HEST, 2011; MIYATA; CHRISTIE; KTAOKA, 2011).
- (iv) Além disso, este transportador apresenta capacidade de se acumular no interior de tumores (devido ao seu pequeno diâmetro hidrodinâmico), alta estabilidade em meio aquoso em baixas concentrações e possibilidade de utilização de materiais biodegradáveis para sua elaboração (KOHORI et al., 2002; WEI et al., 2006; RAPOPORT et al., 2007).
- (v) Ademais, as características que fazem dos copolímeros em blocos anfifílicos um grande atrativo para aplicações em sistemas de liberação de drogas é o fato de sua composição química, massa molar e comprimento dos blocos poderem ser manipulados, permitindo o controle de tamanho e morfologia das micelas (ROSLER; VANDERMEULEN; KLOK, 2001).

2.1.1 Polímeros biodegradáveis/biocompatíveis

Para o preparo de sistemas poliméricos para a liberação controlada de fármacos destinados à aplicação *in vivo*, é necessária a utilização de polímeros que sejam preferencialmente biodegradáveis e, obrigatoriamente, biocompatíveis.

A biocompatibilidade é definida como a capacidade do material de ser tolerado pelo organismo, sem interferir nas funções normais do mesmo (MEDEIROS et al., 2011).

Polímeros biologicamente degradáveis são materiais de origem natural ou sintética que quando aplicados *in vivo* podem ser degradados por hidrólise ou por ação enzimática, absorvidos e/ou eliminados pelo organismo (ZHANG; YANG, 2013).

A maioria dos polímeros biodegradáveis/biocompatíveis que vem sendo estudados pertencem à família dos poliésteres, por exemplo, homopolímeros e copolímeros derivados do ácido glicólico, ácido láctico, ϵ -caprolactona e 3-hidroxibutirato (SARTORI et al., 2013).

2.1.1.1 Poli(ϵ -caprolactona)

A PCL e seus copolímeros têm atraído grande atenção na área médica e farmacêutica para potenciais aplicações em suturas bioabsorvíveis, sistemas de fixação ortopédicos, pele artificial, engenharia tecidual e sistemas de liberação de drogas, pois sua biodegradação em condições fisiológicas produz produtos não tóxicos bioabsorvidos ou facilmente excretados (WU et al., 2014). A poli(ϵ -caprolactona) (PCL) é um biopolímero sintético, biodegradável e biocompatível. Trata-se de um poliéster linear semicristalino, obtido via a polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -caprolactona (GLAIED; DELAITE; RIESS, 2012). Comumente, a polimerização por abertura de anel de lactonas e lactídeos, iniciada por grupos amina ou hidroxila, e catalisada pelo octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) ou por uma base orgânica forte, tem sido utilizada para a síntese de poliésteres funcionais, com

massa molar controlada e com estreita distribuição de tamanho de cadeias (CAI et al., 2013).

Em comparação a outros poliésteres alifáticos biodegradáveis, a PCL apresenta algumas vantagens, incluindo ampla permeabilidade à moléculas pequenas de drogas, cinética de erosão lenta e miscibilidade com vários polímeros (WU et al., 2013; LI; LIU, 2016). No entanto, a cristalinidade relativamente elevada e a alta hidrofobicidade deste polímero limita sua aplicação em sistemas de liberação de drogas devido à sua baixa taxa de degradação *in vivo*. Além disso, a PCL exibe baixa resistência mecânica devido à sua baixa temperatura de transição vítrea (-60°C), baixa temperatura de fusão (60°C) e/ou alta cristalinidade. Entretanto, estas desvantagens podem ser contrapostas por sua mistura com vários outros polímeros (blendas), pela copolimerização da ϵ -caprolactona com outros monômeros específicos, ou pela elaboração de copolímeros em blocos contendo segmentos de cadeia de PCL (GLAIED; DELAITE; RIESS, 2012).

2.1.1.2 Poli(3-hidroxibutirato) (PHB) e poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV)

O poli(3-hidroxibutirato) (PHB) é um poliéster de origem natural biodegradável e biocompatível, produzido como reserva de energia e carbono por bactérias. É um material altamente cristalino, com baixa resistência a impacto e termicamente instável em temperatura próxima ao seu ponto de fusão (em torno de 180 °C). Essas propriedades intrínsecas desse material influenciam nos mecanismos de degradação do mesmo, diminuindo seu potencial para algumas aplicações na área biomédica. No entanto, tendo como objetivo a alteração de determinadas propriedades do PHB, a biossíntese de outros copoliésteres contendo hidroxibutirato (HB) ou o preparo de blendas ou de copolímeros contendo PHB têm sido realizado para viabilizar a utilização deste material em aplicações que se estendem desde embalagens biodegradáveis até aplicações biomédicas, tais como a liberação controlada de drogas e implantes bioabsorvíveis (LEIMANN et al., 2013).

A introdução do β -hidroxivalerato (HV) na nutrição dos microrganismos leva à formação do copolímero, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV). Este material possui menor cristalinidade, maior flexibilidade, maior velocidade de degradação e é mais prontamente processável do que o PHB. Além disso, as propriedades do PHBHV tais como biodegradabilidade, biocompatibilidade, atividade ótica e termoplasticidade, justificam seu potencial uso em implantes médicos, como suturas, e em dispositivos de liberação de drogas (POUTON; AKHTAR, 1996; NAGUIB et al., 2011).

Três diferentes técnicas de redução de massa molar têm sido amplamente utilizadas para a obtenção de PHAs de baixa massa molar e com terminações de cadeia funcionalizadas, de modo a torná-las reativas com determinados compostos.

De modo geral, a redução de massa via degradação térmica (170 – 190°C), ocorre pela cisão aleatória da cadeia polimérica em cadeias menores providas com terminações insaturadas (vinílicas) e com grupos carboxílicos. Por outro lado, a partir da redução via hidrólise ácida, as cadeias obtidas apresentam hidroxilas e grupos carboxílicos terminais. Já na redução via transesterificação com álcoois por catálise ácida, básica ou organometálica, o material resultante apresenta a hidroxila original do PHA em uma de suas extremidades e a cadeia proveniente do composto alcoólico acoplado na outra extremidade da cadeia polimérica (MONTORO, 2005).

2.1.2 Polímeros “inteligentes” ou sensíveis a estímulos

De modo geral, a liberação do fármaco a partir do transportador pode ocorrer pela degradação e/ou erosão da matriz polimérica e/ou pela difusão do fármaco através das macrocadeias (COCCOLI et al., 2008). Contudo, a eficácia e a capacidade de liberação controlada podem ser otimizadas pela utilização de polímeros sensíveis a estímulos na composição do transportador (TOPUZOGULLARI et al., 2014). Isto promove a otimização da terapia médica, uma vez que esses polímeros permitem controlar a taxa de liberação do ativo do interior das partículas em concentrações terapêuticas (NA; SETHURAMAN; BAE, 2006), quando submetidas a estímulos externos tais como pH, campo magnético, temperatura, etc.

Polímeros “inteligentes” ou sensíveis a estímulos são polímeros que sofrem uma mudança lenta ou rápida, química ou física em resposta a um estímulo externo. Esses estímulos podem ser tanto de caráter químico, como físico. Como estímulos químicos, podemos citar o pH, a concentração iônica e aqueles provocados por agentes químicos. Quanto aos estímulos físicos, os mais comuns são a temperatura, o campo elétrico ou magnético e a força mecânica (HALLIGAN et al., 2017).

Em geral, os polímeros sensíveis a estímulos variam uma de suas propriedades, como solubilidade, por exemplo, em resposta às variações do meio externo e esse comportamento pode ser utilizado em prol de incorporar ou liberar substâncias ativas em sistemas de liberação controlada de drogas (FLEIGE et al., 2012). Esta característica tem possibilitado o uso destes materiais em diversas aplicações, tais como em sistemas de liberação de ativos e genes, biotecnologia, construção de sensores específicos e estabilização de colóides (GUERRERO-RAMIREZ et al., 2008; DERGUNOV et al., 2013; WU et al., 2013).

Dentre os sistemas poliméricos sensíveis a estímulos, os termossensíveis, ou seja, aqueles sensíveis à temperatura, são os que atraem maior atenção de pesquisadores, pois a temperatura é um importante fator fisiológico e algumas doenças se manifestam com alterações da temperatura corporal (WU et al., 2013; LIU et al. 2016). Ademais, técnicas de hipertermia local podem ser facilmente utilizadas com o intuito de melhorar a capacidade de direcionamento dos carregadores sensíveis à temperatura para os tecidos (TOPUZOGULLARI et al., 2014).

2.1.2.1 Polímeros termossensíveis

O comportamento termossensível de polímeros em solução se deve à naturezadas interações entre o solvente e o polímero, e entre os segmentos da cadeiapolimérica. A intensidade dessas interações varia em função da temperatura e reflete nasolubilidade das cadeias (HOCINE; LI, 2013). Alguns polímeros termossensíveis são solúveis em água (MAEDA; NAKAMURA; IKEDA, 2001), porém, o aquecimento da solução aquosa a temperaturas acima da LCST (temperatura crítica inferior de solubilização) faz com que as cadeias poliméricas,

que estavam anteriormente solvatadas, passem para a forma de aglomerados devido ao aumento das forças de atração do tipo polímero-polímero (PEN; WU, 2001).

A poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) e a poli(*N*-vinilcaprolactama) (PNVCL), por exemplo, são dois dos polímeros termossensíveis mais explorados no meio acadêmico. Ambos os materiais apresentam valores de temperatura crítica inferior de solubilização (LCST) próximos, 32-38 °C. Ou seja, ambos os polímeros são solúveis em água, porém, coalescem neste solvente quando a solução é aquecida acima da LCST. Esta separação de fase reversível ou precipitação do polímero ocorre devido a um balanço hidrofílico/lipofílico dos grupos funcionais do polímero. Abaixo da LCST, a água é um bom solvente para o polímero, e as interações polímero-solvente são mais intensas que as interações polímero-polímero. Acima desta temperatura, as interações de pontes de hidrogênio se rompem, ocorrendo dessolvatação, a água é expelida do enovelado polimérico (coil) levando à formação de glóbulos compactados de polímero precipitado (MEDEIROS et al., 2011; SWAMY et al., 2013; HALLIGAN et al., 2017).

No entanto, o mecanismo e a termodinâmica de transição de fase para a PNIPAAm e para a PNVCL são diferentes. A transição de fase da PNIPAAm é do tipo II, o que significa que sua LCST é independente de sua massa molar, sendo geralmente influenciada pela presença de comonômeros. Em contrapartida, a transição de fase da PNVCL é do tipo I, a qual é governada pelo modelo clássico de Flory–Huggins, ou seja, um aumento na massa molar ou na concentração conduz a uma diminuição na temperatura de transição (SALA, 2018).

Para os copolímeros em blocos, amfifílicos, a LCST do material é fortemente influenciada pela natureza dos blocos polímeros. A presença de segmentos mais hidrofílicos ou hidrofóbicos nas cadeias poliméricas provoca o aumento ou a diminuição da LCST do material, respectivamente.

Por exemplo, Prabakaran et al. (2009) observaram que a inserção de blocos hidrofílicos de poli(etileno glicol) (PEG) em macrocadeias hidrofílicas de PNVCL leva à formação de um copolímero com maior LCST em comparação ao homopolímero, PNVCL. Por outro lado, Yu, Kan e Youk (2012), Wu et al. (2013) e Wu et al. (2014) demonstraram que a incorporação de blocos hidrofóbicos de PCL em blocos hidrofílicos de PNVCL resulta na formação de copolímeros de menor LCST, e,

quanto maior o comprimento dos blocos hidrofóbicos, menores são os valores de LCST do copolímero em bloco obtido.

A concentração micelar crítica (CMC) dos copolímeros em blocos anfifílicos em solução também é diretamente influenciada pelo balanço hidrofílico/hidrofóbico do copolímero.

Chang et al. (2008) prepararam micelas constituídas por copolímeros em blocos do tipo PCL-*b*-PNIPAAm-*b*-PCL, e demonstraram que os valores de CMC desses materiais em solução aquosa são maiores para os copolímeros constituídos por blocos de PNIPAAm de maiores comprimentos. Quanto a LCST das micelas formuladas a partir destes copolímeros, foi observado um aumento nos valores de LCST com o aumento do tamanho do bloco de PNIPAAm.

Mishra et al. (2014) também reportaram a síntese de copolímeros em blocos de PCL e PNIPAAm, porém esses copolímeros foram do tipo PNIPAAm-*b*-PCL-*b*-PNIPAAm. Neste trabalho os autores também relataram que os valores de LCST e de CMC dos copolímeros foram maiores para os materiais preparados com maiores tamanhos do bloco hidrofílico, PNIPAAm.

2.2 SÍNTESES DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS

2.2.1 Polimerização por abertura de anel (ROP)

A técnica de polimerização por abertura de anel (*Ring-Opening Polymerization* – ROP) pode ser aplicada para uma ampla gama de monômeros, com diversos tipos de iniciadores e sistemas catalíticos (ÖZTÜRK et al, 2018). Vários polímeros de importância industrial são produzidos via essa técnica de polimerização.

A técnica de polimerização por abertura de anel pode ser conduzida por diferentes mecanismos: polimerização aniônica, catiônica e mecanismo de coordenação-inserção. Dentre eles, o mecanismo de coordenação-inserção é o mais indicado para a obtenção de materiais poliméricos biodegradáveis de alta massa molar (GUPTA; KUMAR, 2007).

Figura 2.3 - Mecanismo de polimerização por abertura de anel (ROP) via inserção por coordenação

Fonte: adaptado de GUPTA e KUMAR (2007)

De modo geral, primeiramente, o catalisador reage com o composto doador de hidrogênio levando à formação do alcóxido de estanho. Em seguida, o alcóxido se coordena com uma molécula de monômero através da carbonila. Essa coordenação faz com que a carbonila fique mais suscetível ao ataque nucleofílico do oxigênio proveniente do grupo hidroxila do iniciador, levando à quebra de uma ligação C-O presente no monômero, e, conseqüentemente, à abertura do anel. Por conseguinte, o crescimento da cadeia ocorre pela coordenação de outras moléculas de monômero ao metal, seguida de um ataque nucleofílico do oxigênio da cadeia em crescimento ao grupo carbonila do anel. A terminação das cadeias ocorre quando as mesmas são protonadas, regenerando o catalisador (GUPTA; KUMAR, 2007).

Essa técnica de polimerização tem possibilitado a síntese de copolímeros em bloco de massa molar e de distribuição de massa molar controlados pelo emprego de macrocadeias hidroxiladas na polimerização por abertura de anel de monômeros cíclicos. Yu et al. (2008), Ponjavic et al. (2016), Konishcheva, Ozdemir e Usanmaz (2016), Ali, Farah e Binkhathlan (2017) e Manjili et al. (2017), por exemplo, empregaram homopolímeros monohidroxilados de poli(óxido de etileno) (macroiniciador) na polimerização da ϵ -CL, utilizando $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ como catalisador. Tal artifício, além de ter possibilitado pré-estabelecer os tamanhos dos blocos de PCL a

serem formados, resultou em copolímeros em bloco, poli(óxido de etileno)-*b*-poli(ε-caprolactona) (PEO-*b*-PCL), com estreita distribuição de massa molar ($\bar{D} < 1,5$).

2.2.2 Polimerização radicalar controlada (CRP)

As técnicas de polimerização radicalar controlada (CRP) têm possibilitado a síntese de polímeros com estruturas bem definidas e com o controle de massa molar e da distribuição de massa molar, além de possibilitar a preparação de polímeros funcionais e/ou com arquiteturas complexas, tais como, blocos, estrelas, enxertado, microgel, dendrítico, dentre outras (NASRULLAH; VORA; WEBSTER, 2011; MOAD; RIZZARDO; THANG, 2012). Os polímeros sintetizados através desta técnica possuem uma vasta aplicação para novos e avançados materiais tais como surfactantes, adesivos, tintas, biomateriais, materiais aplicados à medicina e microeletrônica (XIONG et al., 2004).

A polimerização radicalar controlada pode ser conduzida e controlada por vários mecanismos: polimerização na presença de nitróxido (NMP), polimerização por radical estável (SRP), polimerização por transferência reversível de átomo (ATRP) e a polimerização por transferência reversível de cadeias via adição e fragmentação (RAFT). Dentre os diversos tipos de CRP, a técnica RAFT é tida como uma das mais versáteis, podendo ser usada em diversos sistemas e condições reacionais, permitindo a síntese de polímeros com arquitetura definida e estreitas distribuições de massas moleculares (NAKABAYASHI; MORI, 2013).

2.2.2.1 Polimerização por transferência reversível de cadeias via adição-fragmentação – RAFT

A polimerização do tipo RAFT é essencialmente uma polimerização radicalar convencional conduzida na presença de um agente de transferência de cadeia (CTA) e, ao contrário da ATRP e da NMP, que são baseadas na desativação reversível dos radicais propagantes, a RAFT depende de uma série de reações de

ditiocarbamatos. (KEDDIE et al., 2012). A Figura 2.5 apresenta um esquema representativo das estruturas gerais das classes desses compostos.

Figura 2.5 - Estrutura dos agentes de transferência de cadeia tiocarbonílicos

Fonte: adaptado de Keddie et al. (2012)

De modo geral, o principal papel do grupo Z é ativar a dupla ligação (C=S) do CTA para a adição de radical a fim de evitar que ocorra intensa propagação deste antes da transferência de cadeia inicial. Intrinsecamente, o grupo Z também auxilia na estabilização, e, portanto, no tempo de vida dos radicais intermediários formados no pré-equilíbrio e no equilíbrio principal do processo RAFT. A maior ativação da dupla ligação entre o carbono e o enxofre (C=S) aumenta a probabilidade das cadeias propagantes se adicionarem ao CTA, permitindo assim que menor número de unidades de monômeros se adicionem às cadeias em crescimento entre os eventos de transferência. Entretanto, a intensa estabilização dos radicais intermediários pode conduzir à uma lenta fragmentação, resultando em um retardamento da polimerização e numa maior probabilidade de terminação dos radicais intermediários (SMITH; XU; MCCORMICK, 2010; KEDDIE et al., 2012).

Ao passo que o grupo Z contribui para a reatividade do grupo tiocarbonílico ao longo da polimerização RAFT, a contribuição do grupo R está estritamente relacionada ao pré-equilíbrio. A função do grupo R é de fragmentar, de maneira efetiva, o radical intermediário e, posteriormente, reiniciar a polimerização. A estabilidade do radical R* expelido deve ser maior ou igual à estabilidade do oligorradicais Pn* para permitir a fragmentação do radical intermediário. No entanto, a reatividade de R* deve ser suficiente para reiniciar rapidamente a polimerização do monômero (SMITH; XU; MCCORMICK, 2010; KEDDIE et al., 2012).

A habilidade do substituinte R do grupo abandonador pode ser comparada com a habilidade do R* para reiniciar a polimerização. O radical trifenilmetil, por exemplo, é um excelente grupo abandonador, mas um péssimo iniciador de cadeias, o que resultará numa retardação para reiniciar a polimerização. Pelas mesmas razões, a escolha de espécies bezílicas para monômeros vinílicos não é aconselhável, uma vez que a velocidade de reiniciação será muito baixa. A Figura 2.6, representa a diretriz para a seleção do agente RAFT para a polimerização RAFT de determinados monômeros.

Figura 2.6 - Diretriz para a seleção do agente RAFT (ZC(=S)SR) para polimerizações RAFT de determinados monômeros.

* MMA: Metacrilato de metila. HPMAM: *N*-(2-hidroxipropil)metacrilamida. VAc: Acetato de Vinila. NVP: N-vinilpirrolidona. NVC: N-vinilcarbazol. St: Estireno. MA: Acrilato de Metila. AM: Acrilamida. AN: Acrilonitrila. Para Z, a velocidade de adição diminui e a de fragmentação aumenta da esquerda para a direita. Para R, a velocidade de fragmentação diminui da esquerda para a direita. As linhas pontilhadas indicam controle parcial.

Fonte: adaptado de Keddie et al. (2012).

No equilíbrio principal do mecanismo RAFT existe uma competição entre as reações de propagação das cadeias ativas (Pn* e Pm*) e as reações de terminação (Figura 2.4). Portanto, para garantir um bom controle da polimerização, a concentração de radicais propagantes deverá ser muito menor do que a concentração de espécies dormentes (cadeias dormentes, (4) e (6)). Por isso, geralmente, é utilizado uma menor quantidade de iniciador quando comparada ao CTA. Por outro lado, concentrações de iniciador muito baixas resultam em uma

velocidade de reação muito baixa, o que leva a um desvio no controle da polimerização. Existe, portanto, uma condição ótima entre a cinética e o controle de polimerização, logo, a escolha da razão $[Iniciador]/[CTA]$ deve ser feita com base neste compromisso entre cinética (ex.: reação não muito longa) e controle.

Assim como nas outras técnicas de polimerização via radical livre controlada, o sucesso em uma polimerização RAFT geralmente é determinado pelo nível de controle exercido pelo agente de transferência (CTA, agente RAFT) ao longo da reação de polimerização. Na prática, isso pode ser evidenciado pelo crescimento linear da massa molar numérica média (M_n) com a conversão e na diminuição dispersidade ($\bar{D}$).

2.2.2.2 Polimerização RAFT/MADIX de monômeros N-vinílicos não conjugados

Para cada tipo de monômero uma escolha adequada de CTA deve ser realizada levando em consideração o equilíbrio exato que deve ser atingido entre as reações reversíveis de adição e fragmentação. A eficácia do CTA depende não apenas do monômero, mas também das condições de reação e das propriedades do grupo de saída (R) e do grupo estabilizante (Z) deste, uma vez que, através da determinação da velocidade de adição e fragmentação, eles controlam a transferência de cadeia e a probabilidade de retardo ou inibição da reação (SMITH; XU; MCCORMICK, 2010).

A polimerização controlada de monômeros *N*-vinílicos, não-conjugados (Figura 2.7) representa, ainda, um desafio devido à alta reatividade das espécies radiculares derivadas destes monômeros. Essa reatividade deve-se à ausência de estabilização por ressonância e a presença de fortes grupos pendentes doadores de elétrons destes radicais. Logo, reações indesejadas de transferência e de terminação de cadeia não são satisfatoriamente suprimidas. Dentro deste contexto, a técnica de polimerização RAFT/MADIX (*Macromolecular Design via the Interchange of Xanthates*) é considerada, atualmente, a mais indicada para a polimerização controlada deste tipo de monômero (NAKABAYASHI; MORI, 2013).

Figura 2.7 - Representação de monômeros *N*-vinílicos, não-conjugados

Fonte: adaptado de Nakabayashi e Mori (2013).

A polimerização RAFT/MADIX segue o mesmo mecanismo da polimerização RAFT, divergindo apenas em relação ao tipo de agente de transferência de cadeia utilizado. Neste tipo de polimerização, é utilizado um agente de transferência de cadeia do tipo xantato (ditiocarbonatos) ($Z = OR'$).

O radical propagante proveniente de monômeros não-conjugados na polimerização RAFT exibe um grupo de saída fracamente homolítico. Assim, quando CTAs do tipo ditioéster são empregados, a fragmentação desse radical intermediário é muito lenta, resultando em um insuficiente controle de polimerização. Em contrapartida, CTAs do tipo xantato aumentam a densidade eletrônica na região central do radical intermediário (**2** e **5** do esquema apresentado na Figura 2.4), o que pode levar à desestabilização deste radical, facilitando sua fragmentação. Além disso, o grupo substituinte doador de elétrons, *o*-alquil, pode levar à estabilização do produto tiocarbonílico (**3**) proveniente da fragmentação, consequente de sua

conjugação com a dupla ligação C=S. Este fato reduz a taxa de adição dos radicais propagantes ao átomo de enxofre e, conseqüentemente, reduz a taxa global de transferência de cadeia. Por outro lado, grupos receptores de elétrons presentes no grupo Z levam a um aumento da velocidade de adição (MORI et al., 2006).

Todavia, a polimerização RAFT/MADIX de monômeros *N*-vinílicos, não-conjugados, geralmente apresenta alguns inconvenientes tais como longos períodos de indução, baixa velocidade de polimerização e baixos valores limites de conversão, principalmente quando altas concentrações de CTA são utilizadas. Logo, para diminuir o período de indução e aumentar a velocidade de reação e o rendimento da polimerização, geralmente a polimerização RAFT/MADIX deste tipo de monômero é conduzida com baixos volumes de solventes ou até mesmo em polimerização em massa (GÓIS et al 2016). Somado a isso, proporções molares de iniciador em relação ao CTA, superiores aquela comumente empregada na polimerização RAFT de monômeros conjugados ($[iniciador]_0/[CTA]_0 = 0,1$), geralmente são utilizadas sem comprometer o controle da polimerização.

Mori et al. (2006), por exemplo, estudaram o efeito do tipo de CTA na polimerização RAFT do, *N*-Vinilcarbazol. Quatro diferentes CTAs foram avaliados: um ditioéster (CTA1), um ditiocarbamato (CTA2) e dois xantatos (CTA3 e CTA4) (Figura 2.8). As polimerizações foram conduzidas a 60°C, em 1,4-dioxano (0,67 gramas de monômero por mililitro de solvente) e com a proporção molar, $[NVCL]_0:[CTA]_0:[AIBN]_0$, igual a 100:1:0,5. Os autores constataram que o CTA4, do tipo xantato, promovia, simultaneamente, homopolímeros de menor distribuição de massa molecular ($\bar{M}_w < 1,25$) e maiores valores de conversão de monômero (>99%), quando comparado aos demais agentes de controle. Embora o CTA2 tenha apresentado maior controle de polimerização, quando comparado ao CTA3, as reações em que o CTA2 foi utilizado como mediador apresentaram valores limites de conversão de apenas 76%. Já para os demais CTAs, a conversão foi superior a 99% após 24 horas de reação.

Wan et al., (2008) avaliaram a eficiência destes dois mesmos CTAs do tipo xantato (CTA3 e CTA4), além de um agente de controle do tipoditiocarbamato (CTA5) (Figura 2.8), na polimerização RAFT da NVCL. As polimerizações foram conduzidas a 60°C, em massa, e com a proporção molar $[NVCL]_0:[CTA]_0:[AIBN]_0$ igual a 150:1:0,2. Os autores mostraram que os três CTAs foram eficientes como mediadores de polimerização (na seguinte ordem: $CTA5 \approx CTA3 < CTA4$), gerando

homopolímeros com estreita distribuição de massa molecular ($\bar{D} < 1,5$). Contudo, um período de indução de polimerização de aproximadamente dez horas foi observado para as reações conduzidas na presença destes CTAs, sendo que, após esse período, as reações procederam rapidamente até valores limites de conversão inferiores a 60%.

Figura 2.8 – Estruturas dos CTAs utilizados nos trabalhos de Mori et al. (2006) (CTA1, CTA2, CTA3 e CTA4) e Wan et al. (2008) (CTA3, CTA4 e CTA5)

Fonte: adaptado de Mori et al. (2006) e Wan et al. (2008)

Segundo os autores de ambos os trabalhos, a diferença na eficiência do controle de polimerização por intermédio de CTAs de diferentes classes, mas com os mesmos grupos de saída (R) (CTA1, CTA2 e CTA3), reside na diferente capacidade de transferência de cadeia de seus diferentes grupos estabilizantes (Z), uma vez que a habilidade de transferência de cadeia do grupo Z para estes monômeros segue a seguinte ordem: $\text{Ph} > \text{SCH}_2\text{Ph} \approx \text{SMe} \approx \text{N-pirrólo} >> \text{N-lactama} > \text{OPh} > \text{O(alquilo)} >> \text{N(alquilo)}_2$. Por outro lado, a principal causa da diferente eficiência entre os CTAs de mesma natureza química (CTA3 e CTA4),

deve-se a natureza de seus diferentes grupos de saída (R). Isto é devido à habilidade de transferência de cadeia do grupo R seguir a seguinte ordem: $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph} \approx \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH} > \text{CH}_2\text{Ph}$.

Dentre as características de uma polimerização controlada do tipo RAFT, a mais significativa e inerente à síntese de copolímeros em blocos é a retenção do agente RAFT no final das macrocadeias após a polimerização.

Os copolímeros em blocos são formados por intermédio de reações de extensão de cadeia, em que inicialmente ocorre uma homopolimerização na presença de um agente RAFT, formando um polímero que contém um grupo tiocarbonila terminal, normalmente conhecido como macro-RAFT ou macro-CTA. A formação do copolímero em bloco ocorre por meio de uma nova homopolimerização na presença do macro-RAFT, porém na presença de outro tipo de monômero, além da necessidade de radicais livres para iniciar a polimerização. Idealmente, a cadeia polimérica pode ter seu tamanho estendido inúmeras vezes, com a formação de copolímeros multi-blocos, à medida que o grupamento tiocarbonila do agente RAFT for preservado na extremidade da cadeia de polímero (YORK; KIRKLAND; MCCORMICK, 2008).

Recentemente, Xiang et al. (2016) reportaram a síntese de copolímeros em blocos do tipo poli(N-vinilpirrolidona)-*b*-poli(N-vinilcarbazol)-*b*-poli(N-vinilpirrolidona) (PNVP-*b*-PNVC-*b*-PNVP) por uma rota sintética constituída por duas polimerizações RAFT/MADIX sequenciais. Em uma primeira etapa, efetuou-se a polimerização RAFT/MADIX da NVC mediada por um CTA bifuncional do tipo xantanto, previamente sintetizado. Posteriormente, as macrocadeias de PNVC foram empregadas como macro-CTA bifuncional na polimerização RAFT/MADIX da NVP visando à extensão dos blocos de PNVP a partir do bloco de PNVC e, conseqüentemente, a obtenção dos copolímeros triblocos.

Além disso, macro-CTAs também podem ser obtidos pela funcionalização terminal de macrocadeias pré-formadas pela inserção do grupamento tiocarbonílico na extremidade da cadeia de polímero. Posteriormente, o emprego deste macro-CTA na polimerização RAFT de outros monômeros promoverá a extensão dos respectivos blocos poliméricos a partir do macro-CTA levando a obtenção de copolímeros em blocos.

Liu et al. (2014), por exemplo, reportaram a obtenção de copolímeros em blocos, PEG-*b*-PNVC, via polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada

pelomacro-CTA, poli(etileno glicol)-*o*-etil-xantato (PEG-*o*EX), previamente obtido pela funcionalização terminal de macrocadeias hidroxiladas de poli(etileno glicol) com grupamento tiocarbonílico. Primeiramente, átomos de bromo foram inseridos na macrocadeia de PEG pela reação entre o PEG hidroxilado e o brometo de 2-bromopropionila. Em seguida, grupos *o*-etil-xantato foram inseridos nas macrocadeias pela reação de substituição entre o PEG-Br e o etilxantogenato de potássio.

Recentemente, Pal et al. (2018) reportaram a síntese de um copolímero enxertado, anfifílico, constituído por uma cadeia principal de dextrina, contendo blocos laterais de PNVCL, via polimerização RAFT/MADIX. Para isso, primeiramente, os autores realizaram a modificação dos grupos hidroxilas presentes na cadeia de dextrina por átomos de bromos e, subsequentemente, por grupos *o*-etil-xantato. Por fim, este macroagente RAFT multifuncional foi utilizado como mediador na polimerização RAFT/MADIX da NVCL.

Ademais, como já citado anteriormente, a técnica de polimerização RAFT, além de viabilizar a síntese de polímeros com estruturas bem definidas e o controle de massa molecular e de distribuição de massa molecular, possibilita a preparação de polímeros funcionalizados com grupos químicos específicos (ex.: hidroxilas, átomos de halogênio) advindos do CTA. Isto permite que estes polímeros sejam posteriormente empregados como macroiniciadores em polimerizações por abertura de anel ou ainda em reações de polimerização controlada do tipo ATRP de determinados monômeros, possibilitando a obtenção de copolímeros em blocos.

Além disso, copolímeros em blocos também podem ser obtidos pela combinação entre as técnicas de polimerização RAFT e de acoplamento (reações de esterificação, reações de amidação, reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos, etc). Uma vez que, macrocadeias funcionalizadas via RAFT, particularmente com hidroxilas, grupos aminos, grupos carboxílicos, grupos azida ou propargílico poderão ser posteriormente acopladas com outros blocos poliméricos que contenham grupos funcionais característicos.

No ano de 2016, Gois et al. (2016) reportaram a síntese de copolímeros em blocos, pela combinação entre as técnicas de polimerização controlada do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. A reação de acoplamento visando a síntese do copolímero em bloco, PNVCL-*b*-PEG, foi realizada entre as macrocadeias de PNVCL, obtidas via polimerização RAFT/MADIX

da NVCL, na presença de um CTA contendo grupo alcino, e macrocadeias de PEG, previamente funcionalizadas com grupo azida.

Neste mesmo ano, Góis et al. (2016) reportaram a obtenção de copolímeros, poli[(oligo(óxido de etileno)monometiléter metacrilato)]-*b*-poli(*N*-vinilcaprolactama) (POEOMA-*b*-PNVCL), via combinação entre técnicas de polimerização controlada e reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. Macrocadeias de PNVCL contendo grupo alcino terminal (PNVCL-alcino) foram, primeiramente, sintetizadas via polimerização RAFT/MADIX da NVCL. Já, as macrocadeias de POEOMA contendo grupo azido terminal (POEOMA-alcino) foram sintetizadas via polimerização radicalar por transferência de átomo com ativador suplementar e agente redutor (*Supplemental Activator and Reducing Agent Atom Transfer Radical Polymerization* - SARA ATRP). Em seguida, a reação de cicloadição foi conduzida em temperatura ambiente, em uma mistura de THF e água, empregando sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) como fonte de Cu(I) e ascorbato de sódio (NaAsc) como agente redutor.

Para ambos os trabalhos as técnicas de GPC e RMN comprovaram o sucesso das rotas sintéticas utilizadas na obtenção dos copolímeros em blocos pretendidos.

2.2.2.3 Modificação do grupo terminal ditioéster de polímeros

As macrocadeias obtidas via polimerização RAFT podem ter seu grupo Z-C(=S)S- modificado via reações específicas, tais como reação de aminólise, hidrólise, redução radicalar induzida, radiação UV, termólise, etc, para gerar novas funcionalidades nestes materiais visando o preparo de estruturas poliméricas complexas. Além disso, para algumas aplicações biomédicas é necessário que o grupo ditioéster seja removido do polímero. A Figura 2.9 apresenta algumas rotas químicas que podem ser utilizadas para a remoção ou modificação do grupo Z-C(=S)- presente em macrocadeias.

Figura 2.9 – Esquema representativo das principais técnicas para modificação do grupo ditioéster

M: Monômero e R^* : Radical

Fonte: adaptado de Willcock e O'Reilly (2010) e Keddie et al. (2012).

O grupo ditioéster pode ser completamente removido por decomposição térmica (termólise). De modo geral, a estabilidade térmica do grupo Z é maior para os CTAs do tipo ditiobenzoato, seguidos pelos tritiocarbonatos e, por fim, pelos do tipo xantato. A vantagem deste processo é a não utilização de outro reagente, exceto o macro-CTA, durante o tratamento térmico. Entretanto, como este processo é conduzido à alta temperatura, o polímero a ser tratado deve ser termicamente estável (WILLCOCK; O'REILLY, 2010).

O grupo ditioéster também pode ser facilmente removido pela técnica de remoção induzida por radicais. Neste processo, os radicais (R^*) provenientes de uma fonte de radicais livres (AIBN, por exemplo) se adicionam a dupla ligação $C=S$ gerando um radical intermediário que pode voltar a se fragmentar no radical inicial (R^*) e no macro-CTA ou pode liberar a cadeia de polímero do radical intermediário na forma de um radical (Pn^*), o qual será posteriormente captado por outro radical R^* . Por esta via faz-se necessário o uso de um elevado excesso de radicais livres (R^*). Caso doadores de hidrogênio (sais de hipofosfito, por exemplo) forem adicionados ao meio reacional, o grupo ditioéster será facilmente substituído por um

átomo de hidrogênio (WILLCOCK; O'REILLY, 2010).

A reação do grupo ditioéster com nucleófilos tais como aminas (reação de aminólise), leva a modificação do grupo tiocarbonila em um grupamento tiol (-SH), que é uma das funções mais versáteis na química orgânica e geralmente de menor toxicidade que o grupo ditioéster. A presença de um grupamento tiol na extremidade da cadeia polimérica proporciona diversas possibilidades de pós-funcionalização e bioconjugação dos polímeros com moléculas de interesse, como fármacos, RNA, DNA, peptídeos, dentre outros tipos de biomoléculas. Ademais, este polímero poderá ser empregado na síntese de copolímeros em blocos via reações do tipo tiol-eno e/ou reações "Click" (reação com bromoésteres, isocianatos, 2,2'-ditiodipiridina, etc). Entretanto, o grande empecilho desta técnica é a possibilidade de ocorrência de inúmeras reações indesejáveis, principalmente, a formação de pontes de dissulfetos pelo acoplamento entre grupos tíois quando esta reação é conduzida na presença de traços de oxigênio. No entanto, esta problemática pode ser solucionada com a utilização de agentes redutores (zinco/ácido acético, bissulfeto de sódio, borohidreto, etc) e/ou de atmosfera inerte durante a reação (WILLCOCK; O'REILLY, 2010).

É válido destacar que a reação hetero Diels-Alder também tem sido facilmente empregada para a síntese de copolímeros em blocos, uma vez que o elétron deficiente do grupo ditioéster possibilita a utilização do macro-CTA como dienófilo na reação hetero Diels-Alder com alguma outra macrocadeia contendo grupo dieno (duplas ligações conjugadas) (WILLCOCK; O'REILLY, 2010).

2.2.3 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos

"Click Chemistry" foi um conceito introduzido em 2001 por Sharpless que engloba vários tipos de reações termodinamicamente favoráveis capazes de acoplar duas moléculas de forma muito simples, rápida, regiosseletiva e com altos rendimentos, e que são conduzidas em condições experimentais brandas (MAJUMDER, 2015). Dentre as inúmeras técnicas que estão englobadas pelo conceito "Click Chemistry" (por exemplo: reações pericíclicas de cicloadição [3 + 2] de Huisgen, reação de Diels-Alder; reação de abertura de anel de moléculas tensas

tais como epóxidos, aziridinas e íons aziridínio; química não-aldolocarbônica (envolvendo ureias, oximas, hidrazonas); reações de adição tiol-eno/ino e adições de Michael), a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos catalisada por espécies de Cu(I) (Copper(I)catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition - CuAAC) vem sendo a mais utilizada devido seu alto rendimento e seletividade (GÓIS et al., 2016).

A técnica de reação entre grupos azidas e alcinos terminais ou internos foi descoberta em 1963 por Huisgen. No entanto, a princípio, tal reação era conduzida sob elevadas temperaturas e não era regio-seletiva, produzindo dois regioisômeros, o 1,4-dissubstituído e o 1,5-dissubstituído, não sendo, portanto, uma reação do tipo "Click Chemistry". Contudo, Mendel e seu grupo de pesquisa, assim como Fokin e Sharpless, demonstraram, simultaneamente e independentemente, que tal reação, quando conduzida em condições brandas de temperatura e catalisada por espécies de Cu(I) proporcionava materiais com alta regioseletividade, o regioisômero 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído. Por outro lado, essa reação, quando conduzida na presença de espécies de rutênio como catalisador, favorece a formação do regioisômero 1,5-dissubstituído (ROSTOVTESEV et al., 2002).

Outros metais muito utilizados para catalisar transformações de alcinos também foram testados na reação entre azidas e alcinos. No entanto, esses não se mostram efetivos na conversão das azidas e dos alcinos em 1,4-triazol. Fokin e seu grupo de pesquisa avaliaram a aplicabilidade de complexos metálicos de Ag(I), Pd⁰, Pd(II), Pt(II), Au(I), Au(II) e Hg(II), entretanto, seus efeitos sobre a taxa e a seletividade da cicloadição foram, na melhor das hipóteses, ligeiramente perceptíveis (HEIN; FOKIN, 2010).

Na reação CuAAC, as espécies de Cu(I) podem ser introduzidas no meio reacional na forma de complexos pré-formados ou podem ser geradas no meio reacional (in situ) por intermédio das seguintes técnicas (FREITAS et al., 2011):

- (i) Um composto de Cu(II) é adicionado ao meio reacional juntamente com um agente redutor, o qual reduzirá o Cu de seu estado de oxidação +2 para +1. A vantagem desta via é que a mesma não necessita de ser conduzida na presença de base. Além disso, a presença do agente redutor compensa pequenas quantidades de oxigênio que possam estar presente no sistema reacional, não comprometendo o rendimento da reação, pois o oxigênio oxida o Cu(I) a Cu(II);

- (ii) Utilização de cobre metálico (fio, limalha, pó ou aglomerado) que, após redução, originará a espécie reativa Cu(I);
- (iii) Halogenetos de cobre (iodeto, brometo, cloreto ou acetato) também podem ser utilizados neste tipo de reação. No entanto, a reação com sais de Cu(I) demanda o uso de uma base nitrogenada ou de aquecimento para promover a formação inicial do acetileto de cobre, pois, mesmo que estes sais de cobre sejam solúveis nos solventes empregados, eles se encontram geralmente na forma de aglomerados estáveis. A sonicação do meio reacional é outro artifício que pode ser empregado para promover o rompimento destes agregados. Outra desvantagem do uso de sais de Cu(I) é sua instabilidade termodinâmica, o qual pode ser oxidado para Cu(II) e/ou sofrer desproporcionamento para cobre metálico e Cu(II) no decorrer da reação. Desta forma, este procedimento requer atmosfera inerte. O uso de sais de iodo é pouco recomendado devido à habilidade do íon iodeto em atuar como ligante para o metal, promovendo a formação de complexos polinucleares de acetiletos que interferem no ciclo catalítico.

Uma típica reação de CuAAC, com as espécies de Cu(I) geradas *in situ*, a partir de um sal de Cu(II), está representada, de modo simplificado, na Figura 2.10.

A primeira etapa do mecanismo consiste em uma adição oxidativa do alcino (2) ao complexo catalítico (1) (cobre (I) e moléculas do solvente) levando a formação do acetileto do metal (3). Essa complexação leva à redução do pKa do hidrogênio do alcino, permitindo a desprotonação na presença de uma base ou em meio aquoso, facilitando assim a formação do acetileto de cobre. Este se complexa também ao nitrogênio nucleofílico da azida (nitrogênio ligado ao carbono) (4), gerando o complexo azida-acetileto (5). Essa estrutura favorece um ataque do carbono do tipo β -vinilidênico do acetileto de Cu(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica com a formação da primeira ligação C-N e a obtenção do metalociclo instável (anel incomum de seis membros) (6). Por fim, ocorre a contração desse intermediário por meio de uma associação transanular dos elétrons do nitrogênio vizinho ao metal com o orbital antiligante do carbono também ligado a um átomo de cobre, fornecendo a triazoila de cobre (7). Por fim, a formação do triazol (8) se faz pela protonação da triazoila por uma base protonada ou pelo próprio solvente (HIMO et al., 2005).

Figura 2.10 - Mecanismo proposto para síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos catalisada por Cu (I)

Fonte: adaptado de Himo et al. (2005)

Geralmente, os solventes utilizados nesta técnica são apróticos, podendo ser polar tais como água, tetraidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrila, dimetilformamida, ou apolar tal como tolueno. Misturas de solventes também são muito utilizadas. Apesar desta versatilidade, a escolha do tipo de solvente, deve ser feita tendo como referência a fonte de cobre empregada e as propriedades dos reagentes em questão.

Quanto às bases, as mais utilizadas são: N,N'-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), 2,6-lutidina, piridina e N,N,N',N'',N'' - pentametildietilenotriamina (PMDTA) (MELDAL; TORNØE, 2008). Já, alguns dos agentes redutores mais utilizados são: quinona, hidroquinona, vitamina K1, glutatona, cisteína, ácido ascórbico e, principalmente, ascorbato de sódio (TASDELEN; KISKAN; YAGCI, 2016).

Neste tipo de reação, também pode ser utilizado um ligante lábil (Figura 2.11). Embora este ligante não desempenhe um papel direto na reação, ele aumenta a

velocidade de reação e protege os íons Cu(I) de determinadas interações que podem levar à sua degradação e/ou à formação de produtos secundários, evitando, também, a oxidação do Cu(I) a Cu(II). Além disso, o ligante pode atuar como aceptor de prótons, eliminando a necessidade de base (RODIONOV, et al. 2007). Contudo, o uso de ligante é importante para reações de CuAAC entre biomoléculas, as quais são geralmente realizadas em meio aquoso, com baixas concentrações de reagentes e sem aquecimento. Portanto, nestas condições, a cinética de reação na ausência de um ligante acelerador é baixa (FREITAS et al., 2011).

Figura 2.11 – Estruturas moleculares de alguns dos ligantes empregados na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos catalisada por espécies de Cu(I) (CuAAC)

Fonte: Adaptado de Hein e Fokin (2010).

A reação de CuAAC vem atraindo grande atenção na química de macromoléculas, com uso em sistemas específicos na funcionalização pós-polimerização, síntese de novos polímeros e acoplamento de macrocadeias (CHEN et al., 2013; ÇATIKER, 2018).

Wu et al. (2015), acoplaram macrocadeias de poliácido láctico contendo grupo azida terminal (PLA-N₃) com macrocadeias de PNVCL contendo terminação alcino (PNVCL-alcino) via reação de CuAAC. Neste trabalho, o PLA-N₃ foi sintetizado pela polimerização por abertura de anel do monômero cíclico, *D,L*-ácido láctico, na presença do 2-azido etanol, como iniciador. Já a PNVCL-alcino foi obtida por uma

rota sintética constituída por duas etapas químicas. Na primeira etapa de síntese da PNVCL-alcino, realizou-se a polimerização radicalar livre da NVCL na presença do ácido 3-mercaptopacético, levando a formação de homopolímeros de NVCL funcionalizados com grupo carboxílico (PNVCL-COOH). Em seguida, a PNVCL-alcino foi obtida pela reação de esterificação entre os grupos carboxílicos da PNVCL-COOH e as hidroxilas terminais do 2-metil-3-butin-2-ol ($\text{HCC}_2(\text{CH}_3)_2\text{OH}$). Por fim, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o PLA- N_3 e a PNVCL-alcino foi realizada na presença de ascorbato de sódio (agente redutor) e sulfato de cobre penta-hidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, catalisador), em tolueno, a 120°C .

Zhang et al. (2016) sintetizaram copolímeros em blocos, PLA-*b*-PEG, via reações de CuAAC entre os grupos alcino e azida terminais de macrocadeias de PLA (PLA-alcino) e de PEG (PEG- N_3), respectivamente. Estas reações foram conduzidas na presença da base, *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietilenotriamina (PMDETA) e do brometo de cobre (CuBr, catalisador), em DMF, a 45°C .

Em ambos os trabalhos, análises de FTIR, de RMN e de GPC confirmaram a alta eficiência da reação de CuAAC no acoplamento entre os blocos poliméricos.

2.3 MÉTODOS DE ENCAPSULAÇÃO BASEADOS NA UTILIZAÇÃO DE POLÍMEROS PRÉ-FORMADOS

Diversos métodos de encapsulação podem ser empregados para a encapsulação de determinados fármacos. O método adequado depende basicamente das propriedades do polímero, do tipo de fármaco e das características de liberação (IBRAHEEM et al., 2014). Para esses sistemas constituídos por polímeros em geral, os métodos utilizados podem ser classificados em métodos baseados na polimerização *in situ* ou naqueles que se baseiam na precipitação de polímeros pré-formados. Dentre os métodos de polimerização *in situ*, destacam-se as polimerizações em meio disperso, tais como miniemulsão, microemulsão (sejam estas diretas ou inversas) e por precipitação. Os métodos para obtenção de nano ou micropartículas a partir de polímeros pré-formados podem ainda ser classificados em nanoprecipitação, emulsão-evaporação do solvente, emulsão-difusão do solvente, secagem por fluido supercrítico, secagem por atomização ("spray-drying"), etc.

2.3.1 Nanoprecipitação

No método da nanoprecipitação, também conhecido como deposição interfacial, uma mistura contendo um solvente miscível com a água (por exemplo: acetona, metanol, etanol, etc), o fármaco e o polímero, é vertida sobre um solvente que não dissolve o polímero (ex.: água), contendo um tensoativo (opcional). O repentino decréscimo de hidrofobicidade do sistema leva a agregação das cadeias poliméricas resultando na formação das nanoesferas (LI; LIU, 2014).

Figura 2.12 - Esquema ilustrativo do método de nanoprecipitação

Fonte: autoria própria.

Esse método também pode ser empregado para a obtenção de nanocápsulas. Para isso, um óleo (Miglyol®, por exemplo) é adicionado à fase orgânica. Esta, contendo o polímero e o óleo, é vertida na fase aquosa (não solvente). As vesículas são formadas por emulsificação espontânea, enquanto o solvente se difunde no não-solvente. Assim, o polímero, insolúvel tanto no óleo quanto no não-solvente, é dessolvatado na interface dos dois componentes imiscíveis (PUISIEUX et al., 1994; QUINTANAR-GUERRERO et al., 1998a).

2.3.2 Emulsão-difusão do solvente

O método da emulsão-difusão do solvente também tem sido bastante utilizado para a obtenção de partículas. Este método baseia-se na formação inicial de uma emulsão óleo em água (o/a), a partir de um polímero e de um fármaco dissolvidos em um solvente parcialmente miscível com a água (álcool benzílico, carbonato de propileno, lactato de butila, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, etc) (fase orgânica) e de uma dispersão aquosa de um tensoativo ou de outro estabilizante (fase aquosa). Após a emulsificação da solução orgânica em água, as nanoesferas são formadas através da adição de um excesso de água, o que facilita a difusão do solvente orgânico para a fase contínua. Por fim, o solvente pode ser eliminado por destilação ou por filtração (MABILLE et al., 2003; SHUAI et al., 2004). Suspensões de nanocápsulas também podem ser obtidas por este método, adicionando-se um óleo à fase orgânica, antes da emulsificação (QUINTANAR-GUERRERO et al., 1998b).

Figura 2.13 - Esquema ilustrativo do método da emulsão-difusão do solvente

Fonte: autoria própria.

2.3.3 Emulsão-evaporação do solvente

A emulsão-evaporação do solvente foi o primeiro método descrito para a preparação de nanopartículas a partir de polímeros previamente sintetizados (VANDERHOFF et al., 1997). Embora este método tenha sido desenvolvido

originalmente no campo da química, é no campo farmacêutico que encontra maior destaque, graças ao trabalho pioneiro descrito por Gurny et al. (1981). Estes autores utilizaram polímeros biodegradáveis de poli(D,L-ácido láctico) para produzir sistemas carregadores de princípios ativos.

O método pode ser realizado a partir de diversos tipos de emulsão, sendo as mais comuns: emulsão simples óleo em água (o/a), água em óleo (a/o) ou múltipla água em óleo em água (a/o/a) ou óleo em água em óleo (o/a/o).

No método de emulsão simples o/a, o princípio ativo e o polímero são dissolvidos em um solvente orgânico volátil (clorofórmio, diclorometano, etc). Em seguida, esta fase é emulsificada em uma fase aquosa (fase contínua). Posteriormente, realiza-se a extração do solvente da fase dispersa para fase contínua, seguida da evaporação do solvente. As gotas da fase dispersa transformam-se assim em partículas sólidas, contendo o polímero encapsulante e o princípio ativo encapsulado (ANTON; BENOIT; SAULNIER, 2008). Este método é preferencialmente utilizado para encapsular fármacos hidrofóbicos, uma vez que substâncias hidrofílicas apresentam baixa solubilidade no solvente orgânico. Além disso, o ingrediente hidrofílico pode transferir-se para a fase contínua (fase aquosa) durante a emulsificação, reduzindo a quantidade de fármaco encapsulado. Para resolver tais dificuldades inerentes a encapsulação de materiais hidrofílicos, o método de emulsão a/o (LI; ROUAUD; PONCELET, 2008) ou o método de emulsão dupla são empregados (GIRI et al., 2013).

Figura 2.14 - Esquema ilustrativo do método da emulsão-evaporação do solvente

Fonte: autoria própria.

No método de emulsão do tipo a/o, o princípio ativo hidrofílico é dissolvido em água ou em outro solvente hidrofílico, e o polímero tem que ser solúvel nesta solução. A fase contínua é uma fase hidrofóbica pouco volátil, como por exemplo, óleo mineral.

O método de emulsão dupla consiste em sistemas heterodispersos complexos em que a fase intermediária atua como uma barreira separando a fase interna da fase externa. Essa técnica vem sendo utilizada para encapsular fármacos, alimentos e cosméticos. Outras aplicações incluem separação química, preparação de microcápsulas e formação de lipossomas (BAI et al., 2015).

Na dupla emulsão a/o/a, a fase aquosa, contendo o fármaco hidrofílico e o agente emulsificante, é dispersa na fase orgânica formada por um solvente, que é total ou parcialmente miscível em água e o polímero para formar a primeira emulsão (a/o). Em seguida, essa primeira emulsão é emulsionada em uma segunda fase aquosa constituída por um maior volume de água, a qual pode conter um agente emulsificante. Subsequentemente, com a evaporação do solvente se obtém um sistema constituído por partículas poliméricas em suspensão (GIRI et al., 2013; IQBAL et al., 2015).

Figura 2.15 - Esquema ilustrativo do método da dupla emulsão-evaporação do solvente

Fonte: autoria própria.

Assim como nas demais técnicas reportadas, vários parâmetros estão intimamente relacionados com a estabilidade das emulsões, tais como o método de

preparo, a natureza e o volume da fase orgânica, o tipo e a concentração de polímero e de agente estabilizante, etc.

2.3.4 Auto-agregação (micelização) de copolímeros em blocos anfifílicos

Os copolímeros em blocos anfifílicos, em meio aquoso (ou em um solvente seletivo para apenas algum dos blocos) e em uma concentração acima da CMC tendem a formar micelas ou agregados micelares, reduzindo, assim, a energia livre do sistema onde se encontram (MYERS, 1992). O bloco solúvel é orientado para a fase contínua e torna-se a corona da micela, enquanto o bloco hidrofóbico fica protegido do solvente pela corona formando o núcleo da estrutura.

A força motriz responsável pela formação destas micelas é decorrente do efeito hidrofóbico das porções apolares do copolímero em bloco. Durante a micelização há a coexistência de duas forças atuando no processo: forças atrativas (que tendem a unir as moléculas levando à agregação do copolímero) e forças repulsivas (que limitam o tamanho dos agregados) (HAMLEY, 2005). Assim, em meio aquoso, essas moléculas podem se agregar de diferentes formas (esféricas, cilíndricas, lamelares, em disco), com sua porção hidrofóbica constituindo a parte interna (núcleo) e a porção hidrofílica a parte externa (corona) (MYERS, 1992).

Dependendo da morfologia, as estruturas obtidas por auto-agregação podem ser utilizadas na liberação controlada de ativos (DISHER; EISENBERG, 2002), além de apresentar viabilidade para aplicação em outros setores, tais como nanotecnologia, materiais elastoméricos, eletrônicos, tintas, cosméticos, lubrificantes e detergentes (EDRINGTON; et al., 2001; BARADIE; SCHOICHET, 2002; LELE; LEROUX, 2002; HAMLEY, 2003; LAZZARI; LÓPEZ-QUINTELA, 2003).

Dentre os métodos de auto-agregação amplamente utilizados, destacam-se os métodos de dissolução direta, dissolução indireta, diálise e nanoprecipitação.

2.3.4.1 Dissolução direta

Para copolímeros que apresentam caráter anfifílico, parcialmente solúveis em água, a auto-agregação dos mesmos em nano ou micropartículas e a consequente encapsulação de princípios ativos pode ser obtida pela simples dissolução do polímero e do fármaco em água. A micelização ocorre progressivamente até que o equilíbrio termodinâmico seja atingido. O equilíbrio deste processo pode ser atingido em minutos ou após semanas. No entanto, esse método não é indicado para fármacos altamente hidrofóbicos e para copolímeros anfifílicos pouco solúveis em água (FREITAS, 2012).

2.3.4.2 Dissolução indireta

Neste método, o polímero é dissolvido em um solvente orgânico miscível com água (DMF, THF, acetona, metanol, etc). Em seguida, adiciona-se sob vazão controlada um volume específico de água à solução orgânica. A micelização ocorre quando a Concentração de Água Crítica (CAC) é atingida no sistema (FREITAS, 2012). Por fim, o solvente orgânico pode ser removido por evaporação ou diálise.

Figura 2.16 - Esquema ilustrativo do método de micelização via dissolução indireta

Fonte: autoria própria.

2.3.4.3 Diálise

No método de diálise, o copolímero em bloco e o fármaco são solubilizados sem um solvente orgânico, o qual é miscível em água (DMF, THF, acetona, metanol, etc). Em seguida, a solução orgânica é submetida à diálise, utilizando-se saco de diálise. Durante esse processo de micelização, o solvente orgânico difunde para fora do saco de diálise enquanto é lentamente substituído pela água, levando à formação das nanopartículas (OLIVEIRA, 2008).

Figura 2.17 - Esquema ilustrativo do método de micelização via diálise

Fonte: autoria própria.

CAPÍTULO 3

3 SÍNTESE DE COPOLÍMERO EM BLOCO, POLI(ϵ -CAPROLACTONA)-*b*-POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) (PCL-*b*-PNIPAAm), PELA COMBINAÇÃO DAS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO POR ABERTURA DE ANEL E DE POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Materiais

O monômero, *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm, KohjinCo., Ltd), foi purificado por recristalização em uma mistura de tolueno/hexano (50/50 v/v). O monômero ϵ -caprolactona (ϵ -CL, 97%, Sigma-Aldrich) foi secada com hidreto de cálcio (CaH_2) e, em seguida, destilada sob pressão reduzida. O álcool benzílico (99%, Synth) foi secado com óxido de cálcio (CaO) e destilado sob pressão reduzida. A trietilamina (TEA, 99%, Synth) e a piridina P.A. (99%, Vetec) foram secadas com sódio metálico e, posteriormente, destiladas a pressão atmosférica. O iniciador, 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (AIBN, 98%, Sigma-Aldrich), foi purificado por recristalização em etanol P.A. Os demais reagentes: octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, 92,5-100%, Synth), brometo de 2-bromopropionila (BPB, 97%, Sigma-Aldrich), etil-xantogenato de potássio (KEX, 96%, Sigma-Aldrich), 1,3,5-trioxano ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), bicarbonato de sódio (NaHCO_3 , 99,7 - 100%, Synth), cloreto de amônio (NH_4Cl , 100%, Synth) e sulfato de magnésio ($\text{MgSO}_4 \cdot \text{XH}_2\text{O}$, 98%, Vetec) foram utilizados como recebidos.

Os solventes, tolueno P.A. (99,5%, Synth), tetrahidrofurano P.A. (THF, 99%, Synth) e 1,4-dioxano P.A. (99%, Synth), foram destilados com sódio metálico, a pressão atmosférica. Os solventes utilizados nas etapas de purificação dos materiais poliméricos, éter etílico P.A. (98%, Synth), metanol P.A. (99,5%, Synth) e diclorometano P.A. (DCM, 99,5%, Synth) foram usados sem purificação prévia. A

água utilizada foi deionizada.

3.1.2 Métodos

Neste estudo, referente à síntese de copolímeros em bloco anfífilos, termossensíveis, poli(ϵ -caprolactona)-*b*-poli(N-isopropilacrilamida) (PCL-*b*-PNIPAAm), pela combinação das técnicas de polimerização por abertura de anel e de polimerização do tipo RAFT/MADIX, primeiramente, macroagentes de transferência de cadeia (macro-CTA), poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX), de duas diferentes massas molares, foram sintetizados, e, em seguida, utilizados como mediadores na polimerização da NIPAAm.

3.1.2.1 Síntese do macro-CTA, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato(PCL-*o*EX)

Para a obtenção dos macroagentes de transferência de cadeia, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX), primeiramente, realizou-se a síntese da PCL contendo grupo hidroxila em uma de suas extremidades de cadeia (PCL-OH) pela polimerização por abertura de anel da ϵ -CL. Em seguida, as hidroxilas da PCL-OH foram substituídas por átomos de bromo e, subsequentemente, pelo grupo *o*-etil-xantato. O Esquema 3.1 apresenta as três etapas químicas empregadas na síntese dos macro-agentes RAFT, PCL-*o*EX.

Esquema 3.1 - Rota sintética utilizada na síntese da poli(ϵ -caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX)

Fonte: autoria própria.

3.1.2.1.1 Síntese da poli(ϵ -caprolactona) contendo grupo hidroxila (PCL-OH)

A poli(ϵ -caprolactona) hidroxilada (PCL-OH) foi preparada via polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -CL, iniciada pelo álcool benzílico, na presença do catalisador octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), utilizando tolueno como solvente, a 100°C . Macrocadeias hidroxiladas de ϵ -CL (PCL-OH), de duas diferentes massas molares, foram sintetizadas variando-se a concentração de álcool benzílico em relação ao monômero. A percentagem molar de catalisador utilizada foi de 0,5% em relação ao monômero para ambas as reações (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 – Polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool benzílico

Reação	$[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{Álcool benzílico}]_0$ (molar)	ϵ -CL (g)	Álcool benzílico (g)	$\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (g)
PCL-OH[1]	66,67	20	0,2842	0,3549
PCL-OH[1]	133,33	20	0,1421	0,3549

Solvente: tolueno (20 mL); temperatura: 100°C ; tempo: 8 horas.

Fonte: autoria própria.

Para isso, inicialmente, 20 g de ϵ -CL foram adicionadas em um balão de fundo redondo com capacidade para 100 mL, provido de agitação magnética e condensador de refluxo. Posteriormente, duas soluções previamente preparadas de álcool benzílico e de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ com 10 mL de tolueno cada, foram adicionadas ao balão. Em seguida, a mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso por 30 minutos, em temperatura ambiente. Decorrido este tempo, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina, previamente aquecido a 100 °C, durante 8 horas. A PCL-OH foi purificada por precipitação em éter dietílico gelado e secada em estufa a vácuo a temperatura ambiente durante 24 horas.

3.1.2.1.2 Obtenção da poli(ϵ -caprolactona) contendo átomo de bromo (PCL-Br)

A segunda etapa química utilizada para a obtenção do macroagente de transferência de cadeia, PCL-oEX, consistiu na reação de bromação da PCL-OH segundo metodologia adaptada de Yu et al., (2012). A PCL-OH foi colocada para reagir com o brometo de 2-bromopropionila (BPB), na presença de trietilamina (TEA), utilizando THF como solvente, a temperatura ambiente, durante 72 horas. Nas reações de bromação da PCL-OH utilizou-se a proporção molar, $[\text{PCL-OH}]_0:[\text{BPB}]_0:[\text{TEA}]_0$ igual a 1:7,5:10 (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 – Reação de bromação da PCL com o brometo de 2-bromopropionila (BPB), na presença de trietilamina (TEA)

Reação	M_n RMN PCL-OH (g.mol ⁻¹)	PCL-OH (g)	BPB (g)	TEA (g)
PCL-Br[1]	7328	17	3,8721	2,3479
PCL-Br[1]	14048	17	2,0198	1,2248

Volume de THF: 170 mL; Temperatura: temperatura ambiente; Tempo: 72 horas

Fonte: autoria própria.

Para a síntese da PCL-Br[1], por exemplo, 2,32 mMol (17 g) de PCL-OH 130 mL de THF foram adicionados em um balão de fundo redondo de 250 mL. Em seguida, uma solução de trietilamina (TEA, 23,20 mMol) em 30 mL de THF, previamente preparada, foi adicionada ao balão. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética em banho de gelo. Uma solução de BPB (17,94 mMol) em 20 mL de THF foi adicionada gota-a-gota ao sistema reacional por 1 hora. Decorrido este tempo, o sistema reacional foi retirado do banho de gelo e mantido sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso, em temperatura ambiente, por mais 72 horas. Após o término do tempo de reação, o precipitado formado foi removido por filtração e o THF foi evaporado em rotaevaporador. Em seguida, 150 mL de DCM foram adicionados e a solução resultante foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 5%, m/v (10 x 100 mL) e água (5 x 150 mL), respectivamente. Por fim, a fase orgânica foi secada em MgSO_4 anidro e, em seguida, o polímero foi precipitado em uma mistura gelada de metanol e éter dietílico (20/80 v/v), filtrado e secado em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

3.1.2.1.3 Obtenção da poli(ϵ -caprolactona) contendo grupos o-etil-xantato (PCL-oEX)

Por fim, na última etapa química referente à síntese da PCL-oEX, a PCL-Br foi funcionalizada pelo composto etil-xantogenato de potássio (KEX) segundo metodologia adaptada de Liu et al. (2014). Esta reação de substituição iônica entre a PCL-Br e o etil-xantogenato de potássio foi conduzida na presença de piridina, utilizando THF como solvente, em temperatura ambiente, durante 48 horas. A proporção molar dos reagentes, $[\text{PCL-Br}]_0:[\text{KEX}]_0:[\text{piridina}]_0$, foi igual a 1:5:50 (Tabela 3.3).

Tabela 3.3 – Reação de substituição iônica entre a PCL-Br e o etil-xantogenato de potássio (KEX) na presença de piridina

Reação	M_n RMN PCL-Br (g.mol ⁻¹)	PCL-Br (g)	KEX (g)	Piridina (g)
PCL-oEX[1]	7538	15,5	1,7168	8,1325
PCL-oEX[2]	14185	15,5	0,9123	4,3216

Volume de THF: 155 mL; Temperatura: temperatura ambiente; Tempo: 48 horas.

Fonte: autoria própria.

Em resumo, para a reação PCL-oEX[1], por exemplo, 2,06 mMol de PCL-Br, 10,71 mMol de etil-xantogenato de potássio e 125 mL de THF foram adicionados em um balão de fundo redondo com capacidade para 250mL. Posteriormente, uma solução formada por 102,81 mMol de piridina em 30 mL de THF foram adicionados ao balão. A mistura reacional foi mantida sob agitação e fluxo de nitrogênio gasoso, em temperatura ambiente, por 48 horas. Percorrido este tempo, a mistura reacional foi filtrada, o THF foi evaporado em rotaevaporador e, então, 150 mL de DCM foram utilizados para dissolver o polímero. A solução obtida foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (5 x 150 mL), solução saturada de NaHCO₃ (5 x 150 mL) e água (5 x 150 mL), respectivamente. Por fim, a fase orgânica foi secada em MgSO₄ e o polímero foi precipitado em uma mistura gelada de metanol e éter dietílico (20/80 v/v). O precipitado foi filtrado e secado em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

3.1.2.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente de transferência de cadeia, poli(ε-caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX)

Os macro-CTA, poli(ε-caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX) de duas diferentes massas molares (M_{nRMN} PCL-oEX[1] = 7763 g.mol⁻¹ e M_{nRMN} PCL-oEX[2] = 14316 g.mol⁻¹), previamente sintetizados, foram utilizados como agentes de controle na polimerização RAFT/MADIX da NIPAAm visando à obtenção dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm. O Esquema 3.2 apresenta a reação de polimerização do

tipo RAFT/MADIX da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada por este macroagente RAFT.

Esquema 3.2–Polimerização RAFT da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente RAFT, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato(PCL-*o*EX)

Fonte: autoria própria.

As diferentes formulações e condições experimentais empregadas nas reações de polimerização da NIPAAm, mediada pelo poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato, PCL-*o*EX, estão apresentados na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 - Polimerização RAFT da N-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente RAFT, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato

Reação	[NIPAAm] ₀ : [PCL- <i>o</i> EX] ₀ : [AIBN] ₀	NIPAAm (g)	PCL- <i>o</i> EX (g)	AIBN (mg)
JCM[1] ^a	62,5:1:0,1	1,8002	1,9756	4,18
JCM[2] ^a	62,5:1:0,2	1,8002	1,9756	8,36
JCM[3] ^a	62,5:1:0,3	1,8002	1,9756	12,54
JCM[4] ^a	125:1:0,2	2,3998	1,3168	5,57
JCM[5] ^a	250:1:0,2	3,1999	0,8779	3,71
JCM[6] ^b	62,5:1:0,2	1,5450	3,1268	7,17
JCM[7] ^b	125:1:0,2	2,3175	2,3451	5,38
JCM[8] ^b	250:1:0,2	2,0599	1,0422	2,39

^a M_n RMN (PCL-*o*EX[1]) = 7763 g.mol⁻¹; ^b M_n RMN (PCL-*o*EX[2]) = 14316 g.mol⁻¹.

$V_{1,4\text{-dioxano}} = (m_{\text{NIPAAm}} + m_{\text{PCL-}o\text{EX}})/0,35$.

Fonte: autoria própria.

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, o padrão interno (1,3,5-trioxano), o AIBN, o macro-CTA e a NIPAAm foram pesados. Em seguida, o solvente (1,4-dioxano) foi adicionado ao sistema e a mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso, em temperatura ambiente, por 30 minutos. Percorrido este tempo, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina a 70°C dando início à reação de polimerização.

Para avaliar a evolução da conversão do monômero e a evolução da massa molar (M_n) e da dispersidade ($\bar{D}$) do copolímero em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, alíquotas foram coletadas dos meios reacionais em tempos pré-determinados e, posteriormente, analisadas por RMN ¹H e GPC.

3.1.2.3 - Obtenção de micelas poliméricas pela micelização dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm

As micelas poliméricas constituídas pelos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, foram obtidas pelo método de deslocamento de solvente

(nanoprecipitação) empregando tetrahydrofurano (THF) e água. Uma solução constituída por 12,5 mg de copolímero dissolvidos em 5 mL de THF foi preparada. Em um balão de fundo redondo de 100 mL, 45 mL de água foram mantidos sob agitação, na temperatura de 20°C. Enquanto isso, 1mL da solução polimérica foi vagarosamente gotejada no interior do balão. Em seguida, o THF foi evaporado em rotaevaporado, a solução foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL, e água foi adicionada ao balão até a marca de calibração do mesmo.

3.2 CARACTERIZAÇÕES

3.2.1 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

As massas molares numérica média (M_n) e ponderal média (M_w) e a dispersidade ($\mathcal{D}$) dos materiais poliméricos foram determinados pela técnica de cromatografia de permeação em gel (GPC) em um equipamento da marca Waters, modelo Breeze, com detector de índice de refração (RI) modelo 2414 e injetor automático, modelo Waters 717. Em geral, as amostras de (co)polímeros foram caracterizadas utilizando THF (THF, grau HPLC, Sigma-Aldrich) como eluente, contendo 0,3%, v/v, de trietilamina (TEA). Todas as amostras foram preparadas na concentração de 5 mg/mL, filtradas em filtro de membrana de PVDF modificada (0,45 μm) e, posteriormente, injetadas no equipamento. As análises foram realizadas empregando colunas Phenogel, marca Phenomenex, com porosidades de 10^3 , 10^4 e 10^6 Å. O eluente foi utilizado em uma vazão de 1mL/min, e a temperatura interna das colunas foi mantida a 35 °C. A curva de calibração foi obtida utilizando padrões de poliestireno.

Um cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC), da marca Shimadzu, equipado com injetor automático, Sil-20A Shimadzu, e detector de índice de refração, RID-A Shimadzu, também foi utilizado para determinar as massas molares numérica média (M_n) e ponderal média (M_w) e a dispersidade ($\mathcal{D}$) dos materiais poliméricos. O eluente utilizado neste equipamento foi o THF com trietilamina (TEA) (0,3 % em volume) a uma vazão de 0,8 mL.min⁻¹. As amostras foram preparadas de

modo análogo ao descrito a cima. A separação ocorreu em duas colunas Phenogel™ (5 µm, 300 x 7,8 mm²) (Phenomenex) de 10⁴Å e 10⁶Å. A temperatura interna das colunas foi mantida a 35 °C. A curva de calibração foi construída utilizando padrões de poliestireno.

3.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H)

As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) foram realizadas em um espectrofotômetro Varian Mercury, operando com frequência de 300 MHz. Para estas caracterizações, 6 mg de amostra foram solubilizados em 0,6 mL de clorofórmio deuterado (CDCl₃, 99%, Sigma-Aldrich).

3.2.3 Espectrometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A composição química dos polímeros foi avaliada através da espectrometria de infravermelho (FTIR). Estas análises foram conduzidas, utilizando-se pastilhas de brometo de potássio (KBr), em um aparelho da marca Shimadzu modelo IR Prestige-21. Todas as pastilhas foram preparadas utilizando-se a proporção de 2 mg de amostra para 100 mg de KBr.

3.2.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises térmicas dos (co)polímeros foram conduzidas em um calorímetro da marca TA Instruments®, modelo Q20, calibrado com padrão de Índio (In). As amostras foram inseridas em porta amostra de alumínio, aquecidas, primeiramente, de 30°C a 180 °C, a 10°C.min⁻¹, para remover o histórico térmico (variações de

temperatura e/ou pressão ou aplicações de forças às quais o material foi submetido ao longo do tempo) do material. Em seguida, as amostras foram resfriadas até -80 °C, pela adição de nitrogênio líquido em um “quench cooler”, e, posteriormente, reaquecidas até 220°C, com taxa de aquecimento de 10°C.min⁻¹. As temperaturas de transição (T_g e T_m) e entalpia (ΔH_m) dos polímeros foram extraídas do termograma obtido a partir deste segundo aquecimento.

3.2.5 Difração de raios X (DRX)

Para avaliar de modo qualitativo a cristalinidade dos materiais poliméricos utilizou-se a técnica de difração de raios X. O difratômetro da marca PANnalitycal, modelo Empyrean, foi utilizado com feixe de radiação monocromática de $\text{CuK}\alpha$, com intervalos angulares de 10 – 90 °C, com passo angular de 0,01° e tempo de contagem de 10 segundos.

3.2.6 Espectroscopia no ultravioleta visível (UV/vis)

As leituras de absorbância ou de transmitância óptica foram realizadas em um espectrômetro de luz UV/visível Genesys 10S (ThermoScientific). As leituras de absorbância das soluções de PCL-Br e de PCL-oEX em THF foram realizadas em um intervalo de comprimento de onda de 190 a 1100 nm. Para estimar a LCST das soluções aquosas de copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, realizaram-se leituras da transmitância destas soluções em comprimento de onda de 500nm, em um intervalo de temperatura de 19 a 40 °C, com incrementos de 1,0 °C/min. A LCST foi estabelecida como sendo a temperatura correspondente ao ponto de inflexão da curva de temperatura *versus* transmitância, ou, como sendo a temperatura na qual houve um decréscimo superior a 50 % da transmitância óptica da solução inicial.

3.2.7 Espectro de excitação de fluorescência

A concentração micelar crítica (CMC) dos copolímeros em blocos anfifílicos foi determinada pela técnica de fluorescência utilizando pireno como sonda molecular de acordo com metodologia adaptada de Mishra et al., (2014). Um determinado volume de solução de pireno em acetona foi adicionado em uma série de balões volumétricos de 10 mL de modo que a concentração de pireno em cada balão fosse de $6 \cdot 10^{-7}$ mol/L. Em seguida, esses balões foram deixados abertos em temperatura ambiente para total evaporação da acetona. Posteriormente, soluções aquosas de copolímeros foram adicionadas nos balões volumétricos, e, em seguida, diluídas até as marcas de calibração dos balões com o objetivo de se obter diferentes concentrações de copolímeros. Antes das leituras, essas soluções foram armazenadas em temperatura ambiente por 12 horas para que o equilíbrio entre pireno presente no interior e no exterior das micelas fosse estabelecido. Os espectros de excitação de fluorescência em estado estacionário foram obtidos em um espectrofotômetro de fluorescência VarianCary Eclipse com comprimento de onda de emissão de 390 nm.

3.2.8 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

O diâmetro hidrodinâmico e a distribuição de tamanho das micelas poliméricas foram determinados pela técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) em um analisador de partículas ZetaSizer Nano ZS da MALVERN Instruments®. Para avaliação da termossensibilidade, mediu-se o diâmetro destas micelas em soluções aquosas em diferentes temperaturas. Antes de cada leitura, a solução permaneceu por 10 minutos em cada temperatura.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia, poli(ϵ -caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX)

3.3.1.1 Síntese da poli(ϵ -caprolactona) contendo grupo hidroxila (PCL-OH)

Para a obtenção dos macroagentes de transferência de cadeia, poli(ϵ -caprolactona)-o-etil-xantato (PCL-oEX), primeiramente, realizou-se a síntese da PCL contendo grupo hidroxila em uma de suas extremidades de cadeia (PCL-OH) via polimerização por abertura de anel (ROP) do monômero ϵ -caprolactona (ϵ -CL), em tolueno, a 100°C, iniciada pelo álcool benzílico e catalisada pelo octoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$). Duas diferentes concentrações de álcool benzílico em relação ao monômero foram utilizadas com o objetivo de obter homopolímeros de duas diferentes massas molares.

A Tabela 3.5, apresenta os valores de conversão (Conv.), as massas molares (M_n) e os valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) dos materiais obtidos para as reações PCL-OH[1] e PCL-OH[2]. Os cromatogramas de GPC dos materiais obtidos a partir de PCL-OH[1] e PCL-OH[2] são apresentados na Figura 3.1.

Tabela 3.5 – Caracterização dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL) iniciada pelo álcool benzílico

Reação	$[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{Álc. benzílico}]_0$ (molar)	Conv. ^a (%)	$M_{n \text{ teó. }}^b$ (g.mol ⁻¹)	$M_{n \text{ RMN }}^c$ (g.mol ⁻¹)	$M_{n \text{ GPC }}^d$ (g.mol ⁻¹)	$\mathcal{D}^d$
PCL-OH[1]	66,67	94,2	7278	7328	9014	1,28
PCL-OH[1]	133,33	90,8	13929	14048	14836	1,27

^a Determinada por RMN ¹H; ^b $M_{n \text{ teórica }} = ([\epsilon\text{-CL}]/[\text{álcool}] \cdot \text{conv}) \cdot \epsilon\text{-CL} + \text{MM}_{\text{álcool}}$; ^c Determinada a partir dos espectros de RMN ¹H da PCL-OH pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metileno da cadeia de PCL, em 4,05 ppm (2H), com a área do pico referente aos prótons do grupo metileno, presente na extremidade da cadeia e adjacente ao anel aromático, em 5,11 ppm (2H) (Figura 3.2); ^d Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Figura 3.1– Cromatogramas de GPC dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool benzílico

Fonte: autoria própria.

Pode-se inferir a partir dos dados contidos na Tabela 3.5 que a polimerização conduzida com a maior concentração de álcool benzílico gerou homopolímeros, PCL-OH, de menores valores de massa molar. Esse resultado já era esperado, uma vez que o álcool atua como iniciador da polimerização por abertura de anel da ϵ -CL, e, idealmente, cada macrocadeia crescerá a partir de uma molécula de álcool.

De acordo com Yu et al (2012), reações secundárias de transesterificação intra ou intermoleculares são comuns durante a polimerização por abertura de anel da ϵ -CL, principalmente quando altas temperaturas e/ou altos tempos de reação são utilizados. Essas reações indesejáveis acarretam em um significativo aumento nos valores de dispersidade ($\bar{M}_w/\bar{M}_n$) do material polimérico. Neste presente estudo, embora ambos os produtos de reação tenham apresentado baixos valores de dispersidade ($\bar{M}_w/\bar{M}_n < 1,28$), o ombro presente no cromatograma da PCL-OH[2], localizado na região de maiores massas molares, sugere que uma pequena fração destas macrocadeias foram transesterificadas durante a polimerização por abertura de anel da ϵ -CL.

A técnica de espectroscopia de infravermelho permitiu analisar a estrutura química da PCL-OH. A Figura 3.2 apresenta o espectro de FTIR dos produtos das reações PCL-OH[1] e PCL-OH[2].

Figura 3.2- Espectros de FTIR dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool benzílico.

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de FTIR das PCL-OH[1] e PCL-OH[2], podem ser observadas as bandas de absorção provenientes dos grupamentos metileno (CH₂) em 2944 cm⁻¹, 2895 cm⁻¹ e 1472 cm⁻¹; sendo as duas primeiras da deformação axial assimétrica e simétrica da ligação de C-H, respectivamente, e a terceira proveniente da deformação angular simétrica no plano de C-H. As bandas em 1243 cm⁻¹ e 1180 cm⁻¹ são referentes aos estiramentos de C-O. Além disso, também foi possível observar as bandas de absorção de C=O em 1730 cm⁻¹ e de deformação axial de C-C em 960 cm⁻¹. A vibração de deformação axial de O-H proveniente da terminação hidroxila da PCL foi observada em 3437 cm⁻¹.

Em seguida, com o propósito de confirmar a estrutura química dos homopolímeros de PCL-OH, os produtos das reações, PCL-OH[1] e PCL-OH[2], foram caracterizados por RMN ¹H (Figura 3.3).

Figura 3.3 - Espectros de RMN ^1H dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool benzílico: **(a)** PCL-OH[1] e **(b)** PCL-OH[2]

Fonte: autoria própria.

Os espectros de RMN ^1H de ambos os materiais (PCL-OH[1] e PCL-OH[2]) exibiram todos os picos característicos da PCL hidroxilada (PCL-OH) em δ (ppm): 4,05 (2H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, **f**), 3,64 (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, **f'**), 2,30 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$, **c**), 1,64 e 1,37 (2H, $-\text{CH}_2-$ da cadeia carbônica alifática, **d** e **e**, respectivamente). Além disso, o pico referente aos prótons do grupo metileno adjacente ao anel aromático foi observado em 5,11 ppm (2H, $-\text{CH}_2-$ advindo do álcool benzílico, **b**). Já o pico referente aos prótons dos grupos metino do anel aromático foi observado em 7,35 ppm (5H, anel aromático proveniente do álcool benzílico, **a**).

3.3.1.2 Substituição da hidroxila da PCL por átomo de bromo e, subsequentemente, pelo grupo *o*-etil-xantato

Em seguida, com o objetivo de avaliar a conversão das hidroxilas terminais da PCL-OH em grupos bromopropionil e, posteriormente, estes em grupos *o*-etil

xantato, os homopolímeros de ϵ -CL hidroxilados (PCL-OH), assim como o material obtido após a reação de bromação da PCL-OH, e o produto da reação de substituição entre a PCL-Br e o KEX foram analisados pela técnica de RMN ^1H . As Figuras 3.4 (a), (b) e (c) apresentam os espectros de RMN ^1H dos produtos, PCL-OH (PCL-OH[1]), PCL-Br (PCL-Br[1]) e PCL-oEX (PCL-oEX[1]), respectivamente. Já a Figuras 3.5 (a), (b) e (b) apresentam os espectros de RMN ^1H dos produtos, PCL-OH (PCL-OH[2]), PCL-Br (PCL-Br[2]) e PCL-oEX (PCL-oEX[2]).

O deslocamento do pico **f'** da PCL-OH para aproximadamente 4,15 ppm, somado ao aparecimento de dois novos picos em aproximadamente 4,30 ppm (1H, -CH(CH₃)Br, **g**) e 1,80 ppm (3H, -CH(CH₃)Br, **h**) do grupo bromopropionil, indicam que os grupos -OH terminais da PCL-OH foram modificados com sucesso para átomos de bromo (MISHRA et al., 2011; YU et. al., 2012). As conversões da PCL-OH em PCL-Br, para ambos os casos, foram estimadas em aproximadamente 100% por comparação entre os valores de área dos picos **b** (2H) e **h** (3H) presentes nos espectros de RMN da PCL-Br (Figura 3.4 (b) e Figura 3.5 (b)).

Por outro lado, a substituição do bromo terminal da PCL-Br em grupo *o*-etil xantogenato foi confirmada pelo aparecimento de um novo pico em 4,62 ppm (2H, -OCH₂CH₃, **i**) atribuído aos prótons metileno do grupo *o*-etil xantogenato. Os picos correspondentes aos prótons metil, **h** (3H, -CH(CH₃)-) e **j** (3H, -OCH₂CH₃, do grupo terminal *o*-etil xantogenato), não foram visualizados no espectro da PCL-oEX (Figura 3.4 (c) e Figura 3.5 (c)), pois esses picos foram sobrepostos pelo pico característico dos prótons do grupo metileno (**d**) da PCL em aproximadamente 1,80 ppm (MISHRA et al., 2011; YU et., 2012). A conversão da PCL-Br em PCL-oEX, para ambos os casos, foi estimada em aproximadamente 100% por comparação entre os valores de área dos picos **g** (1H) e **i** (2H) presentes no espectro de RMN da PCL-oEX (Figura 3.4 (c) e Figura 3.5 (c)).

Figura 3.4 - Espectros de RMN ^1H da (a) PCL-OH[1], da (b) PCL-Br[1] e da (c) PCL-oEX[1].

Figura 3.5– Espectros de RMN ^1H da (a) PCL-OH[2], da (b) PCL-Br[2] e da (c) PCL-oEX[2]

Fonte: autoria própria.

Na caracterização dos macroagentes RAFT, PCL-oEX[1] e PCL-oEX[2], via UV/vis, esses materiais exibiram em seus espectros uma intensa banda de absorção na região de 250 a 320 nm (Figura 3.6). Segundo a literatura, o grupo $\text{C}=\text{S}$, produz, nesta região, alta absorção em UV/vis (MISHRA et al., 2011; YU; KANG; YOUK, 2012).

Figura 3.6 – Espectros de UV/vis da PCL-oEX[1] e da PCL-oEX[2]

Fonte: autoria própria.

As massas molares da PCL-Br e da PCL-oEX foram determinadas e estão apresentadas na Tabela 3.6. Os cromatogramas de GPC desses polímeros são apresentados na Figura 3.7. A título de comparação, os valores de massa molar e os cromatogramas de GPC da PCL-OH também são apresentados na Tabela 3.4 e na Figura 3.3, respectivamente.

Tabela 3.6 – Caracterização da PCL-OH, da PCL-Br e da PCL-oEX

Reação	M_n RMN ^a (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^b (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^b
PCL-OH[1]	7328	9014	1,28
PCL-Br[1]	7538	9868	1,28
PCL-oEX[1]	7763	9650	1,28
PCL-OH[2]	14048	14836	1,27
PCL-Br[2]	14185	14767	1,27
PCL-oEX[2]	14316	14696	1,28

^a Determinado por RMN ¹H por comparação entre as áreas dos picos **b** e **f** (Figura 3.4 e 3.5);

^b Determinado por GPC em THF e TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

Figura 3.7 - Cromatogramas de GPC **(a)** da PCL-OH[2], da PCL-Br[2] e da PCL-oEX[2]; e **(b)** da PCL-OH[1], da PCL-Br[1] e da PCL-oEX[1]

Fonte: autoria própria.

Os valores de M_n _{RMN}, M_n _{GPC} e $\bar{D}$ obtidos para a PCL-OH, PCL-Br e PCL-oEX foram bem próximos entre si, tanto para os produtos obtidos com a PCL-OH de menor massa molar (PCL-OH[1]), quanto para os produtos obtidos com a PCL-OH de maior massa molar (PCL-OH[2]). Logo, esses resultados indicam que não ocorreu reações secundárias (tais como reações de acoplamento ou de transesterificação) durante as duas etapas de funcionalização da extremidade da

cadeia polimérica de PCL.

3.3.2 Polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo macroagente de transferência de cadeia, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX)

Nesta etapa referente à síntese dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, via polimerização RAFT/MADIX, primeiramente, três reações, JCM[1], JCM[2] e JCM[3], foram conduzidas em 1,4-dioxano como solvente, a 70°C, na presença do macroagente de transferência de cadeia (macro-CTA), poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX), de menor massa molar (PCL-*o*EX[1], $M_n_{RMN} = 7763 \text{ g.mol}^{-1}$). Essas reações foram conduzidas com a mesma proporção molar de monômero ($[NIPAAm]_0:[PCL-oEX]_0 = 62,5$), porém com diferentes concentrações de iniciador (Tabela 3.7).

A Figura 3.8 apresenta o gráfico da evolução da conversão de monômero em função do tempo de reação, já a Figura 3.9 apresenta a evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero, respectivamente, para as três polimerizações JCM[1], JCM[2] e JCM[3].

Tabela 3.7 – Formulações utilizadas nas reações de polimerização RAFT/MADIX da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm), mediada pelo macroagente RAFT, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX)

Reação	[NIPAAm] ₀ : [PCL- <i>o</i> EX] ₀ : [AIBN] ₀	t (h)	Conv. ^b (%)	<i>Mn</i> _{teó.} ^c (g.mol ⁻¹)	<i>Mn</i> _{GPC} ^d (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^d
JCM[1] ^a	62,5:1:0,1	0	0	7763	9650	1,28
		1	0	7763	10195	1,32
		2	0	7763	10003	1,32
		4	0	7763	10161	1,29
		6	4,5	8081	10717	1,31
		8	21,1	9252	11767	1,35
JCM[2] ^a	62,5:1:0,2	0	0	7763	9650	1,28
		1	39,1	10529	12935	1,32
		2	68,2	12587	14595	1,31
		4	91,9	14264	15450	1,33
		6	95,5	14518	15510	1,34
		8	97,2	14639	15529	1,35
JCM[3] ^a	62,5:1:0,3	0	0	7763	9650	1,28
		1	49,4	11257	13991	1,34
		2	78,6	13323	14849	1,34
		4	93,7	14391	15301	1,35
		6	95,9	14547	15917	1,34
		8	97,5	14660	15667	1,35
JCM[4] ^a	125:1:0,2	0	0	7763	9650	1,28
		1	51,7	15077	12946	1,37
		2	79,9	19067	16069	1,39
		4	93,5	20991	18037	1,38
		6	97,1	21500	18543	1,38
		8	97,5	21557	18760	1,40
JCM[5] ^a	250:1:0,2	0	0	7763	9650	1,28
		1	53,3	22844	18744	1,43
		2	83,5	31389	21206	1,57
		4	95,2	34700	23637	1,58
		6	97,4	35322	25455	1,57

^a $Mn_{RMN\ PCL-oEX[1]} = 7763\ g.mol^{-1}$; ^b Determinada por RMN ¹H; ^c $Mn_{teó.} = ([NIPAAm]_0/[PCL-oEX]_0) \cdot conv. \cdot MM_{NIPAAm} + Mn_{RMN\ PCL-oEX}$; ^d Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Figura 3.8 - Gráfico da evolução da conversão da NIPAAm *versus* tempo de reação para diferentes concentrações de iniciador

Fonte: autoria própria.

Figura 3.9 - Gráfico da evolução da massa molar ($M_{n, GPC}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, *versus* conversão da NIPAAm para diferentes concentrações de iniciador

Fonte: autoria própria.

A partir da Figura 3.8 foi possível observar a ocorrência de um longo período de indução, de aproximadamente quatro horas, para a reação conduzida com a

menor concentração de iniciador (JCM[1]). Após este período, a conversão aumentou lentamente, atingindo apenas 21,1 % de conversão, após 8 horas de reação. Já para as outras duas reações, conduzidas com as maiores concentrações de iniciador (JCM[2] e JCM[3]), os valores de conversão aumentaram rapidamente até valores elevados, iguais a 97,2 e 97,5 %, respectivamente. Sendo que, para a polimerização conduzida com a maior concentração de iniciador, JCM[3], maior foi a velocidade de polimerização.

Para as reações JCM[2] e JCM[3], as massas molares (M_n GPC) dos copolímeros aumentaram linearmente em função da conversão do monômero e os valores de $\bar{D}$ pouco oscilaram (Figura 3.9). Os produtos de ambas as reações exibiram valores de $\bar{D}$ muito próximos e inferiores a 1,5 durante as 8 horas de reação; indicando que, para essas duas diferentes concentrações de iniciador, a PCL-oEX controlou de modo satisfatório a polimerização da NIPAAm. Todavia, para as reações posteriores optou-se por empregar a razão molar $[PCL-oEX]_0:[AIBN]_0$ igual a 1:0,2.

Visando a obtenção de copolímeros em blocos, constituídos pelo mesmo tamanho de bloco hidrofóbico, porém com blocos hidrofílicos de maiores tamanhos, duas outras sínteses, JCM[4] e JCM[5], foram conduzidas com maiores concentrações molares de NIPAAm ($[NIPAAm]_0:[PCL-oEX]_0 = 125:1$ e $250:1$, respectivamente) (Tabela 3.7).

A Figura 3.10 apresenta o gráfico dos valores de conversão de monômero *versus* tempo de reação, enquanto a Figura 3.11 apresenta a evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\bar{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero para as reações JCM[2], JCM[4] e JCM[5].

Figura 3.10 - Gráfico da evolução da conversão da NIPAAm *versus* tempo de reação para diferentes concentrações do monômero

Fonte: autoria própria.

Figura 3.11 - Gráfico da evolução da massa molar ($M_{n, GPC}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, *versus* conversão da NIPAAm para diferentes concentrações de monômero

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, a velocidade de polimerização para a reação JCM[4] foi significativamente maior que a de JCM[2], entretanto, não foi observada

variação significativa na velocidade da reação JCM[5] em comparação a JCM[4] (Figura 3.10).

As massas molares (M_n GPC) dos copolímeros obtidos nas reações JCM[4] e JCM[5] também aumentaram linearmente em função da conversão do monômero, assim como foi observado para os produtos de JCM[2] (Figura 3.11). No entanto, os valores de $\bar{D}$ para os produtos da polimerização JCM[5] atingiram valores levemente superiores a 1,5 logo após 2 horas (Conv. = 83,5 %) de reação. Provavelmente esse aumento de $\bar{D}$ é decorrente do aumento de viscosidade do meio reacional observado para esta reação logo após uma hora de síntese. Essa elevada viscosidade somada a alta velocidade de polimerização da NIPAAm parecem ter comprometido o controle da polimerização.

Posteriormente, para o macro-CTA de maior massa molar (PCL-oEX[2], $M_{nRMN} = 14316 \text{ g.mol}^{-1}$) três outras reações, JCM[6], JCM[7] e JCM[8], foram conduzidas empregando-se as três mesmas concentrações molares de NIPAAm que as utilizadas para as polimerizações mediadas pela PCL-oEX[1] (Tabela 3.8).

A Figura 3.12 apresenta o gráfico dos valores de conversão de monômero *versus* tempo de reação, e a Figura 3.13 apresenta a evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\bar{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero, respectivamente, para as reações JCM[6], JCM[7] e JCM[8].

Tabela 3.8 – Formulações utilizadas nas reações de polimerização RAFT/MADIX da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm), mediada pelo macroagente RAFT, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX)

Reação	[NIPAAm] ₀ : [PCL- <i>o</i> EX] ₀ : [AIBN] ₀	t (h)	Conv. ^b (%)	M_n teó. ^c (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^d (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^d
JCM[6] ^a	62,5:1:0,2	0	0	14316	14696	1,28
		1	18,3	15610	15255	1,29
		2	52,7	18044	16268	1,29
		4	78,8	19890	17224	1,32
		6	89,3	20633	17283	1,31
		8	94,9	21029	17668	1,31
JCM[7] ^a	62,5:1:0,2	0	0	14316	14696	1,38
		1	40,4	20032	16269	1,33
		2	66,9	23781	18657	1,38
		4	85,2	26370	20510	1,37
		6	92,7	27431	20406	1,40
		8	95,7	27855	20116	1,42
JCM[8] ^a	250:1:0,2	0	0	14316	14696	1,28
		1	43,9	26738	19945	1,44
		2	75,3	35622	22648	1,44
		4	92,6	40517	23282	1,45
		6	95,8	41423	24553	1,47

^a M_n RMN PCL-*o*EX[2] = 14316 g.mol⁻¹; ^b Determinada por RMN ¹H; ^c M_n teó. = ([NIPAAm]₀/[PCL-*o*EX]₀) . conv . MM NIPAAm + M_n RMN PCL-*o*EX; ^d Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Figura 3.12 - Gráfico da evolução da conversão da NIPAAm versus tempo de reação para diferentes concentrações de monômero

Fonte: autoria própria.

Figura 3.13 - Gráfico da evolução da massa molar (M_{nGPC}) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, versus conversão da NIPAAm para diferentes concentrações de monômero

Fonte: autoria própria.

Para essas três novas reações, foram obtidos resultados similares aqueles obtidos com a PCL-oEX de menor massa molar. De modo geral, a PCL-oEX de maior massa molar também controlou de modo satisfatório a polimerização RAFT/MADIX da NIPAAm, especialmente nas polimerizações JCM[6] e JCM[7].

As Figuras 3.14 (a) e (b) apresentam os cromatogramas de GPC dos macroagentes RAFT e de seus respectivos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, obtidos a partir das reações JCM[2], JCM[4] e JCM[5], JCM[6], JCM[7] e JCM[8], respectivamente, após purificação em éter etílico. A Tabela 3.9 apresenta os valores de massas molares determinados para estes copolímeros.

Figura 3.14 (a) e (b) - Cromatogramas de GPC dos macroagentes RAFT, PCL-oEX, e de seus respectivos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, obtidos a partir das reações JCM[2], JCM[4] e JCM[5], JCM[6], JCM[7] e JCM[8]

Fonte: autoria própria.

Tabela 3.9 - Caracterização dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm

Reação	[NIPAAm] ₀ : [PCL-oEX] ₀	Conv. ^c (%)	$Mn_{teo.}^d$ (g.mol ⁻¹)	Mn_{RMN}^e (g.mol ⁻¹)	Mn_{GPC}^f (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}^f$
JCM[2] ^a	62,5	97,2	14639	13576	14574	1,32
JCM[4] ^a	125	97,5	21557	21585	18901	1,40
JCM[5] ^a	250	97,4	35322	37729	25409	1,57
JCM[6] ^b	62,5	94,9	21029	20059	17738	1,30
JCM[7] ^b	125	95,7	27855	27626	19919	1,41
JCM[8] ^b	250	95,8	41423	44071	24329	1,44

$Mn_{RMN\ PCL-oEX[1]} = 7763\text{ g.mol}^{-1}$; $Mn_{RMN\ PCL-oEX[2]} = 14316\text{ g.mol}^{-1}$; ^a Determinada por RMN ¹H; ^b $Mn_{teo} = ([NIPAAm]_0/[macroCTA]_0) \cdot MM_{NIPAAm} \cdot conv + Mn_{RMN\ PCL-oEX}$; ^c Determinada a partir dos espectros de RMN ¹H dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metileno do bloco de PCL, em 4,05 ppm (2H), e do grupo metino do bloco de PNIPAAm, em 3,80 – 4,20 ppm (1H), com a área do pico referente aos prótons do grupo metileno, presente na extremidade do bloco de PCL, adjacente ao anel aromático, em 5,11 ppm (2H) (Figura 3.16); ^d Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Para melhor compreensão do leitor, os copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, obtidos a partir das reações, JCM[2], JCM[4], JCM[5], JCM[6], JCM[7] e JCM[8], serão denominados com os valores das massas molares (determinados por RMN) de seus blocos constituintes, PCL e PNIPAAm, subscritos após a sigla que representa estes respectivos blocos poliméricos, assim como está apresentado na Tabela 3.10.

Tabela 3.10 – Representação dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, com os valores das massas molares de seus blocos de PCL e de PNIPAAm

Reação	Copolímero em bloco
JCM[2]	PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₅₈₁₃
JCM[4]	PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₁₃₈₂₂
JCM[5]	PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₂₉₉₆₆
JCM[6]	PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₅₇₄₃
JCM[7]	PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₁₃₃₁₀
JCM[8]	PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₂₉₇₅₅

Fonte: autoria própria.

De modo geral, pode-se inferir que os produtos dessas polimerizações, além de terem apresentado distribuição monomodal de massas molares, apresentaram valores de dispersidade razoavelmente baixos ($\bar{D} < 1,6$) e massas molares (M_n _{RMN} e M_n _{GPC}) significativamente maiores que as de seus respectivos macroagentes RAFT. Logo, esses resultados sugerem a polimerização da NIPAAm, levando à extensão das macrocadeias de PCL, e, conseqüente, à formação dos pretendidos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm. Esses resultados também indicam a ausência de PCL-oEX residual junto aos copolímeros em blocos.

Apesar dos valores de M_n _{teó.} e M_n _{RMN} dos copolímeros em blocos serem bem próximos, desvios significativos destes valores em relação aos valores de M_n _{GPC}, foram observados. Esta discrepância pode ser justificada devido à utilização de padrões de calibração (PS) na técnica de GPC. O padrão de calibração utilizado (PS) apresenta estrutura química diferente da estrutura do copolímero em bloco, logo a sua solubilidade no eluente de análise é diferente da solubilidade do copolímero neste mesmo solvente. Esta diferença de solubilidade entre ambos os materiais gera um erro na determinação das massas molares dos copolímeros. Provavelmente, as interações polímero-solvente foram mais intensas entre o PS e o THF do que entre o copolímero e o THF, logo, o volume hidrodinâmico do copolímero será menor que o do PS em THF. Portanto, para cadeias de copolímero e de PS de mesmo comprimento cinético, o copolímero, por apresentar menor interação com o THF, apresentará menor volume hidrodinâmico, logo sua M_n _{GPC} será inferior a massa molar do PS de mesmo comprimento cinético.

Outra hipótese que pode ser utilizada para justificar essa discrepância entre os valores de M_n é o fato dos segmentos de PNIPAAm apresentarem grupo amida em sua composição, logo, o hidrogênio deste grupo pode realizar interações intramoleculares do tipo pontes de hidrogênio com os oxigênios presentes na cadeia do copolímero. Essas interações físicas podem diminuir o volume hidrodinâmico do copolímero e, conseqüentemente, os valores de M_n detectados durante a caracterização por GPC.

Para comprovar o sucesso na síntese dos copolímeros em blocos, a estrutura química dos copolímeros obtidos após a polimerização RAFT da NIPAAm foi analisada pelas técnicas de FTIR e RMN ¹H. As Figuras 3.15 e 3.16 mostram, respectivamente, os espectros de FTIR e de RMN ¹H dos macro-CTAs (PCL-oEX) e de seus respectivos produtos de reação, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₄₇₉-*b*-

PNIPAAm₁₃₈₂₂ e PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₅₇₄₃, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅.

Figura 3.15 – Espectros de FTIR dos macroagentes RAFT, PCL-oEX, e dos copolímeros em bloco, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₅₇₄₃, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, os espectros de FTIR dos produtos das reações mostraram as bandas de absorção da PCL e da PNIPAAm. As bandas destacadas nestes espectros são: bandas de absorção provenientes dos grupamentos metileno (CH₂) em 2944 cm⁻¹, 2895 cm⁻¹ e 1472 cm⁻¹; sendo as duas primeiras da deformação

axial assimétrica e simétrica de C-H, respectivamente, e a terceira proveniente da deformação angular simétrica no plano de C-H. Duas bandas referentes aos estiramentos de C-O em 1243 cm^{-1} e em 1180 cm^{-1} , banda de absorção de C=O de éster (PCL) em 1730 cm^{-1} e de deformação axial de C-C em 960 cm^{-1} , também podem ser visualizadas nestes espectros. Além disso, algumas das bandas de absorção características da PNIPAAm, destacadas nestes espectros são: bandas de absorção de C=O de amidas em 1643 cm^{-1} , de estiramento assimétrico de $-\text{CH}_3$ em 2972 cm^{-1} , de vibração de estiramento de NH em $3750\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ e de vibração de deformação de N-H de amidas em 1541 cm^{-1} .

A partir dos espectros de RMN ^1H dos produtos das reações (Figuras 3.16 (a) e (b)), é possível observar todos os deslocamentos característicos da PCL e da PNIPAAm. Os deslocamentos da PCL estão presentes em 4,05 (2H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, **f**), 2,30 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$, **c**), 1,64 e 1,37 ppm (2H, $-\text{CH}_2-$ da cadeia carbônica alifática, **d** e **e**, respectivamente). Já os deslocamentos da PNIPAAm estão presentes nestes espectros em 1,13 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **m**), 1,8-2,3 ($-\text{CH}_2-$, **i**), 2,2-2,4 ($-\text{CH}-$, **j**), 3,80-4,20 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **l**) e 6,0 – 6,8 ppm ($-\text{NH}-$, **k**).

Figura 3.16 (a) - Espectros de RMN ^1H do macroagente RAFT, PCL-oEX[1], e dos copolímeros em bloco, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂ e PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆

Fonte: autoria própria.

Figura 3.16 (b)– Espectros de RMN ^1H do macroagente RAFT, PCL-oEX[2], e dos copolímeros em bloco, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₅₇₄₃, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅

Fonte: autoria própria.

Os macroagentes RAFT, PCL-oEX, e os copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, tiveram suas propriedades térmicas avaliadas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Seus termogramas estão apresentados na Figura 3.17. A Tabela 3.11 resume os resultados obtidos por DSC para todos os polímeros sintetizados.

Figura 3.17 - Termogramas de DSC **(a)** do macroagente RAFT, PCL-oEX[1], e dos copolímeros em bloco, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂ e PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, **(b)** do macroagente RAFT, PCL-oEX[2], e dos copolímeros em blocos, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₅₇₄₃, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅

Fonte: autoria própria.

Tabela 3.11 – Caracterização térmica por DSC das PCL-oEX e dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm

Material	T _{g1} (°C)	T _{g2} (°C)	T _{m1} (°C)	ΔH _m (J/g)	X _c ^a (%)
PCL-oEX[1]	nd	nd	54,5	60,6	44,6
PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₅₈₁₃	nd	nd	48,0	22,7	16,7
PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₁₃₈₂₂	nd	133,6	45,7	14,2	10,5
PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₂₉₉₆₆	nd	134,2	44,2	7,3	5,3
PCL-oEX[2]	nd	nd	55,9	62,6	45,1
PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₅₇₄₃	nd	nd	54,3	35,5	26,1
PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₁₃₃₁₀	nd	132,1	53,0	29,3	21,5
PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₂₉₇₅₅	nd	136,4	50,5	14,5	10,6

nd = não determinado; ^a X_c(%) = $\frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^o} \cdot 100$; ΔH_m^o = entalpia de fusão da PCL 100% cristalina = 136 J.g⁻¹ (KESEL et al., 1999)

Fonte: autoria própria.

A PNIPAAm é um homopolímero amorfo com transição vítrea (T_g) de aproximadamente 141 °C (MISHRA et al., 2014; YANG et al., 2014; DHUMURE, et al., 2015). Já a PCL é um homopolímero semicristalino com T_g e temperatura de fusão cristalina (T_m) de aproximadamente -60 °C e 60°C, respectivamente (GLAIED et al., 2012). No entanto, esses valores de T_g e de T_m são dependentes da massa molar do polímero.

Analisando os termogramas dos macroagentes RAFT, foi possível identificar os picos referentes ao evento de primeira ordem, endotérmico, relacionado à fusão destes materiais. A temperatura no máximo do pico referente ao evento foi de 54,5°C para a PCL-oEX de menor massa molar (PCL-oEX[1]), e de 55,9 °C para a PCL-oEX de maior massa molar (PCL-oEX[2]). Porém, nenhum evento endotérmico relacionado à transição vítrea (T_g) foi observado para ambos os materiais nas condições de análise utilizadas, provavelmente, devido à baixa massa molar destes macroagentes RAFT.

A partir dos termogramas dos agentes de controle, PCL-oEX e dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, foi possível identificar para todos os materiais, um pico endotérmico (T_m) variando entre 44,2 e 55,8 °C, sendo que esses valores foram proporcionais à cristalinidade do material. Primeiramente, comparando-se a T_m e o grau de cristalinidade (X_c) de ambos os macroagentes

RAFT, a PCL-oEX[2] foi a que exibiu maior valor de T_m e maior grau de cristalinidade (X_c). Em segundo lugar, comparando-se os valores de temperatura de fusão cristalina (T_m) e de grau de cristalinidade (X_c) da PCL-oEX[1] e da PCL-oEX[2] com os de seus correspondentes copolímeros em bloco, esses valores de T_m , assim como o grau de cristalinidade dos polímeros, foram inversamente proporcionais ao tamanho do bloco de PNIPAAm. Portanto, para os copolímeros de mesmo tamanho de bloco semicristalino (PCL), quanto maior o bloco de polímero amorfo (PNIPAAm), menos cristalino é o material, e, conseqüentemente, menor foi sua T_m . Uma vez que, os segmentos de PNIPAAm ligados quimicamente aos segmentos de PCL passam a restringir a cristalização dos mesmos, logo a entalpia associada a essa transição de fase é menor e a fusão é deslocada para menores valores de temperatura (MISHRA et al., 2014).

Além disso, um evento endotérmico, referente à transição vítrea (T_g) foi identificado em aproximadamente 134 °C nos termogramas de alguns dos copolímeros em bloco (PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅). Esse fenômeno deve-se à transição vítrea dos segmentos de PNIPAAm parcialmente miscíveis com a fase amorfa dos blocos de PCL (MISHRA et al., 2014).

Por fim, a cristalinidade dos macroagentes RAFT, PCL-oEX, e dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, foi avaliada, de modo qualitativo, pela técnica de difração de raios X (DRX) (Figura 3.18).

Figura 3.18 - Difrátogramas de raios X **(a)** dos macroagente RAFT, PCL-oEX[1] e PCL-oEX[2], **(b)** e do macroagente RAFT, PCL-oEX[1], e dos copolímeros em bloco, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂ e PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, **(c)** do macroagente RAFT, PCL-oEX[2], e dos copolímeros em blocos, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₅₇₄₃, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅

Fonte: autoria própria.

De modo geral, analisando os difratogramas de raios X dos agentes de controle, PCL-oEX, e dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, foi possível identificar, para todos os materiais, picos em $2\theta = 21,4^\circ$, 22° e 24° , provenientes, respectivamente, dos planos de reflexão (110), (111) e (200), característicos da estrutura cristalina da PCL (MISHRA et al., 2014).

Comparando-se os difratogramas dos dois macroagentes RAFT (Figura 3.18 (a)), foi possível observar que estes picos são de maior intensidade para a PCL-oEX[2]. Assim como esperado, este resultado indica que a PCL-oEX[2] apresenta maior grau de cristalinidade que a PCL-oEX[1] devido a sua maior massa molar.

Comparando-se os difratogramas dos macroagentes RAFT com os de seus respectivos copolímeros em blocos (Figura 3.18 (b) e Figura 3.18 (c)), foi possível observar que a intensidade dos picos característicos da estrutura cristalina da PCL foram inversamente proporcionais ao tamanho do bloco de PNIPAAm ligado quimicamente ao bloco de PCL. Além disso, para todos os copolímeros em blocos, foi possível observar um pico amplo, de baixa intensidade, característico de polímero amorfo, PNIPAAm, compreendido no intervalo de 12° a 35° , o qual exibiu intensidade proporcional ao tamanho deste respectivo bloco polimérico presente na composição dos copolímeros. Logo, estes resultados sugerem que para os copolímeros de mesmo tamanho de bloco PCL, quanto maior o tamanho do bloco de PNIPAAm, menos cristalino é o material.

Vale destacar que esses resultados obtidos por DRX corroboram os resultados obtidos por DSC, quanto à cristalinidade dos macroagentes RAFT e dos copolímeros em bloco.

3.3.3 Determinação da CMC dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm

A capacidade dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, em formar micelas, e o valor de CMC destes materiais em solução aquosa, foram avaliados pela técnica de fluorescência utilizando pireno como sonda molecular.

As Figuras 3.19 (a) e (b) ilustram os gráficos da razão das intensidades de fluorescência do pireno nos comprimentos de onda de 337 e 333 nm (I_{337}/I_{333}) *versus* o logaritmo da concentração (Log C) de copolímero em solução aquosa. A partir dos valores das intersecções presentes nestes gráficos, as CMC dos copolímeros em blocos, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅ foram, respectivamente, $1,62 \cdot 10^{-3}$, $2,88 \cdot 10^{-3}$, $4,36 \cdot 10^{-3}$, $1,82 \cdot 10^{-3}$ e $3,39 \cdot 10^{-3}$ mg/mL.

Figura 3.19 (a) – Gráfico da razão das intensidades de fluorescência do pireno nos comprimentos de onda de 337 e 333 nm (I_{337}/I_{333}) versus o logaritmo da concentração (Log C) de copolímero em bloco ($PCL_{7479}-b-PNIPAAm_{5813}$, $PCL_{7479}-b-PNIPAAm_{13822}$ e $PCL_{7479}-b-PNIPAAm_{29966}$) em solução aquosa

Fonte: autoria própria.

Figura 3.19 (b) – Gráfico da razão das intensidades de fluorescência do pireno nos comprimentos de onda de 337 e 333 nm (I_{337}/I_{333}) versus o logaritmo da concentração (Log C) de copolímero em bloco ($PCL_{14031}-b\text{-PNIPAAm}_{13310}$ e $PCL_{14031}-b\text{-PNIPAAm}_{29755}$) em solução aquosa

Fonte: autoria própria.

A partir destes valores de CMC, foi possível confirmar que o tamanho de ambos os blocos poliméricos, hidrofílico e hidrofóbico, influenciam mutuamente na CMC do copolímero em bloco. Para os copolímeros de mesmo tamanho de bloco hidrofóbico (PCL), quanto maior é o comprimento do bloco hidrofílico, maior é a CMC do material, ou seja, maior é a concentração de polímero em água necessária para a autoagregação do mesmo. Em contrapartida, para os copolímeros em blocos compostos por tamanhos similares de bloco hidrofílico, quanto maior o tamanho do bloco hidrofóbico, menor é a CMC do material. Esses resultados eram esperados e estão relacionados à hidrofobicidade do copolímero em bloco. Uma vez que, quanto maior o tamanho do bloco hidrofílico menos hidrofóbico é o copolímero. Em contrapartida, quanto maior o tamanho do bloco hidrofóbico mais hidrofóbico é o

copolímero, e, conseqüentemente, menor é sua solubilidade em água (MISHRA et al., 2014).

3.3.4 Avaliação da termossensibilidade e do diâmetro hidrodinâmico das micelas poliméricas formadas pelos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm

Para avaliar a termossensibilidade dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, leituras de transmitância ótica das soluções micelares destes materiais (0,1 mg/mL) foram realizadas em função da temperatura da referida solução aquosa (Figura 3.20).

A partir da segunda derivada das curvas presentes na Figura 3.20, as temperaturas correspondentes aos pontos de inflexão das curvas, e, conseqüentemente, os valores de LCST dos copolímeros, PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₅₈₁₃, PCL₇₅₇₉-*b*-PNIPAAm₁₃₈₂₂ e PCL₇₄₇₉-*b*-PNIPAAm₂₉₉₆₆, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₁₃₃₁₀ e PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₂₉₇₅₅, foram estimados em 26,8, 28,2, 29,0, 27,4 e 28,6 °C, respectivamente. Esses resultados, já esperados, indicaram que, para um copolímero com o mesmo tamanho de bloco hidrofóbico, quanto maior o tamanho do bloco hidrofílico, mais hidrofílico é o copolímero, e, conseqüentemente, maior é a sua LCST. Por outro lado, para copolímeros constituídos por blocos hidrofílicos de tamanhos similares, quanto maior o tamanho do bloco hidrofóbico, maior é a hidrofobicidade do copolímero, ou seja, menor é sua solubilidade em água, logo, menor é seu valor de LCST (MISHRA et al., 2014).

Figura 3.20 – Leituras da transmitância óptica de soluções aquosas das micelas constituídas pelos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm, em função da temperatura da solução

Fonte: autoria própria.

A LCST do copolímero em bloco, PCL₁₄₀₃₁-*b*-PNIPAAm₅₇₄₃, não foi determinada, pois parte deste copolímero cristalizou em água durante as leituras de transmitância. Provavelmente, tal fato tenha ocorrido devido à elevada hidrofobicidade deste material, uma vez que este é composto por um bloco hidrofóbico (PCL) de comprimento de cadeia bem superior ao comprimento de seu bloco hidrofílico (PNIPAAm).

Com o objetivo de avaliar o diâmetro hidrodinâmico (D_h) das micelas poliméricas formadas pelos copolímeros em blocos anfifílicos, termossensíveis, PCL-*b*-PNIPAAm, em função de seus diferentes tamanhos de blocos hidrofóbico e/ou hidrofílico, as soluções micelares constituídas por estes materiais, preparadas na concentração de 0,05 mg/mL, foram filtradas em filtro de membrana de PVDF modificada (0,45 μ m) e analisadas via a técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS). Estas leituras foram realizadas em duas diferentes temperaturas, na temperatura em que se realizou o processo de micelização (25 °C) e em uma temperatura próxima a corporal (37 °C), para que a termossensibilidade destas micelas e, conseqüentemente, dos copolímeros em blocos também pudesse ser

comprovada por esta técnica de análise (Tabela 3.12).

Tabela 3.8- Diâmetro hidrodinâmico e índice de polidispersidade das micelas poliméricas constituídas pelos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, medidos nas temperaturas de 25 e 37 °C

Material	D _h /PDI _(25 °C)	D _h /PDI _(37 °C)
PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₅₈₁₃	97,50/0,076	81,48/0,063
PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₁₃₈₂₂	118,20/0,179	104,00/0,112
PCL ₇₄₇₉ - <i>b</i> -PNIPAAm ₂₉₉₆₆	155,40/0,219	134,20/0,079
PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₁₃₃₁₀	129,90/0,108	106,40/0,066
PCL ₁₄₀₃₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₂₉₇₅₅	175,10/0,171	110,90/0,106

Fonte: autoria própria.

A partir dos dados apresentados na Tabela 3.12 é possível atestar que o tamanho de ambos os blocos constituintes do copolímero, PCL-*b*-PNIPAAm, influenciam diretamente no D_h das micelas poliméricas formuladas. Uma vez que quanto maior o tamanho do bloco de PNIPAAm e/ou de PCL maiores foram os valores de D_h das micelas poliméricas. Além disso, foi possível observar uma redução no D_h desses materiais assim que a temperatura da solução foi aumentada de 25 para 37°C. Esse comportamento deve-se a uma alteração na solubilidade do bloco hidrofílico causada pelo aumento da temperatura da solução, o que levou a sua dessolvatação, e, à consequente redução no diâmetro hidrodinâmico das micelas. Logo, esses resultados comprovam a termossensibilidade das micelas poliméricas obtidas a partir dos copolímeros em bloco, PCL-*b*-PNIPAAm.

3.4 CONCLUSÕES

Neste estudo referente à síntese dos copolímeros em blocos, poli(ε-caprolactona)-*b*-poli(*N*-isopropilacrilamida) (PCL-*b*-PNIPAAm), via polimerização RAFT/MADIX, mediada pelo macroagente de transferência de cadeia do tipo

xantato, poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX), as análises de GPC, FTIR, RMN ^1H , DSC e DRX foram utilizadas para confirmar a obtenção destes copolímeros em bloco constituídos por diferentes tamanhos de blocos de PNIPAAm e de PCL.

A partir das análises de GPC, comprovou-se a eficiência do macroagente RAFT (PCL-*o*EX) no controle da polimerização da PNIPAAm, e a extensão das cadeias de PCL com PNIPAAm, uma vez que os copolímeros gerados apresentaram massas molares significativamente maiores que as de seus respectivos macroagentes RAFT e baixos valores de dispersidade. A estrutura química destes copolímeros foi comprovada pelas técnicas de FTIR e de RMN. As análises de DSC e de DRX mostraram que estes copolímeros possuem grau de cristalinidade inferior aos de seus macro-CTAs, PCL-*o*EX. Sendo que, quanto maior o tamanho bloco do polímero amorfo (PNIPAAm) presente na composição do copolímero, menor é seu grau de cristalinidade.

A partir de estudos realizados para estes copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm, foi possível concluir que os tamanhos dos blocos hidrofílico e hidrofóbico influenciam mutuamente na CMC e na LCST destes materiais. Quanto maior o comprimento do bloco hidrofílico, maior é a CMC e a LCST do copolímero. Em contrapartida, quanto maior o tamanho do bloco hidrofóbico, menor é a CMC e a LCST do material. Além disso, a partir dos resultados obtidos pela técnica de DLS, foi possível concluir que a micelização dos copolímeros em blocos constituídos por maiores tamanhos de bloco hidrofílico e/ou do bloco hidrofóbico leva à formação de micelas de maiores diâmetros hidrodinâmicos.

CAPÍTULO 4

4 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, POLI(*N*-ISOPROPILACRILAMIDA)-*b*-POLI(3-HIDROXIBUTIRATO-*co*-3-HIDROXIVALERATO)-*b*-POLI(*N*-ISOPROPILACRILAMIDA) (PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm), VIA POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 Materiais

O poli(3-hidroxibutirato-*co*-3-hidroxivalerato) (PHBHV, 8,6% HV, gentilmente cedido pela PHB Industrial S/A) com massa molar numérica média (M_n) de 114873 g.mol⁻¹ e dispersidade ($\bar{D}$) igual a 2,86 foi disperso em um grande volume de água, filtrado, lavado com éter dietílico e secado em estufa a vácuo. O monômero, *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm, Kohjin Co., Ltd), o iniciador, 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (AIBN, 98%, Sigma-Aldrich), a trietilamina (TEA, 99%, Synth) e a piridina P.A. (99%, Vetec) foram purificados de acordo com metodologia já descrita no item 3.1.1 do capítulo 3. O etileno glicol anidro (99,8%, Sigma-Aldrich) foi destilado a pressão reduzida, na presença de óxido de cálcio (CaO).

Os reagentes: dibutil-dilaurato de estanho (DBTD, 95%, Synth), etileno glicol anidro (99,8%, Synth), 1,3,5-trioxano ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), brometo de 2-bromopropionila (BPB, 97%, Sigma-Aldrich), etil-xantogenato de potássio (KEX, 96%, Sigma-Aldrich), bicarbonato de sódio (NaHCO₃, 99,7-100%, Synth), cloreto de amônio (NH₄Cl, 100%, Synth), sulfato de magnésio (MgSO₄.XH₂O, 98%, Vetec) foram utilizados como recebidos.

O solvente, dietileno glicol dimetil éter, P.A. (diglima, $\geq 99\%$, Synth), foi destilado a pressão reduzida, na presença de sódio metálico. O tetrahidrofurano P.A. (THF, 99%, Synth) e o 1,4-dioxano P.A. (99%, Synth) foram destilados com sódio metálico, a pressão atmosférica. O diclorometano P.A. (DCM, 99,5%, Synth) foi

destilado a pressão atmosférica na presença de hidreto de cálcio (CaH_2). Os solventes utilizados nas etapas de purificação dos materiais poliméricos, hexano P.A. (98,5%, Synth), acetato de etila P.A. (99,5, Synth), éter etílico P.A. (98%, Synth), metanol P.A. (99,5%, Synth) e diclorometano P.A. (DCM, 99,5%, Synth) foram usados sem purificação prévia. A água utilizada foi deionizada.

4.1.2 Métodos

Para obtenção dos copolímeros em bloco, poli(N-isopropilacrilamida)-*b*-poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*b*-poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm), via polimerização do tipo RAFT/MADIX, macroagentes de transferência de cadeia, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato ($\text{PHBHV}(\text{oEX})_2$), de duas diferentes massas molares, foram preparados, e, posteriormente, utilizados como mediadores na polimerização da NIPAAm.

4.1.2.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato ($\text{PHBHV}(\text{oEX})_2$)

Para a obtenção dos macroagentes de transferência de cadeia, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato ($\text{PHBHV}(\text{oEX})_2$), primeiramente, preparou-se o PHBHV de baixa massa molar contendo grupo hidroxila em ambas as extremidades de cadeia (PHBHV-diol) via reação de transesterificação entre um PHBHV de alta massa molar e o etileno glicol. Em seguida, os grupos hidroxilas do PHBHV-diol foram substituídos por átomos de bromos e, posteriormente, por grupos *o*-etil-xantato. O Esquema 4.1 apresenta as três etapas químicas empregadas na síntese dos macro-CTAs, $\text{PHBHV}(\text{oEX})_2$.

Esquema 4.1 - Rota sintética utilizada na síntese do poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂)

Fonte: autoria própria.

4.1.2.1.1 Obtenção do PHBHV de baixa massa molar contendo grupos hidroxilas (PHBHV-diol)

O copolímero, poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato), de baixa massa molar ($M_n \leq 10.000 \text{ g.mol}^{-1}$), contendo grupos hidroxilas em ambas as extremidades de cadeia (PHBHV-diol), foi preparado via reação de transesterificação entre o PHBHV de alta massa molar ($M_{n\text{GPC}} = 114.873 \text{ g.mol}^{-1}$ e $\bar{D} = 2,86$) e o etileno glicol. A reação de transesterificação, catalisada pelo dibutil-dilaurato de estanho (DBTD), foi conduzida a 120°C , utilizando diglima como solvente.

Primeiramente, uma reação de transesterificação do PHBHV com coleta de amostras em diferentes tempos de reação (2, 4, 6, 8 e 10 horas) foi realizada para que a massa molar do polímero (PHBHV-diol), em função do tempo de reação, fosse determinada. Posteriormente, duas outras reações, PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2], foram conduzidas em dois diferentes tempos de reação, pré-estabelecidos, para que PHBHV-diol de duas diferentes massas molares fossem obtidos (Tabela 4.1).

Tabela 4.1-Redução da massa molar do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) via transesterificação com etileno glicol

Reação	PHBHV (g)	Etileno glicol (mL)	DBTD (mL)	Diglima (mL)
Red[1] ^a	5	5	0,2	75
PHBHV-diol[1] ^b	20	20	0,8	300
PHBHV-diol[2] ^c	20	20	0,8	300

Temperatura: 120°C; ^a Com coleta de amostras em tempos predeterminados; ^b 6 horas; ^c 3 horas e 30 minutos.

Fonte: autoria própria.

Para a primeira reação (Red[1]), 5 g de PHBHV de alta massa molar, juntamente com 60 mL de diglima, foram adicionados em um balão de fundo redondo com capacidade de 125 mL, provido de agitação magnética. O sistema reacional foi imerso em banho de glicerina na temperatura de 130°C. Após total solubilização do PHBHV em diglima, a temperatura do sistema foi diminuída para 120°C e uma solução constituída por etileno glicol e dibutil-dilaurato de estanho em 15 mL de diglima foi imediatamente adicionada ao balão dando início à reação de transesterificação. Alíquotas de aproximadamente 1 mL foram retiradas do meio reacional em tempos pré-determinados e imediatamente gotejadas em *n*-hexano gelado afim de promover a precipitação do polímero. Em seguida, o PHBHV de massa molar reduzida, recolhido por filtração e secado em estufa a vácuo a temperatura ambiente, por 24 horas, teve sua massa molar determinada pela técnica de GPC.

As sínteses, PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2], foram realizadas em maior escala reacional. Nestas reações, a metodologia de síntese empregada foi análoga à descrita anteriormente, no entanto, estas reações foram conduzidas com 20 g de PHBHV, 20 mL de etileno glicol, 0,8 g de catalisador e 300 mL de diglima, em balão de fundo redondo, com capacidade de 500 mL, em dois tempos de reação (6 horas para PHBHV-diol[1], e 3 horas e 30 minutos para PHBHV-diol[2]). Após o tempo de reação, o polímero foi precipitado em hexano e, posteriormente, recuperado por filtração. Após secagem em estufa a vácuo, em temperatura ambiente por 24 horas, o produto da reação PHBHV-diol[1] foi solubilizado em diclorometano e precipitado três vezes em uma mistura gelada de solventes, hexano/acetato de etila (15/85%v/v). Já o polímero obtido na reação PHBHV-diol[2], além da precipitação

em hexano, foi precipitado quatro vezes nesta mesma mistura de solventes (hexano/acetato de etila (15/85% v/v)). Por fim, os materiais foram secados em estufa a vácuo na temperatura ambiente por 24 horas.

4.1.2.1.2 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo átomos de bromo (Br-PHBHV-Br)

A segunda etapa química que compôs a rota sintética utilizada para o preparo do macroagente de transferência de cadeia, PHBHV(oEX)₂, consistiu na reação de bromação do PHBHV-diol. Para isso, o PHBHV-diol foi colocado para reagir com o brometo de 2-bromopropionila (BPB), na presença de trietilamina (TEA), utilizando DCM como solvente, em temperatura ambiente, durante 72 horas. A proporção molar, [PHBHV-diol]₀: [BPB]₀: [TEA]₀, utilizada nesta reação foi de 1:15:20 (Tabela 4.2).

Tabela 4.2– Reação de bromação do PHBHV pelo composto, brometo de 2-bromopropionila (BPB), na presença de trietilamina (TEA)

Reação	Mn RMNPHBHV-diol (g.mol ⁻¹)	PHBHV-diol (g)	BPB (g)	TEA (g)
Br-PHBHV-Br[1]	6204	12	6,4569	3,9153
Br-PHBHV-Br[1]	9602	12	4,1719	2,5297

Volume de DCM: 240 mL; Temperatura: temperatura ambiente; tempo: 72 horas.

Fonte: autoria própria.

Para a reação Br-PHBHV-Br[1], a título de exemplo, Inicialmente, 1,93 mMol (12 g) de PHBHV-diol e 190mL de DCM foram adicionados a um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL. Em seguida, uma solução de 38,68 mMol de TEA em 30 mL de DCM foram adicionados ao balão. A mistura reacional foi colocada sob agitação e fluxo de nitrogênio gasoso em banho de gelo. Após a total dissolução do PHBHV, uma solução de BPB (29,91 mMol) em 20 mL de DCM foi adicionada gota-a-gota ao sistema reacional por um período de 1 horas. Decorrido

este tempo, o sistema reacional permaneceu sob agitação e fluxo de nitrogênio gasoso, em temperatura ambiente, por mais 72 horas. Ao término do tempo de reação, a mistura reacional foi filtrada, concentrada em rotaevaporador e lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% m/v (10 x 100 mL) e água (5 x 150 mL), respectivamente. Posteriormente, a fase orgânica foi secada em MgSO_4 anidro. Por fim, o polímero foi precipitado em uma mistura gelada de metanol e éter dietílico (20/80 v/v), filtrado e secado em estufa a vácuo, em temperatura ambiente por 24 horas.

4.1.2.1.3 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo grupos o-etil-xantato (PHBHV(oEX)_2)

Por fim, o PHBHV foi funcionalizado com grupos o-etil xantato via reação de substituição iônica entre o Br-PHBHV-Br e o etil-xantogenato de potássio (KEX). Esta reação foi conduzida na presença de piridina, utilizando DCM como solvente, em temperatura ambiente, durante 48 horas. A proporção molar dos reagentes, $[\text{Br-PHBHV-Br}]_0:[\text{KEX}]_0:[\text{piridina}]_0$, foi igual a 1:10:100 (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 – Reação de substituição iônica entre o Br-PHBHV-Br e o etil-xantogenato de potássio na presença de piridina

Reação	Mn RMNBr-PHBHV-Br (g.mol^{-1})	Br-PHBHV-Br (g)	KEX (g)	Piridina (g)
$\text{PHBHV(oEX)}_2[1]$	6285	11,5	4,1180	19,5076
$\text{PHBHV(oEX)}_2[2]$	9753	11,5	2,6537	12,5710

Volume de DCM: 230 mL; Temperatura: temperatura ambiente; tempo: 48 horas.

Fonte: autoria própria.

Em resumo, para a reação $\text{PHBHV(oEX)}_2[1]$, 2,47 mMol de Br-PHBHV-Br, 25,69 mMol de etil xantogenato de potássio e 200 mL de DCM foram adicionados em um balão de fundo redondo com capacidade para 500mL. Posteriormente, um solução composta por 246,62 mMol de piridina em 30 mL de DCM foram

adicionados ao balão. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso na temperatura ambiente por 48 horas. Ao término do tempo de reação, a mistura reacional foi filtrada, concentrada em rotaevaporador e lavada com solução saturada de NH_4Cl (5 x 150 mL), solução saturada de NaHCO_3 (5 x 150 mL) e água (5 x 150 mL), respectivamente. Por fim, a fase orgânica foi secada em MgSO_4 e o polímero foi purificado em uma mistura gelada de metanol e éter dietílico (20/80 v/v). O macro-CTA foi secado em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

4.1.2.2 Polimerização RAFT da NIPAAm mediada pelo macroagente de transferência de cadeia, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)_2)

Os macro-CTA, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)_2) de duas diferentes massas molares ($M_{\text{RMN PHBHV(oEX)}_2[1]} = 6496 \text{ g.mol}^{-1}$ e $M_{\text{RMN PHBHV(oEX)}_2[2]} = 10010 \text{ g.mol}^{-1}$), previamente preparados, foram utilizados como agentes de controle na polimerização RAFT/MADIX da NIPAAm visando à obtenção dos copolímeros em bloco, $\text{PCL-}b\text{-PNIPAAm}$. O Esquema 4.2 apresenta a reação de polimerização do tipo RAFT da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada por estes macroagentes RAFT.

Esquema 4.2 – Polimerização RAFT da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente RAFT, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂)

Fonte: autoria própria.

As diferentes formulações e condições experimentais empregadas nas reações de polimerização da NIPAAm mediada pelo poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂), estão apresentados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4– Polimerização RAFT da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente RAFT, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato

Reação	[NIPAAm] ₀ : [PHBHV(oEX) ₂] ₀ : [AIBN] ₀ (molar)	NIPAAm (g)	PHBHV(oEX) ₂ (g)	AIBN (mg)
MLS[1] ^a	62,5:1:0,2	2,1365	1,9620	9,91
MLS[2] ^a	125:1:0,2	2,7223	1,2500	6,32
MLS[3] ^b	62,5:1:0,2	1,2720	1,8000	5,90
MLS[4] ^b	125:1:0,2	1,6960	1,2000	3,94

^a M_n RMN (PHBHV(oEX)₂) = 6496 g.mol⁻¹; ^b M_n RMN (PHBHV(oEX)₂) = 10010 g.mol⁻¹; $V_{1,4\text{-dioxano}} = (m_{\text{NIPAAm}} + m_{\text{PHBHV(oEX)}_2}) / 0,25$.

Fonte: autoria própria.

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, o padrão interno (1,3,5-trioxano), o AIBN, o macro-CTA e a NIPAAm foram pesados. Em seguida, o solvente (1,4-dioxano) foi adicionado ao sistema e a mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso, em temperatura ambiente, por 30 minutos. Percorrido este tempo, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina a 70°C dando início à reação de polimerização.

Com o objetivo de avaliar a evolução da conversão do monômero e a evolução da massa molar (M_n) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, alíquotas foram coletadas dos meios reacionais em tempos pré-determinados (0, 1, 2, 4, 6 e 8 horas) e, posteriormente, analisadas por RMN ^1H e GPC.

4.2 CARACTERIZAÇÕES

As caracterizações dos materiais apresentados neste capítulo seguiram os mesmos procedimentos que os anteriormente detalhados no item 3.2 do Capítulo 3.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 Síntese do macroagente de transferência de cadeia, poli(3-hidroxiбутирато-co-3-hidroxi valerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂)

4.3.1.1 Obtenção do PHBHV de baixa massa molar contendo grupos hidroxilas (PHBHV-diol)

Poli(3-hidroxiбутирато-co-3-hidroxi valerato) de baixa massa molar, com ambas as extremidades de cadeia funcionalizadas com grupos hidroxilas (PHBHV-diol), foi obtido via reação de transesterificação entre o PHBHV de alta massa molar ($M_{n\text{GPC}}$ =

114873 g.mol⁻¹ e $\bar{D}$ = 2,86) e o etileno glicol, catalisada por dibutil-dilaurato de estanho, utilizando diglima como solvente, a 120° C.

A Tabela 4.5 apresenta os tempos (t) de retirada de alíquotas, assim como os valores de massa molar (M_n GPC) e dispersidade ($\bar{D}$) dos materiais coletados do meio reacional da reação Red[1]. Os cromatogramas de GPC destes respectivos materiais são apresentados na Figura 4.1.

Tabela 4.5 – Caracterização das amostras coletadas da reação de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com etileno glicol: Red[1]

Red[1]		
t(h)	M_n GPC ^a (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^a
0	11487	2,86
2	10118	2,03
4	5677	1,73
6	4409	1,59
8	3606	1,47
10	3138	1,43

^a Determinada por GPC em clorofórmio.

Fonte: autoria própria.

Figura 4.1– Cromatogramas de GPC das amostras coletadas da reação de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com etileno glicol: Red[1]

Fonte: autoria própria.

Assim como previsto, observou-se que o grau de redução da massa molar do PHBHV está diretamente relacionado com o tempo de reação, pois, quanto maior o tempo, menor a massa molar do PHBHV-diol gerado. Além disso, foi possível observar uma redução significativa da dispersidade ($\bar{D}$) do polímero com o decorrer da transesterificação, uma vez que a dispersidade ($\bar{D}$) do PHBHV de partida era de 2,86 e a do PHBHV-diol obtido após 10 horas de reação foi de apenas 1,43.

Para a obtenção do PHBHV-diol, com dois diferentes valores de massa molar, optou-se por reproduzir a reação de transesterificação do PHBHV por 6 horas, para a obtenção do PHBHV-diol de menor massa molar; e por 3 horas e 30 minutos, para a obtenção do PHBHV-diol de maior massa molar. Além disso, após os respectivos tempos de reação, os polímeros resultantes de ambas as reações foram submetidos a um processo de purificação e fracionamento de cadeias por precipitações em uma mistura gelada de solventes, hexano e acetato de etila (15/85%, v/v).

A Tabela 4.6 apresenta as massas molares (M_n) e os valores de dispersidade ($\bar{D}$) dos produtos das reações PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2]. Os cromatogramas de GPC dos materiais obtidos a partir de PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2] são apresentados na Figura 4.2.

Tabela 4.6– Caracterização dos produtos das reações de transesterificação do poli(3- hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com etileno glicol: VB[2] e VB[3]

Reação	M_n RMN ^c (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^d (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^d
PHBHV-diol[1] ^a	6204	5726	1,39
PHBHV-diol[2] ^b	9602	8848	1,42

Tempo de reação = ^a 6 horas, ^b 3 horas e 30 minutos; ^c determinada a partir dos espectros de RMN ¹H do PHBHV-diol por comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metileno(2H) em 3,8 ppm, com as áreas dos picos referentes aos prótons dos grupos metino (1H) e metil (3H) em 5,25 e 0,85 ppm, respectivamente (Figura 4.4); ^d determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Figura 4.2– Cromatogramas de GPC dos materiais obtidos a partir das reações de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com etileno glicol: PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2]

Fonte: autoria própria.

A partir dos dados presentes na Tabela 4.6, observou-se que ambos os produtos de reação, após processo de purificação e, conseqüente, fracionamento de cadeias, além de apresentarem M_n significativamente diferentes, também exibiram dispersidade ($\bar{D}$) inferiores a 1,5, assim como era pretendido.

A técnica de espectroscopia de infravermelho permitiu analisar a estrutura química do PHBHV-diol. A Figura 4.3 apresenta o espectro de FTIR dos produtos das reações PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2].

Figura 4.3- Espectros de FTIR dos produtos das reações de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com etileno glicol: PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2]

Fonte: autoria própria.

Os espectros de FTIR dos dois materiais, PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2], exibem as bandas de deformação características do PHBHV, tais como a deformação axial de carbonila (C=O) em 1725 cm^{-1} , da ligação C-O de éster em 1275 cm^{-1} , de O-H em 3500 cm^{-1} e de C-C em 976 cm^{-1} . Estes também apresentam as bandas de deformação angular simétrica no plano dos grupos metila ($-\text{CH}_3$) em 1380 cm^{-1} e a banda típica da conformação helicoidal das cadeias em 1227 cm^{-1} . As bandas presentes no intervalo compreendido entre 2870 e 3100 cm^{-1} correspondem às deformações axiais das ligações C-H de grupos metila e metileno. As bandas em 1133 e 1183 cm^{-1} foram atribuídas, respectivamente, aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ (BLOEMBERGEN et al., 1986; LAMBEEK; VORENKAMP; SCHOUTEN, 1995). Além disso, foi observada uma banda de absorção na região de deformação axial de grupo hidroxila (O-H) em aproximadamente 3500 cm^{-1} , proveniente dos grupos OH presentes em ambas as extremidades de cadeia do PHBHV-diol.

A Figura 4.4 apresenta os espectros de RMN ^1H dos produtos das reações, PHBHV-diol[1] e PHBHV-diol[2]. O objetivo dessa análise foi avaliar a estrutura

química e determinar a massa molar do PHBHV-diolo obtido após a reação de redução de massa molar.

Figura 4.4- Espectros de RMN ^1H dos produtos das reações de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com etileno glicol: **(a)** PHBHV-diolo[1] e **(b)** PHBHV-diolo[2]

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de RMN ^1H da Figura 4.4, é possível verificar os deslocamentos químicos que caracterizam o PHBHV: δ (ppm) = 5,10-5,32 (1H, $-\text{CH}-$ do HB e HV, **a** e **d** respectivamente), 2,40-2,67 (2H, $-\text{CH}_2-$ do HB e HV, **c** e **g** respectivamente), 1,5-1,7 (2H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ do HV, **e**), 1,20-1,35 (3H, $-\text{CHCH}_3$ do HB, **b**) e 0,79-0,95 (3H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ do HV, **f**). Além disso, para os materiais PHBHV-diolo[1] e PHBHV-diolo[2], também é possível observar os prótons adjacentes aos grupos terminais hidroxil primário, resultante da transesterificação do PHBHV com unidades de etileno glicol, e hidroxil secundário, característicos da molécula de PHBHV, em aproximadamente 3,80 ppm (2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, **i**) e 4,16 ppm (1H, $-\text{CH}(\text{CH})_3\text{OH}$, **a'**), respectivamente, confirmando, assim, a estrutura química do

PHBHV-diol.

4.3.1.2 Substituição dos grupos hidroxilas da PHBHV por átomos de bromos e, subsequentemente, por grupos *o*-etil-xantato

O poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo grupo hidroxila em ambas as extremidades da cadeia (PHBHV-diol), assim como o material obtido após a reação de bromação do PHBHV-diol, e o produto da reação de substituição entre o Br-PHBHV-Br e o etil-xantogenato de potássio (KEX) foram analisados pela técnica de RMN ^1H com o objetivo de avaliar a conversão das hidroxilas terminais do PHBHV-diol em grupos bromopropionil e, posteriormente, estes em grupos *o*-etil xantato.

As Figuras 4.5 (a), (b) e (c) apresentam os espectros de RMN ^1H obtidos para os produtos, PHBHV-diol[1], Br-PHBHV-Br[1] e PHBHV(*o*EX) $_2$ [1], respectivamente. Já a Figuras 4.6 (a), (b) e (c) apresentam os espectros de RMN ^1H dos produtos, PHBHV-diol[2], Br-PHBHV-Br[2] e PHBHV(*o*EX) $_2$ [2], respectivamente.

Comparando-se os espectros de RMN do PHBHV-diol e do Br-PHBHV-Br, observou-se os deslocamentos dos picos **i** e **a'** de 3,80 e 4,16 ppm para aproximadamente 4,43-4,25 e 5,3 ppm, respectivamente, devido a formação da ligação éster entre o PHBHV-diol e o brometo de 2-bromopropionila (BPB). Além disso, ocorreu o aparecimento de novos picos em 1,80 ppm ($-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{Br}$, **k**) do grupo 2-bromopropionil introduzidos nas extremidades das cadeias de PHBHV. A sobreposição dos picos **h**, **i** e **j** impossibilitou estimar o valor de conversão do PHBHV-diol em Br-PHBHV-Br pela comparação relativa entre as áreas dos picos **h** e **K** ou **h** e **j** (Figuras 4.5 (b) e 4.6 (b)).

Figura 4.5 – Espectros de RMN ^1H do (a) PHBHV-diol[1], do (b) Br-PHBHV-Br[1] e do (c) PHBHV(oEX) $_2$ [1]

Fonte: autoria própria.

Figura 4.6 – Espectros de RMN ^1H do (a) PHBHV-diol[2], do (b) Br-PHBHV-Br[2] e do (c) PHBHV(oEX) $_2$ [2]

Fonte: autoria própria.

Já a substituição dos átomos de bromo terminais por grupos *o*-etil-xantogenato foi confirmada pelo aparecimento dos picos característicos aos prótons dos grupos metileno ($-\text{C}(=\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, **l**, 4,63 ppm) e metil ($-\text{C}(=\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, **m**, 1,41 ppm) do *o*-etil xantato. Além disso, observou-se o deslocamento do pico

pertencente aos prótons dos grupos metil (**k**) do Br- PHBHV-Br em 1,80 ppm para 1,56 ppm. As sobreposições dos picos **h**, **i**, e **j** e dos picos **e** e **k** impossibilitou estimar a conversão do Br-PHBHV-Br em PHBHV(oEX)₂ pela comparação relativa entre as áreas dos picos **j** e **m**, **j** e **l**, **k** e **m** ou **k** e **l** (Figuras 4.5 (c) e 4.6 (c)).

Não foi possível observar sinais nos espectros do Br-PHBHV-Br ou do PHBHV-(oEX)₂ que pudessem indicar a presença de resíduos de PHBHV-diol ou de Br-PHBHV-Br, junto a esses materiais. Logo, esses resultados indicam um alta eficiência da reação de bromação do PHBHV-diol com o brometo de 2-bromopropionila, e da reação de substituição entre o Br-PHBHV-Br e o etil-xantogenato de potássio (KEX).

Além disso, a partir dos espectros de UV/vis dos macroagentes RAFT, PHBHV-(oEX)₂[1] e PHBHV-(oEX)₂[2], apresentados na Figura 4.7, foi possível observar que ambos os materiais absorveram em comprimento de onda próximo a 280 nm. É sabido que compostos que contêm grupo C=S produzem bandas intensas na região de 250 a 320 nm (SILVERSTEIN; BASSLER; MORRILL, 1987).

Figura 4.7 - Espectros de UV/vis do Br-PHBHV-Br[1] e dos macroagentes RAFT, PHBHV-(oEX)₂[1] e PHBHV-(oEX)₂[2], em clorofórmio

Fonte: autoria própria.

Em seguida, as massas molares do PHBHV-diol, do Br-PHBHV-Br e do PHBHV(oEX)₂ foram analisadas experimentalmente utilizando-se as técnicas de RMN¹H e de GPC (Tabela 4.7). Os cromatogramas de GPC desses materiais são apresentados nas Figuras 4.8 (a) e (b).

Tabela 4.7- Caracterização do PHBHV-diol, do Br-PHBHV-Br e do PHBHV(oEX)₂

Reação	Mn _{RMN} ^a (g.mol ⁻¹)	Mn _{GPC} ^b (g.mol ⁻¹)	Đ ^b
PHBHV-diol[1]	6204	5726	1,39
Br-PHBHV-Br[1]	6285	5980	1,40
PHBHV(oEX) ₂ [1]	6496	6156	1,39
PHBHV-diol[2]	9602	8848	1,42
Br-PHBHV-Br[2]	9753	8835	1,42
PHBHV(oEX) ₂ [2]	10010	8663	1,41

^a A Mn_{RMN} do PHBHV-diol foi determinada pela comparação entre a área do pico **i** com as áreas dos picos **a** e **f** (Figuras 4.5 (a) e 4.6 (a)); a Mn_{RMN} do Br-PHBHV-Br foi determinada pela comparação entre a área do pico **k** com as áreas dos picos **a'**, **a** e **f** (Figuras 4.5 (b) e 4.6 (b)); e a Mn_{RMN} do PHBHV(oEX)₂ foi determinada pela comparação entre a área do pico **l** com as áreas dos picos **a'**, **a** e **f** (Figuras 4.5 (c) e 4.6 (c)). ^b Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v) .

Fonte: autoria própria.

Figura 4.8 (a) - Cromatogramas de GPC dos produtos: PHBHV-diol[1], Br-PHBHV-Br[1] e PHBHV(oEX)₂[1]

Fonte: autoria própria.

Figura 4.8 (b) - Cromatogramas de GPC dos produtos: PHBHV-diol[2], Br-PHBHV-Br[2] e PHBHV(oEX)₂[2]

Fonte: autoria própria.

A partir dos valores presentes na Tabela 4.7, pode-se observar que os valores de M_n e $\bar{M}_w$ obtidos para os três materiais, PHBHV-diol, Br-PHBHV-Br e PHBHV(oEX)₂, foram muito próximos entre si, indicando que não houve a ocorrência de reações secundárias, tais como reações de acoplamento e/ou de transesterificação, durante o processo de funcionalização da extremidade da cadeia polimérica do PHBHV.

4.3.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-isopropilacrilamida (NIPAAm) mediada pelo macroagente RAFT, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-o-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂)

Os macroagentes RAFT, do tipo xantato, (PHBHV(oEX)₂), previamente sintetizados, foram utilizados como agentes de controle na polimerização da NIPAAm visando a obtenção de copolímeros tribloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm. Para cada um dos dois macroagentes RAFT, duas diferentes

concentrações molares de monômero foram utilizadas ($[NIPAAm]:[PHBHV(oEX)_2] = 62,5$ e 125). Essas polymerizações foram conduzidas em 1,4-dioxano, a 70°C , mantendo-se a mesma proporção molar de iniciador ($[AIBN]_0:[PHBHV(oEX)_2]_0 = 0,2$) (Tabela 4.8).

Tabela 4.8– Formulações utilizadas nas reações de polymerização RAFT/MADIX da *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm), mediada pelo macroagente RAFT, poli(3-hidroxiubutirato-co-3-hidroxiuvalerato)-o-etil-xantato ($PHBHV(oEX)_2$)

Reação	$[NIPAAm]_0:[PHBHV(oEX)_2]_0:[AIBN]_0$	t (h)	Conv. ^c (%)	$Mn_{teó.}^d$ (g.mol ⁻¹)	Mn_{GPC}^e (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}^e$
MLS[1] ^a	62,5:1:0,1	0	0	6496	6156	1,39
		1	44,1	9616	8171	1,45
		2	68,7	11356	8926	1,48
		4	79,5	12120	9383	1,44
		6	86,7	12629	9506	1,43
		8	94,7	13195	9538	1,40
MLS[2] ^a	125:1:0,2	0	0	6496	6156	1,39
		1	53,2	14022	9059	1,48
		2	77,5	17460	11495	1,49
		4	84,7	18479	13244	1,47
		6	91,7	19469	13310	1,48
		8	94,6	19880	13777	1,48
MLS[3] ^b	62,5:1:0,3	0	0	10010	8663	1,41
		1	43,1	13059	11039	1,38
		2	68,5	14856	11848	1,37
		4	83,1	15888	12072	1,35
		6	87,5	16200	12140	1,34
		8	92,3	16539	12206	1,38
MLS[4] ^b	125:1:0,2	0	0	10010	8663	1,39
		1	67,1	19503	13859	1,43
		2	85,1	22050	14778	1,42
		4	94,6	23394	15602	1,41
		6	96,3	23634	15620	1,39
		8	97,9	23860	15895	1,41

^a $Mn_{RMN\ PHBHV(oEX)_2[1]} = 6496\ \text{g.mol}^{-1}$; ^b $Mn_{RMN\ PHBHV(oEX)_2[1]} = 10010\ \text{g.mol}^{-1}$; ^c determinada por RMN ^1H ; ^d $Mn_{teó.} = ([NIPAAm]_0/[PHBHV(oEX)_2]_0) \cdot conv. \cdot MM_{NIPAAm} + Mn_{RMN\ PHBHV(oEX)_2}$; ^e determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

O gráfico da variação da conversão do monômero, NIPAAm, *versus* tempo de reação, e da evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero, para as duas polimerizações, MLS[1] e MLS[2], são apresentados nas Figuras 4.9 e 4.10, respectivamente. A Figura 4.11 apresenta o gráfico da variação da conversão da NIPAAm *versus* tempo de reação, e a Figura 4.12 apresenta a evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero, respectivamente, para as duas polimerizações, MLS[3] e MLS[4].

Figura 4.9- Gráfico da evolução da conversão da NIPAAm *versus* tempo de reação para diferentes concentrações de monômero.

Fonte: autoria própria.

Figura 4.10 - Gráfico da evolução da massa molar (M_{nGPC}) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, *versus* conversão da NIPAAm, para diferentes concentrações de monômero

Fonte: autoria própria.

Figura 4.11 - Gráfico da evolução da conversão da NIPAAm *versus* tempo de reação, para diferentes concentrações de monômero

Fonte: autoria própria.

Figura 4.12 - Gráfico da evolução da massa molar ($M_{n\text{GPC}}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, versus conversão da NIPAAm, para diferentes concentrações de monômero

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, as reações conduzidas com a maior concentração de monômero (MLS[2] e MLS[4]) mostraram maior velocidade de polimerização. As quatro polimerizações atingiram valores de conversão superiores a 90%. Além disso, de um modo geral, as massas molares ($M_{n\text{GPC}}$) dos copolímeros destas quatro sínteses aumentaram linearmente em função da conversão do monômero, e, seus valores de $\mathcal{D}$ permaneceram praticamente constantes e inferiores a 1,5 ao longo de todo o tempo de reação.

As Figuras 4.13 (a) e (b) apresentam os cromatogramas de GPC dos macroagentes RAFT e dos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, obtidos nas reações MLS[1] e MLS[2], MLS[3] e MLS[4], após purificação em éter etílico. A Tabela 4.9 apresenta os valores das massas molares determinados para estes copolímeros.

Figuras 4.13 (a) e (b) - Cromatogramas de GPC dos macroagentes RAFTs, PHBHV(oEX)₂, e dos copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, obtidos nas reações MLS[1], MLS[2], MLS[3] e MLS[4].

Fonte: autoria própria.

Tabela 4.9 - Caracterização dos copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm

Reação	[NIPAAm] ₀ : [PHBHV(oEX) ₂] ₀	Conv. ^c (%)	Mn _{téo.} ^d (g.mol ⁻¹)	Mn _{RMN} ^e (g.mol ⁻¹)	Mn _{GPC} ^f (g.mol ⁻¹)	Đ ^f
MLS[1] ^a	62,5	94,7	13195	12956	10023	1,39
MLS[2] ^a	125	94,6	19880	20195	13671	1,50
MLS[3] ^b	62,5	92,3	16539	16656	12126	1,40
MLS[4] ^b	125	97,9	23860	23967	16713	1,43

^a Mn_{RMN} PHBHV(oEX)₂[1] = 6496 g.mol⁻¹; ^b Mn_{RMN} PHBHV(oEX)₂[1] = 10010 g.mol⁻¹; ^c Determinada por RMN ¹H.
^d Mn_{téo.} = ([NIPAAm]₀/[macroRAFT]₀) MM_{NIPAAm} · conv + Mn_{RMN} PHBHV(oEX)₂; ^e Determinada a partir dos espectros de RMN ¹H dos copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metino do bloco de PHBHV, em 5,15-5,32 ppm (1H), com a área do pico referente aos prótons do grupo metino do bloco de PNIPAAm, em 3,85-4,15 ppm (1H) (Figura 4.15); ^f Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Para facilitar o entendimento do leitor, os copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, obtidos a partir das reações, MLS[1], MLS[2], MLS[3] e MLS[4], serão denominados com os valores das massas molares (determinados por RMN) de seus blocos de PHBHV e PNIPAAm subscritos após a sigla que representa estes respectivos blocos poliméricos, assim como apresentado na Tabela 4.10.

Tabela 4.10 – Representação dos copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, com os valores das massas molares de seus blocos de PHBHV e de PNIPAAm

Reação	Copolímero em bloco
MLS[1]	PNIPAAm ₃₂₃₀ - <i>b</i> -PHBHV ₆₀₈₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₃₂₃₀
MLS[2]	PNIPAAm ₆₈₅₀ - <i>b</i> -PHBHV ₆₀₈₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₆₈₅₀
MLS[3]	PNIPAAm ₃₃₂₃ - <i>b</i> -PHBHV ₉₅₉₅ - <i>b</i> -PNIPAAm ₃₃₂₃
MLS[4]	PNIPAAm ₆₉₇₉ - <i>b</i> -PHBHV ₉₅₉₅ - <i>b</i> -PNIPAAm ₆₉₇₉

Fonte: autoria própria.

De modo geral, pode-se observar que os produtos dessas polimerizações apresentaram distribuições de massa molar monomodais e dispersidade ($\bar{D}$) razoavelmente baixos, além de terem apresentado massas molares (M_n RMN e M_n GPC) significativamente maiores as de seus respectivos macro-CTAs. Portanto, esses resultados comprovam a extensão das macrocadeias de PHBHV, e a consequente formação dos pretendidos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm. Além disso, esses resultados também indicam a ausência de PHBHV(oEX)₂ residual junto aos copolímeros em blocos.

Com o objetivo de comprovar a estrutura química dos copolímeros em blocos os mesmos foram analisados por FTIR e RMN ¹H. As Figuras 4.14 e 4.15 apresentam, respectivamente, os espectros de FTIR e de RMN ¹H dos macroagentes RAFT, PHBHV(oEX)₂, e dos produtos das reações, PNIPAAm₃₂₃₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₃₂₃₀, PNIPAAm₆₈₅₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₆₈₅₀, PNIPAAm₃₃₂₃-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₃₃₂₃ e PNIPAAm₆₉₇₉-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₆₉₇₉.

Figura 4.14 – Espectros de FTIR dos macroagentes RAFT, PHBHV(oEX)₂[1] e PHBHV(oEX)₂[2], e dos copolímeros em blocos, PNIPAAm₃₂₃₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₃₂₃₀, PNIPAAm₆₈₅₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₆₈₅₀, PNIPAAm₃₃₂₃-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₃₃₂₃ e PNIPAAm₆₉₇₉-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₆₉₇₉.

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, os espectros de FTIR dos copolímeros em blocos exibiram as bandas de deformação características do PHBHV, tais como a de deformação axial de carbonila (C=O) em 1725 cm⁻¹, de C-O de éster em 1275 cm⁻¹ e de C-C em 976 cm⁻¹. Estes espectros também apresentaram as bandas de deformação angular simétrica no plano dos grupos metila (-CH₃) em 1380 cm⁻¹ e a banda típica da conformação helicoidal das cadeias em 1227 cm⁻¹. As bandas presentes no intervalo compreendido entre 2870 e 3100 cm⁻¹ correspondem às deformações axiais de C-H de grupamentos metila e metileno. As bandas em 1133 e 1183 cm⁻¹ foram atribuídas, respectivamente, aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo -C-O-C- (BLOEMBERGEN et al., 1986; LAMBEEK; VORENKAMP; SCHOUTEN, 1995). Ademais, bandas de absorção de C=O de

amidas em 1643 cm^{-1} , de vibração de estiramento de NH em $3750\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ e de vibração de deformação de N-H de amidas em 1541 cm^{-1} também estão presentes nestes espectros e são provenientes da PNIPAAm.

A partir dos espectros de RMN ^1H dos produtos das reações (Figuras 4.15 (a) e (b)), é possível observar todos os deslocamentos característicos do PHBHV e da PNIPAAm. Os deslocamentos químicos que caracterizam o PHBHV: δ (ppm) = 5,15-5,32 (1H, -CH- do HB e HV, **a** e **d** respectivamente), 2,40-2,67 (2H, $-\text{CH}_2-$ do HB e HV, **c** e **g** respectivamente), 1,5-1,7 (2H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ do HV, **e**), 1,20-1,35 (3H, $-\text{CHCH}_3$ do HB, **b**) e 0,79-0,95 (3H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ do HV, **f**). Já os deslocamentos da PNIPAAm estão presentes em 1,13 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **p**), 1,75-2,3 ($-\text{CH}-$, **m**), 2,23 ($-\text{CH}_2-$, **l**), 3,85-4,15 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **o**) e 6,0 – 6,8 ppm ($-\text{NH}-$, **n**).

Figura 4.15 (a) – Espectros de RMN ^1H do PHBHV(oEX) $_2$ [1] e dos copolímeros em blocos, PNIPAAm $_{3230}$ -*b*-PHBHV $_{6081}$ -*b*-PNIPAAm $_{3230}$ e PNIPAAm $_{6850}$ -*b*-PHBHV $_{6081}$ -*b*-PNIPAAm $_{6850}$.

Fonte: autoria própria.

Figura 4.15 (b) – Espectros de RMN ^1H do PHBHV(oEX) $_2$ [2] e dos copolímeros em blocos, PNIPAAm $_{3323}$ -*b*-PHBHV $_{9595}$ -*b*-PNIPAAm $_{3323}$ e PNIPAAm $_{6979}$ -*b*-PHBHV $_{9595}$ -*b*-PNIPAAm $_{6979}$.

Fonte: autoria própria.

Os macroagentes RAFT e os seus correspondentes copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, também foram caracterizados por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os termogramas obtidos nestas análises estão apresentados na Figura 4.16. A Tabela 4.11 resume os resultados obtidos na caracterização desses materiais via a técnica de DSC.

Figura 4.16 – Termogramas de DSC **(a)** do macroagente RAFT, PHBHV(oEX)₂[1], e dos copolímeros em bloco, PNIPAAm₃₂₃₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₃₂₃₀ e PNIPAAm₆₈₅₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₆₈₅₀, **(b)** do macroagente RAFT, PHBHV(oEX)₂[2], e dos copolímeros em bloco, PNIPAAm₃₃₂₃-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₃₃₂₃ e PNIPAAm₆₉₇₉-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₆₉₇₉

Fonte: autoria própria.

Tabela 4.11 – Caracterização térmica por DSC dos macroagentes RAFT, PHBHV(oEX)₂, e dos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm

Material	T _{g1} (°C)	T _{g2} (°C)	T _{m1} (°C)	T _{m2} (°C)	ΔH _{m1} (J/g)	ΔH _{m2} (J/g)	X _c ^a (%)
PHBHV(oEX) ₂ [1]	2,5	-	138,7	150,0	28,3	39,8	36,5 ^b
PNIPAAm ₃₂₃₀ - <i>b</i> -PHBHV ₆₀₈₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₃₂₃₀	4,06	104,2	nd	nd	nd	nd	nd
PNIPAAm ₆₈₅₀ - <i>b</i> -PHBHV ₆₀₈₁ - <i>b</i> -PNIPAAm ₆₈₅₀	4,80	116,1	nd	nd	nd	nd	nd
PHBHV(oEX) ₂ [2]	3,3	-	144,1	155,5	29,5	48,7	44,7 ^b
PNIPAAm ₃₃₂₃ - <i>b</i> -PHBHV ₉₅₉₅ - <i>b</i> -PNIPAAm ₃₃₂₃	5,2	nd	nd	154,8	nd	51,1	46,8 ^c
PNIPAAm ₆₉₇₉ - <i>b</i> -PHBHV ₉₅₉₅ - <i>b</i> -PNIPAAm ₆₉₇₉	3,7	116,6	nd	nd	nd	nd	nd

* nd = não determinado; ^a $X_c(\%) = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \cdot 100$; ΔH_m^0 = entalpia de fusão do PHBHV 100% cristalino = 109 J.g⁻¹ (DAGNON et al. 2009). ^b Calculado a partir da T_{m2}. ^c Calculado a partir da sobreposição de T_{m2} com T_{m1}.

Fonte: autoria própria.

Analisando os termogramas dos macroagentes RAFT, PHBHV(oEX)₂, foi possível notar que ambos os materiais exibiram fenômenos endotérmicos com transição de segunda ordem, referentes a transição vítrea (T_g). Os valores de T_g foram estimados em 2,5 °C para o PHBHV(oEX)₂ de menor massa molar, e em 3,3 °C para o PHBHV(oEX)₂ de maior massa molar. Além disso, dois picos referentes a eventos de primeira ordem, endotérmicos, referentes à fusão dos materiais (T_{m1} e T_{m2}), foram observados. Esses dois picos de fusão podem ser atribuídos ao processo de fusão-recristalização-fusão durante o aquecimento subsequente do polímero (LIU et al., 2009). O segundo ponto de fusão, o de maior temperatura, (T_{m2}) é o utilizado como o ponto de fusão do PHBHV. Comparando-se os valores de T_{m2} e do grau de cristalinidade (X_c) de ambos os macroagentes, o PHBHV(oEX)₂[2] foi o que exibiu maiores T_{m2} e X_c, 155,5 °C e 44,7%, respectivamente. Já, a T_{m2} e o X_c do PHBHV(oEX)₂[1] foram de 150,0 °C e 36,5 %, respectivamente.

De um modo geral, analisando os termogramas dos quatro copolímeros em blocos, foi possível observar um pequeno aumento de T_{g1} para esses materiais em comparação aos seus respectivos macroagentes RAFT. Os copolímeros, PNIPAAm₃₂₃₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₃₂₃₀, PNIPAAm₆₈₅₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-

PNIPAAm₆₈₅₀ e PNIPAAm₆₉₇₉-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₆₉₇₉, apresentaram uma segunda transição vítrea (T_{g2}) em 104,2, 116,1 e 116,6 °C, respectivamente. A presença desses dois valores de temperatura de transição vítrea para os copolímeros em blocos, indica que os segmentos de PNIPAAm são parcialmente miscíveis com os segmentos amorfos de PHBHV em fase sólida, sendo que a T_{g1} está relacionada com a região amorfa do PHBHV, e a T_{g2} está associada aos segmentos de PNIPAAm.

Quanto à fusão cristalina (T_{m2}) dos copolímeros em blocos, apenas o copolímero composto, concomitantemente, pelo bloco de PHBHV de maior massa molar e pelo bloco de PNIPAAm de menor comprimento (PNIPAAm₃₃₂₃-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₃₃₂₃) exibiu este evento em seu termograma. Os segmentos de PNIPAAm ligados covalentemente as duas extremidades da cadeia do PHBHV restringiram consideravelmente a cristalização do mesmo levando a uma redução na perfeição de seus cristais. No entanto, esta modificação da rede cristalina do PHBHV deve ter sido menos pronunciada para o copolímero (PNIPAAm₃₃₂₃-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₃₃₂₃).

Por fim, a cristalinidade dos macroagentes RAFT, PHBHV(oEX)₂, e dos copolímeros em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, foi avaliada de modo qualitativo pela técnica de difração de raios X (DRX) (Figura 4.17)

Figura 4.17 - Difratogramas de raios X **(a)** dos macroagente RAFT, PHBHV(oEX)₂[1] e PHBHV(oEX)₂[2], **(b)** do macroagente RAFT, PHBHV(oEX)₂[1], e dos copolímeros em bloco, PNIPAAm₃₂₃₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₃₂₃₀ e PNIPAAm₆₈₅₀-*b*-PHBHV₆₀₈₁-*b*-PNIPAAm₆₈₅₀; e **(c)** do macroagente RAFT, PHBHV(oEX)₂[2], e dos copolímeros em blocos, PNIPAAm₃₃₂₃-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₃₃₂₃ e PNIPAAm₆₉₇₉-*b*-PHBHV₉₅₉₅-*b*-PNIPAAm₆₉₇₉

Fonte: autoria própria.

Nos difratogramas de raios X dos agentes de controle, PHBHV(oEX)₂, e dos copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, foi possível identificar,

picos em $2\theta = 12^\circ$ (020), 17° (110), 22° (101) e 25° (121), os quais são característicos da estrutura cristalina do PHBHV, cuja célula unitária é classificada como ortorrômbica (GALEGO et al., 2000; MONTORO, 2005).

Comparando-se os difratogramas dos dois macroagentes RAFT, foi possível observar que os picos característicos de estrutura cristalina do PHBHV apresentam maior intensidade para o PHBHV(oEX)₂[2], indicando que esse polímero apresenta maior grau de cristalinidade que o PHBHV(oEX)₂[1] devido a sua maior massa molar.

Comparando-se os difratogramas do PHBHV(oEX)₂[1] e do PHBHV(oEX)₂ [2] com os difratogramas de seus respectivos copolímeros em bloco, observa-se que a intensidade dos picos localizados em 12° (020), 17° (110), 22° (101) e 25° (121) foram inversamente proporcionais ao tamanho do bloco de PNIPAAm ligado quimicamente em ambas as extremidades do bloco de PHBHV. Logo, este resultado sugere que para os copolímeros em blocos de mesmo tamanho de bloco de PHBHV, quanto maior o tamanho do bloco de PNIPAAm, menos cristalino é o material.

Esses resultados obtidos para os macroagentes RAFT, PHBHV(oEX)₂, e os para copolímeros em blocos, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, pela técnica de análise de difração de raios X corroboram os resultados obtidos por DSC para esses materiais.

4.4 CONCLUSÕES

Neste estudo referente à síntese de copolímeros em bloco, poli(*N*-isopropilacrilamida)-*b*-poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato)-*b*-poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm), via polimerização RAFT/MADIX, mediada pelo macroagente de transferência de cadeia do tipo xantato, poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato)-*o*-etil-xantato (PHBHV(oEX)₂), as análises de GPC, de RMN ¹H e de UV/vis confirmaram de modo satisfatório a obtenção deste macroagente.

Quanto as reações de extensão de cadeia do PHBHV via polimerização RAFT/MADIX da NIPAAm, as análises de GPC comprovaram a eficiência do PHBHV(oEX)₂ no controle da polimerização deste monômero, e, a consequente

formação do copolímero em bloco, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, uma vez que os produtos destas sínteses apresentaram baixos valores de dispersidade e massas molares significativamente maiores as de seus respectivos macroagentes RAFT. Além disso, a estrutura química destes copolímeros foi comprovada pelas técnicas de FTIR e de RMN.

As análises de DSC mostraram que estes copolímeros, PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, possuem T_m e grau de cristalinidade inferiores a de seus macro-CTAs, PHBHV(oEX)₂. Sendo que, quanto maior o tamanho do bloco de polímero amorfo (PNIPAAm) presente na composição do copolímero em bloco, menos cristalino é o material.

CAPÍTULO 5

5 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, POLI(N-VINILCAPROLACTAMA)-*b*-POLI(ε-CAPROLACTONA) (PNVCL-*b*-PCL), PELA COMBINAÇÃO DAS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO RAFT/MADIX E DE POLIMERIZAÇÃO POR ABERTURA DE ANEL (ROP)

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Materiais

O monômero, ε-caprolactona (ε-CL, 97%, Sigma-Aldrich), e o iniciador, 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (AIBN, 98%, Sigma-Aldrich) foram purificados de acordo com metodologia já descrita no item 3.1.1 do capítulo 3. O monômero, *N*-vinilcaprolactama (NVCL, 99%), foi purificado por destilação a vácuo na presença de hidreto de cálcio (H₂Ca). Os demais compostos: octanoato de estanho (Sn(Oct)₂, 92,5-100%, Synth), 1,3,5-trioxano (≥99%, Sigma-Aldrich), 4-(clorometilbenzil)metanol (CMBM, 99%, Sigma-Aldrich), etil-xantogenato de potássio (KEX, 96%, Sigma-Aldrich), sulfato de magnésio (MgSO₄.XH₂O, 98%, Vetec) e pireno (98%, Sigma-Aldrich) foram utilizados como recebidos.

Os solventes: 1,4-dioxano P.A. (99%, Synth) e tolueno P.A. (99,5%, Synth) foram destilados com sódio metálico, a pressão atmosférica. O etanol P.A. (95%, Synth) foi destilado a pressão atmosférica na presença de hidreto de cálcio (H₂Ca). Os demais solventes, tetrahidrofurano P.A. (99 %, THF, Synth), éter etílico P.A. (98%, Synth), hexano P.A. (98,5%, Synth) e diclorometano P.A. (DCM, 99,5%, Synth) foram usados sem purificação prévia. A água utilizada foi deionizada.

5.1.2 Métodos

Essa etapa do trabalho consistiu na síntese de copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, via polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -CL iniciada por macrocadeias de PNVCL contendo grupo hidroxila em uma de suas extremidades de cadeia (PNVCL-OH). Tendo isso como objetivo, primeiramente, realizou-se a síntese de um agente RAFT do tipo xantato contendo grupo hidroxila, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH), que foi, posteriormente, empregado na polimerização RAFT/MADIX da NVCL para a obtenção das macrocadeias, PNVCL-OH. Em seguida, para extensão do bloco de PCL a partir do bloco de PNVCL, a ϵ -CL foi polimerizada via abertura de anel iniciada pela PNVCL-OH.

5.1.2.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) hidroxilada (PNVCL-OH) via polimerização RAFT/MADIX mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

5.1.2.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

O agente de transferência de cadeia do tipo xantato contendo grupo hidroxila (CTA-OH), 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster, foi sintetizado pela reação de substituição entre o 4-(clorometilbenzil)metanol (CMBM) e o etil- xantogenato de potássio (KEX) (Esquema 5.1).

Esquema 5.1 – Rota sintética utilizada na síntese do 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

Fonte: autoria própria.

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 100 mL, 4,9040 g de 4-(clorometilbenzil)metanol foram adicionados, seguidos por 20 mL de etanol. A solução foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso a temperatura ambiente até total solubilização do 4-(clorometilbenzil)metanol. Em seguida, uma solução constituída de 7,7645 g de KEX em 70 mL de etanol, previamente preparada, foi adicionada gota-a-gota à primeira solução durante 1 hora. Posteriormente, a mistura reacional resultante foi mantida sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso, a temperatura ambiente, por 24 horas. Percorrido este tempo, a mistura reacional foi filtrada para remoção do KCl e concentrada em rotaevaporador. Em seguida, 50 mL de DCM foram adicionados e a solução resultante foi lavada com água (10 x 20 mL). A fase orgânica foi secada em MgSO₄ e, em seguida, o DCM foi evaporado em estufa à vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

5.1.2.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

Homopolímeros de *N*-vinilcaprolactama contendo grupo hidroxila em uma das extremidades da cadeia (PNVCL-OH), foram obtidos via polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de transferência de cadeia hidroxilado (CTA-OH), 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster. A reação foi conduzida em 1,4-dioxano como

solvente, utilizando AIBN como iniciador, na temperatura de 70 °C (Esquema 5.2).

Esquema 5.2 - Polimerização RAFT/MADIX da N-vinilcaprolactama (NVCL) mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioester (CTA-OH)

Fonte: autoria própria.

A Tabela 5.1 apresenta as formulações utilizadas nas reações de polimerização da NVCL na presença do CTA-OH.

Tabela 5.1 - Polimerização RAFT/MADIX da N-vinilcaprolactama (NVCL) mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioester(CTA-OH)

Reação	[NVCL] ₀ : [CTA-OH] ₀ : [AIBN] ₀ (molar)	NVCL (g)	CTA-OH (g)	AIBN (mg)	1,4-dioxano (mL)
NR[1]	150:1:0,1	5	58	3,9	2,5
NR[2]	150:1:0,15	5	58	5,9	2,5
NR[3]	300:1:0,15	5	29	1,95	2,5
NR[4]	150:1:0,15	20	232	15,60	10

Temperatura: 70 °C

Fonte: autoria própria.

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL, o padrão interno (1,3,5-trioxano), o AIBN, o CTA-OH e a NVCL foram pesados. Em seguida, o 1,4-dioxano foi adicionado ao sistema e a mistura obtida foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso a temperatura ambiente por 30 minutos. Decorrido este tempo, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina a 70°C para dar início à polimerização.

Para avaliar a evolução da conversão de monômero e a evolução da massa molecular (M_n) e da dispersidade ($\bar{D}$) dos homopolímeros de NVCL referentes às reações NR[1], NR[2] e NR[3], alíquotas foram coletadas de seus meios reacionais em tempos pré-determinados (1, 2, 4, 6, 8 e 12 horas) e, posteriormente, analisadas por RMN ^1H e GPC.

Por fim, estabelecidas às condições experimentais e visando a obtenção de uma maior quantidade de polímero (PNVCL-OH) para ser, posteriormente, utilizado como macroiniciador na polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona, a reação NR[4] foi conduzida em maior escala, e o produto desta reação foi purificado em éter dietílico gelado e secado em estufa à vácuo a temperatura ambiente por 24 horas. O produto desta reação, já purificado, foi denominado PNVCL-OH[A]

5.1.2.1.3 *Remoção do grupo o-etil xantato dos homopolímeros de NVCL*

O grupo o-etil xantato presente em uma das extremidades da cadeia dos homopolímeros de NVCL foi removido pela técnica de remoção induzida por radicais utilizando o AIBN como fonte de radicais livres. Esta reação foi conduzida com um elevado excesso de AIBN, utilizando tolueno como solvente, na temperatura de 80 °C (Esquema 5.3).

Esquema 5.3 – Reação de remoção de grupo ditioéster da PNVCL induzida por radicais

Fonte: autoria própria.

Em resumo, 6 g (0,94 Mmol) de PNVCL-OH (PNVCL-OH[1A]), 2,9950 g (28,2 Mmol) de AIBN e 60 mL de tolueno foram adicionados em um balão de fundo redondo com capacidade para 150 mL. A mistura foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso a temperatura ambiente por 45 minutos. Em seguida, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina a 80°C. Após 15 horas, parte do tolueno foi removido por evaporação em rotaevaporador, e polímero foi purificado em éter dietílico gelado e secado em estufa à vácuo a temperatura ambiente por 24 horas. O polímero, produto desta reação, foi denominado PNVCL-OH[1B]

5.1.2.2 Polimerização por abertura de anel da ϵ -CL iniciada pela PNVCL-OH

Os copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, foram preparados via

polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -CL, iniciada por homopolímeros hidroxilados de NVCL (PNVCL-OH), utilizando octanoato de estanho como catalisador, tolueno como solvente, a 120 °C (Esquema 5.4). Duas diferentes concentrações molares de ϵ -CL em relação à PNVCL-OH foram utilizadas com o objetivo de se obter copolímeros com o mesmo tamanho de bloco hidrofílico (PNVCL), porém com dois diferentes tamanhos de bloco hidrofóbico (PCL). (Tabela 5.2).

Esquema 5.4 - Polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -CL iniciada por homopolímeros hidroxilados de NVCL (PNVCL-OH)

Fonte: autoria própria.

Tabela 5.2 – Formulação utilizada na polimerização por abertura de anel da ϵ -CL iniciada por homopolímeros hidroxilados de NVCL (PNVCL-OH)

Reação	$[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{PNVCL-OH}]_0$ (molar)	$\epsilon\text{-CL}$ (g)	PNVCL-OH (g)	$\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (mg)	Tolueno (mL)
LTC[1] ^a	31,25	0,8809	1,6	46,89	5,0
LTC[2] ^b	62,50	0,8809	0,8	46,89	3,4

M_n RMN PNVCL-OH = 6480 g.mol⁻¹; razão molar $[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{Sn}(\text{Oct})_2]_0 = 100:1,5$; temperatura de síntese: 120°C; tempo de reação: 4^a ou 8^b horas

Fonte: autoria própria.

Primeiramente, a PNVCL-OH (PNVCL-OH[1B]) foi pesada em um frasco de vidro de 10 mL e mantida sob fluxo de nitrogênio gasoso por 15 horas, a 120 °C, para remoção de traços de água que ainda poderiam estar presentes junto ao polímero. Após o resfriamento do frasco à temperatura ambiente, o catalisador, a ϵ -CL e o tolueno foram, respectivamente, adicionados ao frasco. Em seguida, a mistura resultante foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso a temperatura ambiente por 30 min. Por fim, o frasco foi parcialmente imerso em banho de glicerina a 120 °C. Decorrido o tempo de reação, o copolímero foi purificado em uma mistura de solventes constituída por éter etílico e metanol (éter etílico/metanol = 90% v/v)

5.1.2.3 Obtenção de micelas poliméricas pela micelização dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL

Micelas constituídas por copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, foram preparadas pelo método do deslocamento de solvente (nanoprecipitação) empregando tetrahidrofurano (THF) e água, segundo metodologia adaptada de Wu et al., (2015). 60 mg de copolímero foram dissolvidos em 3 mL de THF. 2,5 mL desta solução foram gotejados em um balão de fundo redondo contendo 10 mL de água deionizada, na temperatura de 20 °C. Em seguida, o THF foi removido em rotaevaporador, e a solução foi transferida para um balão volumétrico de 25 mL. Posteriormente, água foi adicionada ao balão volumétrico até a marca de calibração do mesmo, resultando em uma solução com concentração de 2 mg de polímero por mL de água.

5.2 CARACTERIZAÇÕES

As caracterizações dos materiais apresentados neste capítulo seguiram os mesmos procedimentos que os anteriormente detalhados no Item 3.2 do capítulo 3.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) hidroxilada (PNVCL-OH) via polimerização RAFT/MADIX mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O- etilditioéster (CTA-OH)

5.3.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

O agente de transferência de cadeia do tipo xantato, contendo grupo hidroxila, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH), foi sintetizado via reação de substituição entre o 4-(clorometilbenzil)metanol e o etil xantogenato de potássio. Para comprovar a obtenção do CTA-OH, as Figuras 5.1 (a) e (b) mostram os espectros de RMN ^1H do 4-(clorometilbenzil)metanol e do 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH), respectivamente.

A partir do espectro de RMN do reagente, 4-(clorometilbenzil) metanol, foi possível observar os picos referentes aos prótons dos grupos metilenos adjacentes ao grupo hidroxila (2H, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, **a**) e ao átomo de cloro (2H, $-\text{CH}_2\text{-Cl}$, **d**) em aproximadamente 4,59 e 4,69 ppm, respectivamente. Além destes picos, os picos referentes aos prótons dos grupos metino do anel aromático (1H, $-\text{CH-}$, **b** e **c**) e do grupo hidroxila (1H, $-\text{OH}$, *****) também estão presentes em aproximadamente 7,38 e 1,77 ppm, respectivamente. Esses resultados mostram que este reagente apresenta alto grau de pureza.

Quanto a molécula do 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH), os picos referentes aos prótons dos grupos metino do anel aromático (1H, $-\text{CH-}$, **b** e **c**) foram observados novamente em aproximadamente 7,33 ppm. Somado a isso, o deslocamento dos picos referentes aos prótons dos grupos metilenos (2H, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, **a**) e (2H, $-\text{CH}_2\text{-SC(=S)O-}$, **d**) para 4,66 e 4,36 ppm, respectivamente, e o aparecimento de dois novos picos em 4,66 e 1,42 ppm, referentes aos prótons dos grupos metileno (2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, **e**) e meti ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, **f**), respectivamente, confirmam a obtenção do CTA-OH (BINAULD et al. 2014). Por comparação entre as

áreas dos picos presentes no espectro de RMN ^1H do CTA-OH, levando-se em consideração a proporção dos prótons referentes a cada sinal, pode-se confirmar a eficiência do processo de purificação utilizado após a reação de substituição entre o 4-(clorometilbenzil) metanol e o etil xantogenato de potássio.

Figura 5.1 - Espectro de RMN ^1H do: **(a)** 4-(clorometilbenzil)metanol e **(b)** 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster

Fonte: autoria própria.

5.3.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de transferência de cadeia, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

Nesta etapa, referente à síntese de homopolímeros de *N*-vinilcaprolactama (NVCL) contendo grupo hidroxila terminal (PNVCL-OH) via polimerização RAFT/MADIX da NVCL, mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH), um rápido estudo foi realizado tendo como objetivo avaliar a influência da concentração de iniciador no controle da polimerização deste monômero. Portanto, as reações NR[1] e NR[2], foram conduzidas em 1,4-dioxano como solvente, a 70°C,

empregando-se a mesma proporção molar de monômero ($[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA-N}_3]_0 = 150$), porém com duas diferentes concentrações molares de iniciador: $[\text{AIBN}]_0:[\text{CTA-OH}]_0$ igual a 0,10 e 0,15, respectivamente.

A Tabela 5.3 apresenta os valores de conversão de monômero (Conv.), de $Mn_{\text{teo.}}$, Mn_{GPC} e $\bar{D}$, dos homopolímeros (PNVCL-OH) coletados a partir das polymerizações NR[1], NR[2] e NR[3], em diferentes tempos de síntese.

Tabela 5.3 – Caracterização dos homopolímeros de NVCL coletados em diferentes tempos de reação, das polymerizações NR[1], NR[2] e NR[3], referentes a síntese da PNVCL hidroxilada (PNVCL-OH) via polymerização RAFT/MADIX mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioéster (CTA-OH)

Reação	$[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA-OH}]_0:[\text{AIBN}]_0$ (molar)	t (h)	Conv. ^a (%)	$Mn_{\text{teo.}}^b$ (g.mol ⁻¹)	Mn_{RMN}^c (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}^c$
NR[1]	150:1:0,10	1	2,5	764	882	1,15
		2	6,1	1516	1048	1,29
		4	22,2	4878	1719	1,36
		6	36,5	7854	2275	1,38
		8	42,8	9178	2466	1,42
		12	50,5	10786	2622	1,45
NR[2]	150:1:0,15	1	3,6	994	857	1,15
		2	8,8	2089	1214	1,29
		4	34,5	7445	1873	1,40
		6	48,5	10368	2230	1,45
		8	53,9	11496	2376	1,46
		12	60,6	12895	2510	1,47
NR[3]	300:1:0,15	1	3,4	1662	1217	1,23
		2	8,5	3792	1387	1,27
		4	36,0	15275	3156	1,33
		6	54,1	22833	3664	1,47
		8	59,8	25213	3893	1,55
		12	64,2	27050	4226	1,64

^a Determinada por RMN ¹H; ^b $Mn_{\text{teo.}} = ([\text{NVCL}]/[\text{CTA-OH}]) \cdot \text{conv} \cdot MM_{\text{NVCL}} + MM_{\text{CTA-OH}}$; ^c determinada por HPLC em THF com TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

A Figura 5.2 apresenta o gráfico dos valores de conversão de monômero *versus* tempo de reação, e a Figura 5.3 a evolução da massa molar numérica média

(M_n) e dos valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero, para as polymerizações NR[1] e NR[2].

Figura 5.2 – Efeito da razão molar $[\text{iniciador}]_0:[\text{CTA}]_0$ na evolução da conversão da *N*-vinilcaprolactama (NVCL) *versus* tempo de reação para polymerização RAFT/MADIX da *N*-vinilcaprolactama (NVCL), mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) *O*-etiliditioéster

Fonte: autoria própria.

Figura 5.3 – Efeito da razão molar $[\text{iniciador}]_0:[\text{CTA}]_0$ na evolução da massa molecular ($M_{n\text{GPC}}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero *versus* conversão para polymerização RAFT/MADIX da *N*-vinilcaprolactama (NVCL), mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) *O*-etiliditioéster

Fonte: autoria própria.

A partir da Figura 5.2 é possível observar um período de indução de polimerização de aproximadamente duas horas para as duas sínteses (NR[1] e NR[2]). No entanto, após esse período, ambas as reações procederam lentamente até valores de conversão de 50,5 e 60,6%, respectivamente, após 12 horas de reação. Vale ressaltar ainda que, assim como era esperado, a reação efetuada com maior concentração de iniciador exibiu maior velocidade de polimerização.

A ocorrência de indução é comum em polimerizações RAFT/MADIX e suas possíveis causas são: lenta fragmentação do radical inicial, lenta reiniciação da polimerização pelo radical fragmentado do CTA, formação de radical intermediário estável, preferência do radical expelido em se adicionar novamente ao CTA ao invés de se adicionar ao monômero e/ou presença de impurezas no meio reacional (MORI et al 2006, XIANG et al 2016).

Embora a massa molar (M_n GPC) dos homopolímeros de NVCL tenha aumentando linearmente com a conversão do monômero, os valores de $\bar{D}$ também aumentaram progressivamente, assim como pode ser observado a partir da Figura 5.3. Esses resultados indicam um controle parcial de polimerização RAFT/MADIX da NVCL pelo CTA-OH.

No entanto, comparando-se valores de M_n GPC e $\bar{D}$ dos homopolímeros de NR[1] e NR[2], para valores similares de conversão (Tabela 3.4), pode-se confirmar que a polimerização conduzida com menor concentração de iniciador apresentou melhor controle de polimerização, evidenciado pelo menor valor de $\bar{D}$.

Tabela 3.4 – Resultados de GPC (M_n e $\bar{D}$) para os produtos das reações NR[1] e NR[2], nas conversões de 37,9% e 34,5%.

Reação	t (h)	Conv. (%)	M_n GPC (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$
NR[1]	4	37,9	2275	1,38
NR[2]	6	34,5	1873	1,40

Fonte: autoria própria.

Tendo como objetivo avaliar o efeito da concentração de monômero na polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo CTA-OH, uma terceira reação (NR[3]) foi efetuada com maior proporção molar de monômero ($[NVCL]_0:[CTA-$

$\text{OH}]_0=300)$ e proporção molar de iniciador igual a 0,10 ($[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA}]_0:[\text{AIBN}]_0 = 300:1:0,10$).

Para avaliar o efeito da concentração de monômero na polimerização RAFT/MADIX da NVCL, mediada pelo CTA-OH, as Figuras 5.4 e 5.5 apresentam os gráficos dos valores de conversão de monômero *versus* tempo de reação e da evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\bar{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero, respectivamente, para as polimerizações NR[1] e NR[3].

Figura 5.4 – Efeito da razão molar $[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA}]_0$ na evolução da conversão da *N*-vinilcaprolactama (NVCL) *versus* tempo de reação para polimerização RAFT/MADIX da *N*-vinilcaprolactama (NVCL), mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) *O*-etiliditioéster

Fonte: autoria própria.

Figura 5.5 – Efeito da razão molar $[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA}]_0$ na evolução da massa molecular ($M_{n\text{GPC}}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero *versus* conversão para polimerização RAFT/MADIX da *N*-vinilcaprolactama (NVCL), mediada pelo CTA, 4-((hidroxibenzil)metil) *O*-etiltdioéster

Fonte: autoria própria.

Um significativo aumento na velocidade de polimerização e nos valores de massa molar foi observado quando a concentração de monômero foi aumentada de 150 para 300. Estes resultados já eram esperados para este estudo, uma vez que para a mesma quantidade de CTA e iniciador, dobrou-se a concentração de monômero. Logo, há uma maior probabilidade de unidades monoméricas em serem adicionadas pelas cadeias em crescimento.

Vale mencionar que para esta reação, também foi observado um período de indução de aproximadamente 2 horas e que, embora a massa molar ($M_{n\text{GPC}}$) dos homopolímeros tenha aumentando linearmente com a conversão do monômero, os valores de $\mathcal{D}$ também aumentaram progressivamente.

Por fim, optou-se por sintetizar o homopolímero hidroxilado de NVCL em maior escala utilizando a razão molar, $[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA-N}_3]_0:[\text{AIBN}]_0$ igual a 150:1:0,1. Esta síntese foi denominada NR[4], e o produto desta reação, após ser purificado, foi detalhadamente caracterizado por GPC, FTIR, RMN ^1H , DSC e DRX, para seu posterior uso na polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona.

A Tabela 5.5, apresenta os valores de conversão da NVCL (Conv.), e as massas molares (M_n) e os valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) do polímero obtido a partir do produto da reação NR[4], PNVCL-OH[1A]. O cromatograma de GPC deste material

será apresentado mais a frente nesta tese.

Tabela 5.5 – Síntese da poli(*N*-vinilcaprolactama) hidroxilada (PNVCL-OH) via polimerização RAFT/MADIX da *N*-vinilcaprolactama (NVCL)

Reação	Conv. ^b (%)	$Mn_{teo.}^c$ (g.mol ⁻¹)	Mn_{RMN}^d (g.mol ⁻¹)	Mn_{GPC}^e (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}^e$
NR[4] ^a	34,0	7342	6379	3903	1,44

^a Razão molar [NVCL]₀: [CTA-OH]₀: [AIBN]₀ = 150:1:0,1; ^b determinada por RMN; ^c $Mn_{teo.} = ([NVCL]_0/[CTA]_0 \cdot MM_{NVCL} \cdot Conv) + MM_{CTA-OH}$; ^d determinada pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metino da PNVCL, em 4,30 ppm (1H), e a área dos picos referente aos prótons dos grupos metino do anel aromático, presente na extremidade da cadeia, em 7,2 ppm (4H) (Figura 5.7); ^e determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

A partir dos resultados resumidos na Tabela 5.5 foi possível constatar que, para as formulações e condições experimentais utilizados, homopolímeros com baixa polidispersidade foram obtidos, assim como pretendido.

Mesmo que este homopolímero tenha apresentado valores similares de $Mn_{teo.}$ e Mn_{RMN} , houve uma significativa discrepância entre estes e a massa molar obtida pela técnica de GPC (Mn_{GPC}). A causa desta discrepância reside na determinação da massa molar do polímero via técnica de GPC empregando padrões de calibração. A estrutura química do padrão de calibração utilizado é diferente da estrutura da PNVCL, consequentemente, a solubilidade dos padrões no eluente de análise é diferente da solubilidade da PNVCL neste mesmo solvente. Logo, esta diferença de solubilidade entre o padrão de calibração e a PNVCL gera um erro na determinação das massas molares da PNVCL via técnica de GPC.

Para confirmar a estrutura química da PNVCL-OH, o produto da polimerização NR[4], PNVCL-OH[1A], foi caracterizado por FTIR (Figura 5.6) e RMN ¹H (Figura 5.7).

Figura 5.6 – Espectro de FTIR do produto da reação NR[4], PNVCL-OH[1A]

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de FTIR da PNVCL-OH[1A], foram observadas bandas em 1631 cm^{-1} , referente à deformação axial da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do anel caprolactama; em 2930 cm^{-1} e 2858 cm^{-1} , referentes ao estiramento de C-H ; em 1442 cm^{-1} , referente à deformação angular de $-\text{CH}_2-$ e em 1480 cm^{-1} , referente à deformação axial de C-N . Ademais, a banda de O-H presente em aproximadamente 3500 cm^{-1} pode ser proveniente do grupo de saída do CTA-OH, presente na extremidade da cadeia de PNVCL, bem como de umidade absorvida pelo polímero durante a análise, uma vez que a PNVCL absorve facilmente a água presente no ar atmosférico (KOZANOGLU; OZDEMIR; USANMAZ, 2011).

O espectro de RMN ^1H do produto, PNVCL-OH[1A], mostrou os picos típicos da PNVCL em δ (ppm) = 4,30 (1H, $-\text{NCH}-$ da posição α , **c**), 3,05 (2H, $-\text{NCH}_2-$, **d**), 2,25 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, **h**) e 1,0–2,0 (6H, $-\text{CH}_2-$, **e**, **f**, e **g** do anel caprolactama, e 2H, $-\text{CH}_2-$ da cadeia carbônica principal, **i**). O pico localizado em aproximadamente 7,2 ppm (4H, $=\text{CH}-$ do anel aromático, **k**) é referente aos prótons dos grupos metino do anel aromático do agente de transferência de cadeia. Os picos localizados em aproximadamente 4,4 ppm (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, **l**) e 4,6 ppm (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, **b**) são referentes aos prótons do grupo metileno advindos do CTA-OH. Os demais prótons, **a** (3H, $-\text{CH}_3$) e **j** (2H, $-\text{CH}_2$), provenientes do CTA-OH, apresentaram sinais sobrepostos pelos da PNVCL.

Figura 5.7 - Espectro de RMN ^1H do produto da reação NR[4], PNVCL-OH[1A]

Fonte: autoria própria.

5.3.1.3 Remoção do grupo o-etil xantato dos homopolímeros de NVCL

Visando a utilização do homopolímero de NVCL hidroxilado, como macroiniciador, na polimerização por abertura de anel da ϵ -CL, catalisada pelo $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, empregando alta temperatura ($T = 120\text{ }^\circ\text{C}$), optou-se pela remoção do grupo o-etil xantato presente na extremidade deste polímero. Este grupo, altamente reativo, possui baixa estabilidade térmica, logo, sua remoção foi realizada com o objetivo de reduzir a probabilidade de formação de produtos secundários durante a polimerização por abertura de anel da ϵ -CL.

Para avaliar a substituição do grupo o-etil xantato da PNVCL-OH, pelo grupo isobutironitrila, o produto da reação da PNVCL-OH com um excesso de AIBN (PNVCL-OH[1B]), já purificado em éter dietílico, foi analisado por FTIR, RMN ^1H e UV/vis. Para efeito de comparação, as Figuras 5.8, 5.9 e 5.10 apresentam, respectivamente, os espectros de FTIR, de RMN ^1H e de UV/vis da PNVCL-OH antes (PNVCL-OH[1A]) e após (PNVCL-OH[1B]) reação com excesso de AIBN.

Figura 5.8 - Espectros de FTIR do homopolímero hidroxilado de NVCL (PNVCL-OH) antes (PNVCL-OH[1A]) e após (PNVCL-OH[1B]) reação com AIBN

Fonte: autoria própria.

Assim como foi observado anteriormente no espectro de FTIR da PNVCL-OH[1A], o espectro da PNVCL-OH[1B] também mostrou as bandas características da PNVCL. Entretanto, diferentemente da PNVCL-OH[1A], a PNVCL-OH[1B] apresentou em seu espectro uma banda de pequena intensidade em aproximadamente 2098 nm, a qual deve ser referente a deformação axial de $C\equiv N$ do grupo isobutironitrila.

Figura 5.9 - Espectros de RMN ^1H do homopolímero hidroxilado de NVCL (PNVCL-OH) antes (PNVCL-OH[1A]) e após (PNVCL-OH[1B]) reação com AIBN

Fonte: autoria própria.

O espectro de RMN ^1H do produto, PNVCL-OH[1B], mostrou todos os deslocamentos químicos característicos da PNVCL. Além disso, comparando-se o espectro da PNVCL-OH[1B] com o espectro da PNVCL-OH[1A], foi possível observar uma redução significativa na intensidade do pico característico dos prótons de metileno do grupo *o*-etil xantato (**b**, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 4,6 ppm), indicando a remoção deste grupo funcional. No entanto, não foi possível localizar no espectro da PNVCL-OH[1B] o deslocamento químico característico dos prótons de metil (**a'** e **b'**, 3H, $-\text{CH}_3$) do grupo isobutironitrila, uma vez que este pico está sobreposto pelos picos **e**, **f**, **g** e **i**.

Figura 5.10 - Espectros de UV/vis do homopolímero hidroxilado de NVCL (PNVCL-OH) antes (PNVCL-OH[1A]) e após (PNVCL-OH[1B]) reação com AIBN

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de UV/vis da PNVCL-OH[1A] e da PNVCL-OH[1B] foi possível observar uma significativa redução na intensidade da banda de absorção característica do grupo C=S, compreendida no intervalo de 265 a 310 nm, para a PNVCL-OH[1B], em comparação a PNVCL-OH[1A]. Logo, esse resultado indica uma alta eficiência na metodologia utilizada para a remoção do grupo *o*-etil xantato presente na extremidade das cadeias de PNVCL. No entanto, a banda de baixa intensidade observada no espectro do PNVCL-OH[1B], indica que a remoção do grupo *o*-etil xantato não foi completa.

A Figura 5.11 apresenta o cromatograma de GPC obtido para o polímero, PNVCL-OH[1B]. Os valores de massa molar (M_n) e de dispersidade ($\mathcal{D}$) obtidos para este material são apresentados na Tabela 5.6. Para efeito de comparação, também são apresentados o cromatograma de GPC e os valores de massa molar (M_n) e de dispersidade ($\mathcal{D}$) obtidos para a PNVCL-OH[1A].

Figura 5.11 - Cromatogramas de GPC do homopolímero hidroxilado de NVCL (PNVCL-OH) antes (PNVCL-OH[1A]) e após (PNVCL-OH[1B]) reação com AIBN

Fonte: autoria própria.

Tabela 5.6– Remoção/modificação do grupo *o*-etil xantato do homopolímero hidroxilado de NVCL (PNVCL-OH) via técnica de remoção induzida por radicais

Reação	M_n RMN ^a (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^b (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^b
PNVCL-OH[1A]	6379	3903	1,44
PNVCL-OH[1B]	6480	4177	1,43

^a Determinada pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metino da PNVCL, em 4,30 ppm (1H), e a área dos picos referente aos prótons dos grupos metino do anel aromático, presente na extremidade da cadeia, em 7,2 ppm (4H). ^b Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

Segundo Chong et al. (2007), durante o processo de remoção de grupo ditioéster pela técnica de remoção induzida por radicais, reações de terminação por combinação entre os radicais poliméricos podem ocorrer, as quais se manifestam com a formação de um polímero de maior massa molar e/ou de maior dispersidade em comparação ao polímero de partida. No entanto, a partir dos cromatogramas de GPC apresentados na Figura 5.11, e dos valores de M_n e $\bar{D}$ mostrados na Tabela 5.6, nota-se que ambos os homopolímeros, PNVCL-OH[1A] e PNVCL-OH[1B], apresentaram distribuições de massa molar monomodais, além de seus valores de M_n GPC e $\bar{D}$ terem sido muito semelhantes. Logo, estes resultados indicam que não

houve a ocorrência deste tipo de reação secundária durante a reação de remoção do grupo *o*-etil xantato presente na extremidade das cadeias de PNVCL.

5.3.2 Polimerização por abertura de anel da ϵ -CL iniciada pela PNVCL-OH

Os homopolímeros de NVCL, contendo grupo hidroxila (PNVCL-OH), foram empregados como macroiniciadores na polimerização por abertura de anel da ϵ -CL visando à síntese de copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL. Duas diferentes concentrações molares de ϵ -CL em relação à PNVCL-OH ($[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{PNVCL-OH}]_0$ igua a 31,25 e 62,50) foram utilizadas com o objetivo de se obter copolímeros com o mesmo tamanho de bloco hidrofílico (PNVCL), porém com dois diferentes tamanhos de bloco hidrofóbico (PCL).

Os cromatogramas de GPC dos materiais obtidos a partir de PNVCL-OH[1B] (PNVCL-OH), de LTC[1] (PNVCL-*b*-PCL[1]) e de LTC[2] (PNVCL-*b*-PCL[2]) são apresentados na Figura 5.12. A Tabela 5.7, apresenta os valores de conversão da ϵ -CL, e as massas molares (M_n) e os índices de dispersidade ($\mathcal{D}$) dos copolímeros obtidos a partir de LTC[1] e LTC[2].

De modo geral, pode-se observar que os produtos das reações LTC[1] e LTC[2], além de terem apresentado distribuições de massa molar monomodais, apresentaram baixos valores de dispersidade e massas molares ($M_{n \text{ RMN}}$ e $M_{n \text{ GPC}}$) significativamente maiores que a da PNVCL-OH. Logo, esses resultados sugerem a extensão das cadeias de PNVCL, com a consequente formação dos blocos de PCL. Além disso, vale notar que o copolímero em bloco, produto da reação LTC[2], apresentou maior massa molar, quando comparado com o copolímero obtido na reação LTC[1]. Esse resultado era esperado e é consequência do maior tamanho do bloco da PCL neste copolímero em bloco, uma vez que nesta reação (LTC[2]), foi utilizada uma maior concentração molar de ϵ -CL, em reação à concentração de PNVCL-OH.

Figura 5.12 - Cromatogramas de GPC dos materiais obtidos a partir de PNVCL-OH[1B] (PNVCL-OH), de LTC[1] (PNVCL-*b*-PCL[1]) e de LTC[2] (PNVCL-*b*-PCL[2])

Fonte: autoria própria.

Tabela 5.7 – Polimerização por abertura de anel da ϵ -CL iniciada pela PNVCL-OH

Reação	$[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{PNVCL-OH}]_0$	Conv. ^a (%)	$Mn_{\text{teo.}}^b$ (g.mol ⁻¹)	Mn_{RMN}^c (g.mol ⁻¹)	Mn_{GPC}^d (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}^d$
LTC[1]	31,25	92,4	10638	9629	6517	1,48
LTC[2]	62,50	97,6	14306	12719	9007	1,57

^a Determinada por RMN ¹H. ^b $Mn_{\text{teo}} = ([\epsilon\text{-CL}]_0/[\text{PNVCL-OH}]_0 \cdot \text{Conv.} \cdot MM_{\epsilon\text{-CL}}) + Mn_{\text{teo. PNVCL-OH[1A]}}$, sendo $a Mn_{\text{teo. PNVCL-OH[1A]}} = 7342 \text{ g.mol}^{-1}$. ^c $Mn_{\text{RMN}} = Mn_{\text{RMN (bloco PNVCL)}} + Mn_{\text{RMN (bloco PCL)}}$, sendo que $Mn_{\text{RMN (bloco PNVCL-OH[1B])}} = 6480 \text{ g.mol}^{-1}$ e a $Mn_{\text{RMN (bloco PCL)}}$ foi determinada pela comparação entre a áreas dos picos referentes aos prótons dos grupos metilenos (2H) em 3,64 ppm e em 4,05 ppm do segmento PCL. ^d Determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

Para comprovar a estrutura química dos copolímeros obtidos após a polimerização por abertura de anel da ϵ -CL iniciada pelas macrocadeias, PNVCL-OH, as Figuras 5.13 e 5.14 mostram, respectivamente, os espectros de FTIR e de RMN ¹H da PNVCL-OH e dos produtos das reações LTC[1] e LTC[2].

Figura 5.13 – Espectros de FTIR da PNVCL-OH (PNVCL-OH[1B]) e dos copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações LTC[1] e LTC[2]

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, os espectros de FTIR dos produtos das reações, LTC[1] e LTC[2], em comparação ao espectro da PNVCL-OH, além das bandas de deformação características da PNVCL, mostram a banda de absorção de C=O de ésteres alifáticos em 1725 ppm, sugerindo a formação do bloco de PCL.

Figura 5.14 – Espectros de RMN¹H da (a) PNVCL-OH (PNVCL-OH[1B]) e dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações (b) LTC[1] e (c) LTC[2]

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de RMN ¹H dos produtos das reações LTC[1] e LTC[2] (Figura 5.14 (b) e (c)), é possível observar todos os picos característicos da PNVCL e da PCL. Os deslocamentos referentes à PNVCL foram apresentados logo a cima neste capítulo. Os picos característicos da PCL presentes nestes espectros são, δ (ppm): 4,05 (2H, $-\underline{\text{CH}_2}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, **p**), 3,64 (2H, $-\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$, **p'**), 2,30 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}\underline{\text{CH}_2}-$, **m**), 1,64 e 1,37 (2H, $-\text{CH}_2-$ da cadeia carbônica alifática, **n** e **o**, respectivamente).

Além disso, comparando o espectro da PNVCL-OH (Figura 5.14 (a)) com os dos produtos das reações LTC[1] e LTC[2], o deslocamento do pico I de aproximadamente 4,63 ppm (2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$) para 5,05 ppm (2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O-C(=O)-}$) confirma a extensão da cadeia de PNVCL via polimerização por abertura de anel da $\epsilon\text{-CL}$.

As macrocadeias hidroxiladas de NVCL (PNVCL-OH, PNVCL-OH[1B]) e os copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL foram caracterizados por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os termogramas de DSC destes polímeros estão apresentados na Figura 5.15.

Figura 5.15 – Termogramas de DSC das macrocadeias hidroxiladas de NVCL (PNVCL-OH, PNVCL-OH[1B]) e dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações LTC[1] e LTC[2].

Fonte: autoria própria.

Analisando o termograma da PNVCL-OH, não foi possível identificar um ponto de fusão para esse material. No entanto, seu termograma mostrou uma transição vítrea (T_g) em 177,2 °C. A PNVCL é um polímero amorfo (BOYKO, 2004) e sua temperatura de transição vítrea é significativamente influenciada pela presença de moléculas de água junto ao polímero. De acordo com Liu (2014) a água pode atuar como um plastificante; fazendo com que a T_g da PNVCL possa variar de 147 °C,

para o polímero seco, até $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ dependendo do teor de umidade presente na amostra. Valor de T_g semelhante ao que foi encontrado neste presente trabalho foi relatado por Souza (2106), sendo que este autor determinou a T_g da PNVCL em $175,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Já, Zavala-Lagunes et al. (2016) encontraram um valor de T_g igual a $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a PNVCL

Os termogramas de DSC de ambos os copolímeros em blocos, para as condições de análises utilizadas, não mostraram nenhum evento que pudesse ser atribuído à T_g ou à T_m desses copolímeros. Embora não tenha sido possível calcular o grau de cristalinidade dos mesmos a partir da entalpia de fusão, a inexistência de pico endotérmico em seus termogramas sugere que ambos os materiais possuem um baixo grau de cristalinidade, uma vez que o bloco de PNVCL ligado covalentemente ao bloco de PCL deve ter restringido a cristalização da PCL, comprometendo a regularidade de sua estrutura cristalina.

Por fim, a cristalinidade dos homopolímeros de NVCL hidroxilados (PNVCL-OH[1B]) e dos copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, foi avaliada de modo qualitativo pela técnica de difração de raios X (DR-X) (Figura 5.16)

Figura 5.16– Difratogramas de DR-X das macrocadeias hidroxiladas de NVCL (PNVCL-OH, PNVCL-OH[1B]) e dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações LTC[1] e LTC[2].

Fonte: autoria própria.

Assim como esperado, o difratograma de raios X da PNVCL-OH não mostrou nenhum pico característico de estrutura cristalina. No entanto, a partir dos difratogramas dos copolímeros em blocos, foi possível identificar picos em $2\theta = 21,4^\circ$, 22° e 24° provenientes dos planos de reflexão (110), (111) e (200), respectivamente, característicos da estrutura cristalina da PCL (MISHRA et al., 2014). Além disso, comparando-se os difratogramas de ambos os copolímeros, foi possível observar que esses picos, característicos da estrutura cristalina, são de maior intensidade para o copolímero em bloco, PNVCL-*b*-PCL[2], indicando um maior grau de cristalinidade para este material, em decorrência de seu maior tamanho de bloco de PCL.

5.3.3 Formação de micelas poliméricas constituídas por copolímeros em blocos anfifílicos, termossensíveis, poli(N-vinilcaprolactama)-*b*-poli(ϵ -caprolactona) (PNVCL-*b*-PCL)

5.3.3.1 Determinação da concentração micelar crítica (CMC) dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL

A capacidade dos copolímeros em blocos anfifílicos, PNVCL-*b*-PCL, em formar micelas, e a CMC destes materiais quando em água, foram avaliadas pela técnica de fluorescência utilizando pireno como sonda molecular.

A Figura 5.17 ilustra o gráfico da razão das intensidades de fluorescência do pireno nos comprimentos de onda de 337 e 333 nm (I_{337}/I_{333}) pelo logaritmo da concentração (Log C) de copolímero em solução aquosa.

Figura 5.17 - Curvas da razão das intensidades de fluorescência do pireno nos comprimentos de onda de 337 e 333 nm (I_{337}/I_{333}) pelo logaritmo da concentração (Log C) de copolímero em solução aquosa.

Fonte: autoria própria.

Nota-se que para valores de Log C referente a uma determinada concentração, a razão I_{337}/I_{333} é relativamente constante, e para valores de Log C superiores a esta determinada concentração, a razão I_{337}/I_{333} aumenta de modo linear (Figura 5.17). Este aumento da razão I_{337}/I_{333} é decorrente da incorporação do pireno no núcleo das micelas. A CMC do copolímero corresponde à concentração equivalente ao valor do Log C da intersecção das linhas de tendência lineares traçadas para a região de I_{337}/I_{333} relativamente constante e para a região de I_{337}/I_{333} crescente. Fazendo-se uso desta metodologia, os valores de CMC dos copolímeros LCT[1] e LTC[2] foram estimados, respectivamente, em $2,88 \cdot 10^{-3}$ e $1,35 \cdot 10^{-3} \text{ mg.mL}^{-1}$.

A partir desses resultados, foi possível confirmar que o copolímero de maior comprimento de bloco hidrofóbico (LTC[2]), possui menor valor de CMC, ou seja, menor é sua concentração em solução necessária para levar a formação de micela. Este resultado já era esperado, uma vez que quanto maior o bloco hidrofóbico, menor é a solubilidade do copolímero em água e mais intensa são as interações entre os blocos hidrofóbicos, o que favorece a formação de uma estrutura mais estável (micela) com menor concentração de material em água.

Esses resultados estão de acordo com os resultados obtidos por Wu et al. (2013) e Wu et al. (2015). Em ambos os trabalhos os autores estimaram a CMC de

copolímeros em blocos do tipo PNVCL-*b*-PCL compostos por diferentes tamanhos de bloco de PCL. A partir dos quais, os autores observaram que o tamanho do bloco de PCL influencia de modo significativo na CMC dos copolímeros, sendo que, os valores de CMC foram menores para os copolímeros preparados com os maiores tamanhos de bloco de PCL.

5.3.3.2 Determinação da LCST e do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas de PNVCL-*b*-PCL

Micelas poliméricas constituídas pelos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, foram formuladas pelo método de deslocamento de solvente. A termossensibilidade (LCST) destas micelas poliméricas em dispersão aquosa foi avaliada pelas técnicas de UV/vis e de DLS (Figuras 5.18 e Tabela 5.8, respectivamente). Para efeito de comparação, uma solução aquosa de PNVCL-OH (2mg/mL) foi preparada, e também teve sua LCST avaliada por UV/vis.

Figura 5.18 – Leituras da transmitância óptica de soluções aquosas de PNVCL e de dispersões de micelas poliméricas constituídas por copolímeros em blocos, PNCL-*b*-PCL, (LTC[1] e LTC[2]) em função da temperatura

Fonte: autoria própria.

A partir das análises de UV/vis, a LCST das soluções aquosas de PNVCL-OH e das micelas constituídas pelos copolímeros em bloco, LTC[1] e LTC[2], foi estimada em 33,2, 26,7, e 24,9 °C, respectivamente. Como era esperado, os copolímeros apresentaram valores de LCST inferiores à do homopolímero PNVCL. Já, comparando-se os valores de LCST dos copolímeros foi possível confirmar a influência do tamanho do bloco hidrofóbico na LCST destes materiais. O copolímero preparado com o maior tamanho de bloco de PCL (LTC[2]), apresentou menor LCST do que o copolímero LTC[1]. Estes resultados já eram esperados e estão relacionados à hidrofobicidade do copolímero. Uma vez que quanto maior o comprimento do bloco hidrofóbico, menor é a solubilidade do copolímero em água, e, conseqüentemente, menor é sua LCST (WU et al., 2013; WU et al., 2014).

A técnica de DLS também comprovou a termossensibilidade das micelas constituídas pelos referidos copolímeros em blocos (Tabela 5.8). Para valores de temperatura inferiores a LCST dos copolímeros, o diâmetro micelar permaneceu constante. No entanto, para valores de temperatura superiores a LCST, o diâmetro das micelas aumentou significativamente.

Tabela 5.8 – Diâmetro hidrodinâmico das micelas poliméricas de PNVCL-*b*-PCL analisados por DLS em diferentes temperaturas

	LTC[1] ^a	LTC[2] ^b
D_h / PDI (4°C)	92,62	127,0
D_h / PDI (16°C)	90,11	127,6
D_h / PDI (25°C)	215,2	275,2
D_h / PDI (28°C)	215,2	275,2
D_h / PDI (37°C)	739,8	1121,0

Dispersão de nanopartículas/micelas formuladas a partir dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PNVCL, ^a LTC[1] ($M_{n\text{ RMN}} = 9629 \text{ g.mol}^{-1}$) e ^b LTC[2] ($M_{n\text{ RMN}} = 12719 \text{ g.mol}^{-1}$)

Fonte: autoria própria.

Além disso, vale notar que os valores de diâmetro hidrodinâmico obtidos para as micelas resultantes da micelização do copolímero LTC[2] foram maiores que os D_h das micelas obtidas a partir do copolímero LTC[1]. Tal fato deve-se ao comprimento do bloco hidrofóbico que constitui o copolímero. Assim sendo, como o

copolímero LTC[2] apresenta maior tamanho de bloco de PCL do que o copolímero LTC[1], era esperado que as micelas resultantes do processo de micelização utilizando o copolímero LTC[2] apresentassem maiores valores de diâmetro hidrodinâmico.

Esses resultados estão em concordância com os resultados encontrados na literatura. Wu et al. (2013) e Wu et al. (2014), por exemplo, realizaram a micelização de copolímeros em blocos do tipo PNVCL-*b*-PCL. Estes autores também observaram que as micelas preparadas com os copolímeros em blocos contendo blocos de PCL de maiores tamanhos exibiam maiores diâmetros hidrodinâmicos, quando comparadas com as micelas formadas a partir de copolímeros contendo blocos de PCL de menores tamanhos.

Para melhor compreensão destes resultados, a Figura 5.19 apresenta um gráfico da evolução do diâmetro hidrodinâmico das micelas obtidas a partir da micelização do copolímero LTC[1] em função da temperatura da dispersão aquosa de copolímero.

Figura 5.19 – Gráfico da evolução do diâmetro hidrodinâmico (D_h) das nanopartículas de copolímero em bloco, PNVCL-*b*-PCL, (LTC[1]) em função da temperatura da dispersão aquosa de copolímero

Fonte: autoria própria.

Nota-se que os D_h das micelas elaboradas a partir do copolímero LTC[1] permaneceram praticamente constantes, ($\approx 92\text{nm}$), até a temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. No

entanto, a partir desta temperatura, os valores de D_h aumentaram, chegando a atingir 4920 nm na temperatura de 35 °C. Sendo que, após essa temperatura o D_h diminui chegando a 700 nm (40°C). Esse significativo aumento de D_h , com seu posterior decréscimo, indica a dessolvatação do bloco hidrofílico termossensível, seguida pela formação de glóbulos compactados, o que rapidamente ocasionou na agregação das nanopartículas e sua posterior coalescência (YU; KANG; YOUK, 2012; WU et al., 2014; ZHENG et al., 2017).

Esses resultados corroboram os resultados obtidos por Yu, Kang e Youk (2012). Neste trabalho, os autores reportaram um comportamento hidrodinâmico de micelas constituídas por PCL-*b*-PNVCL, em função da temperatura, semelhante ao mostrado nesta tese. Isto é, o D_h micelar manteve-se relativamente constante até um determinado valor de temperatura próximo, porém inferior a LCST do copolímero. No entanto, após esse valor de temperatura, ocorreu um significativo aumento de D_h , seguido por seu posterior decréscimo.

5.4 CONCLUSÃO

Os copolímeros em blocos, anfifílicos e termossensíveis, poli(*N*-vinilcaprolactama)-*b*-poli(ε-caprolactona) (PNVCL-*b*-PCL), foram obtidos com sucesso via combinação entre as técnicas de polimerização do tipo RAFT/MADIX e polimerização por abertura de anel (ROP).

As análises de RMN ^1H e FTIR, e de GPC comprovaram a obtenção dos homopolímeros de NVCL contendo grupo hidroxila terminal (PNVCL-OH), e de baixo valor de dispersidade, respectivamente.

Quanto à remoção do grupo *o*-etil-xantato, presente na extremidade da cadeia de PNVCL-OH, os resultados das análises de FTIR, RMN ^1H e UV/vis indicaram uma alta eficiência na remoção do grupo tiocarbonílico, via a técnica de remoção induzida por radicais.

Na etapa referente à síntese dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, as análises de GPC, FTIR, RMN ^1H e DSC comprovaram suas obtenções via polimerização por abertura de anel da ε-CL, iniciada pelas macrocadeias de PNVCL-OH, sendo que estes foram sintetizados com o mesmo tamanho de bloco hidrofílico

(PNVCL), porém com dois diferentes tamanhos de blocos hidrofóbicos (PCL). Além disso, as análises de DSC e DRX indicaram um baixo grau de cristalinidade para todos os copolímeros obtidos nesta etapa do trabalho.

As micelas preparadas a partir desses copolímeros tiveram seus diâmetros hidrodinâmicos (D_h) e valores de temperatura crítica inferior de solubilização (LCST) avaliados em função do tamanho do bloco hidrofóbico. A partir dos resultados obtidos neste estudo foi possível concluir que quanto maior o comprimento do bloco hidrofóbico (PCL), menor é a solubilidade do copolímero em água, e, conseqüentemente, menor é seu valor de CMC. As análises de UV/vis e a técnica de DLS comprovaram a termossensibilidade de ambos os copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, e/ou das micelas constituídas por estes materiais. No entanto, o copolímero constituído pelo maior tamanho de bloco de PCL apresentou menor LCST, devido sua maior hidrofobicidade. Além disso, as micelas preparadas a partir deste copolímero apresentaram maior D_h em decorrência de seu maior comprimento de bloco hidrofóbico.

CAPÍTULO 6

6 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, PNVCL-*b*-PCL, VIA COMBINAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX E DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR ENTRE AZIDAS E ALCINOS

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1.1 Materiais

Os monômeros, *N*-vinilcaprolactama (NVCL, 99%) e ϵ -caprolactona (ϵ -CL, 97%, Sigma-Aldrich), e o iniciador, 2,2'-azo-bis- isobutironitrila (AIBN, 98%, Sigma-Aldrich) foram purificados de acordo com metodologia já descrita no item 3.1.1 do capítulo 3. A trietilamina (TEA, 99%, Synth) foi secada com sódio metálico e, posteriormente, destilada a pressão atmosférica.

Os reagentes: octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, 92,5-100%, Sigma-Aldrich), álcool propargílico (99%, Sigma-Aldrich), 1,3,5-trioxano ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), azida sódica (NaN_3 , 99%, Synth), etilxantogenato de potássio (KEX, 96%, Sigma-Aldrich), 2-bromo etanol (BE, 95%, Sigma-Aldrich), cloreto de 2-cloro-2-fenilacetila (CPAC, 90%, Sigma-Aldrich), brometo de cobre (CuBr , 98%, Sigma-Aldrich), sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 98-102%, Synth), ascorbato de sódio (NaAsc , Sigma-Aldrich), *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilenotriamina (PMDTA, 99%, Sigma-Aldrich), bicarbonato de sódio (NaHCO_3 , 99,7-100%, Synth), cloreto de amônio (NH_4Cl , 100%, Synth), sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4 , 100%, Synth), sulfato de magnésio ($\text{MgSO}_4 \cdot \text{XH}_2\text{O}$, 98%, Vetec) foram utilizados como recebidos.

Os solventes, tetrahidrofurano P.A. (THF, 99%, Synth), 1,4-dioxano P.A. (99%, Synth), anisol P.A. ($\geq 99\%$, Fluka) e tolueno P.A. (99,5%, Synth), foram destilados sob pressão atmosférica na presença de sódio metálico. O solvente, dimetilformamida P.A. (DMF, 99,8%, Synth), foi destilado a pressão reduzida na

presença de hidreto de cálcio. Os demais solventes utilizados nas etapas de extração e/ou purificação, éter etílico P.A. (98%, Synth) e diclorometano P.A. (DCM, 99,5%, Synth), foram usados sem purificação prévia. Toda a água utilizada foi deionizada.

6.1.2 Métodos

Para a síntese dos copolímeros em blocos anfifílicos, termossensíveis, poli(N-vinil caprolactama)-*b*-poli(ϵ -caprolactona) via a combinação das técnicas de polimerização do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos, primeiramente, homopolímeros de NVCL, contendo grupo azida, e homopolímeros de ϵ -CL, contendo grupo alcino, foram sintetizados. Os homopolímeros de NVCL funcionalizados com grupo azida foram obtidos via polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de controle, previamente sintetizado, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila. As macrodadeias de PCL funcionalizadas com grupo alcino foram preparadas via polimerização por abertura de anel da ϵ -CL, iniciada pelo álcool propargílico. Finalmente, os copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, foram obtidos via reação de acoplamento do tipo cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL, contendo grupo azida terminal, e a PCL, contendo grupo alcino terminal.

6.1.2.1 Síntese da poli(*N*-vinilcaprolactama) contendo grupo terminal azido (PNVCL- N_3)

6.1.2.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA- N_3)

Nesta etapa do trabalho, um agente de transferência de cadeia do tipo xantato, contendo grupo terminal azida (CTA- N_3), foi sintetizado por uma rota sintética compreendida por três etapas químicas. Na primeira etapa efetuou-se a síntese do 2-azido-etanol (AE) através da reação de substituição entre o 2-bromo-etanol (BE) e a azida de sódio. Em seguida, o 2-azido-etanol foi colocado para reagir com o cloreto de 2-cloro-2-fenil acetila, resultando no composto intermediário, acetato de 2-cloro-2-fenil azido-etila. Já na terceira etapa, o acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila foi obtido através da reação de substituição entre o segundo intermediário e o composto etil-xantogenato de potássio (KEX). Essas etapas de síntese são apresentadas no Esquema 6.1.

Esquema 6.1 - Rota sintética utilizada na síntese do CTA, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila

Fonte: autoria própria.

Primeiramente, 0,04 mols de 2-bromo-etanol foram adicionados em um balão de 100 mL, seguidos por 20 mL de água deionizada. A solução foi colocada em banho de gelo e mantida sob vigorosa agitação. Enquanto isso, 4g de NaN₃ foram adicionados em pequenas porções ao balão. Posteriormente, o sistema foi retirado do banho de gelo e deixado sob agitação em temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, mais 2,5667g de NaN₃ foram adicionados a mistura. Logo após, o balão foi imerso em banho de glicerina previamente aquecido a 80°C e mantido nessa temperatura, sob agitação por mais 24 horas. Ao término da reação, o 2-azido-etanol foi extraído com éter etílico (4x 30 mL) e secado em MgSO₄. Por fim, o éter foi evaporado em estufa a vácuo a temperatura ambiente durante 24 horas.

Para a síntese do intermediário, acetato de 2-cloro-2-fenil azido-etila, inicialmente, o cloreto de 2-cloro-2-fenil acetila (22,5 Mmol) e 30 mL de THF foram adicionados em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com condensador, e sob fluxo de N₂ gasoso. O sistema foi imerso em banho de água e mantido sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso por 20 minutos. Em seguida, uma

solução de 2-azido-etanol (15 Mmol) e trietilamina (TEA, 30 Mmol) em 15 mL de THF foi adicionada gota-a-gota à solução anterior. Posteriormente, a mistura reacional foi retirada do banho de água e mantida sob agitação por mais 24 horas em temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio gasoso. Percorrido este tempo, a mistura reacional foi filtrada e o THF foi removido em rotaevaporador. Em seguida, 30 mL de DCM foram adicionados e a solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (5x15mL) e água (5x15 mL). Por fim, a fase orgânica foi secada em MgSO_4 e, em seguida, o DCM foi evaporado em estufa à vácuo, a temperatura ambiente por 24 horas.

Na terceira etapa, uma solução de KEX (21,8 Mmol) com 330 mL de THF foi preparada em um balão de fundo redondo de 500 mL. Separadamente, uma solução de acetato de 2-cloro-2-fenil azido-etila (14,5 mMol) foi preparada com 20 mL de THF. Esta última solução foi adicionada gota-a-gota à solução de KEX durante 1 hora. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação magnética, na temperatura ambiente por 24 horas. Ao término do tempo de reação, a mistura foi imediatamente filtrada e o THF foi evaporado em rotaevaporador. Posteriormente, 150 mL de éter dietílico foram adicionados e a mistura resultante foi novamente filtrada. O filtrado foi lavado com solução saturada de NH_4Cl (5x50 mL), solução saturada de NaHCO_3 (5x50 mL) e finalmente com água (6x50 mL). Por fim, a fase orgânica foi secada em MgSO_4 e o éter foi evaporado em estufa a vácuo na temperatura ambiente por 24 horas.

6.1.2.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-vinilcaprolactama (NVCL) mediada pelo agente RAFT, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)]azido-etila

O agente de transferência de cadeia do tipo xantato, contendo grupo azida em uma de suas extremidades de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)]azido-etila (CTA-N₃), foi empregado na polimerização RAFT da NVCL para que homopolímeros de NVCL contendo grupo terminal azida fossem obtidos. O Esquema 6.2 apresenta a rota sintética utilizada na polimerização RAFT/MADIX da

NVCL, mediada pelo acetato de 2- [(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃).

Esquema 6.2 - Rota sintética utilizada na polimerização RAFT da *N*-vinilcaprolactama (NVCL), mediada pelo CTA, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃).

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.1 - Formulações utilizadas na polimerização RAFT da *N*-vinilcaprolactama (NVCL), mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃)

Reação	[NVCL] ₀ : [CTA] ₀ : [AIBN] ₀ (molar)	NVCL (g)	CTA-N ₃ (mg)	AIBN (mg)	Solvente
AZD[1]	150:1:0,20	5	78,0	7,80	1,4-dioxano
AZD[2]	150:1:0,25	5	78,0	9,80	1,4-dioxano
AZD[3]	150:1:0,30	5	78,0	11,80	1,4-dioxano
AZD[4]	150:1:0,40	5	78,0	15,70	1,4-dioxano
AZD[5]	300:1:0,25	5	39,0	4,90	1,4-dioxano
AZD[6]	300:1:0,25	5	39,0	4,90	Anisol
AZD[7]	300:1:0,25	50	390	49,00	1,4-dioxano

Temperatura: 70 °C

Fonte: autoria própria.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o padrão interno (1,3,5- trioxano), o iniciador, o CTA e a NVCL foram pesados. Em seguida, o solvente (2,5 mL para as seis primeiras reações, e 25 mL para a reação AZD[7]) foi adicionado ao sistema. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso, em temperatura ambiente, por 30 minutos. Decorrido este tempo, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina já na temperatura de síntese (70°C) dando início à reação de polimerização da NVCL.

Para avaliar o efeito de diferentes parâmetros de síntese e formulações na evolução da conversão de monômero e na evolução da massa molar (M_n) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) para os homopolímeros de NVCL, as seis primeiras reações foram conduzidas até 24 ou 30 horas com coleta de alíquotas ao longo da reação. Os materiais coletados foram, posteriormente, analisados por RMN ^1H e GPC.

Por fim, estabelecidas as condições experimentais, outra síntese, referente à obtenção de PNVCL- N_3 , foi realizada em maior escala (AZD[7]) para que este homopolímero, após purificação em éter dietílico e secagem em estufa a vácuo por 24 horas, fosse empregado como precursor na etapa de síntese dos copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. Essa polimerização foi conduzida empregando-se a razão molar, $[\text{NVCL}]_0:[\text{CTA-N}_3]_0:[\text{AIBN}]_0$ igual a 300:1:0,25, utilizando 1,4-dioxano como solvente, à 70°C, por 6 horas. O produto desta reação, PNVCL- N_3 , foi caracterizado por GPC, FTIR e RMN ^1H .

6.1.2.2 Síntese da poli(ϵ -caprolactona) contendo grupo terminal alcino (PCL-alcino)

A síntese da poli(ϵ -caprolactona) contendo grupo terminal alcino (PCL-alcino) foi realizada via polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -CL iniciada pelo álcool propargílico, na presença do catalisador octoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) e utilizando tolueno como solvente (Esquema 6.3). Macrocadeias de PCL-alcino, com duas massas molares foram sintetizadas utilizando-se as proporções molares de monômero, em relação ao iniciador ($[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{álcool propargílico}]_0$) iguais a 33,33 e 66,67. A percentagem molar de catalisador utilizada foi fixada em 0,5%, em relação ao monômero (Tabela 6.2).

Esquema 6.3 - Polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool propargílico

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.2 – Formulações utilizadas na polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool propargílico

Reação	$[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{Álcool propargílico}]_0$	$\epsilon\text{-CL}$ (g)	Álcool propargílico (g)	$\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (g)
PCL-alcino[1]	33,33	20	0,2976	0,3549
PCL-alcino[2]	66,67	20	0,1488	0,3549

Solvente: tolueno (20 mL); temperatura: 100°C ; tempo: 8 horas

Fonte: autoria própria.

Inicialmente, a ϵ -CL foi adicionada em um balão de fundo redondo, com capacidade para 100 mL, equipado com agitador magnético e condensador de refluxo. Posteriormente, duas soluções previamente preparadas de álcool propargílico e $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ com 10 mL de tolueno cada, foram adicionadas ao balão. Em seguida, a mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso por 30 minutos, na temperatura ambiente. Decorrido este tempo, o sistema reacional foi imerso em banho de glicerina previamente aquecido a 100°C . Por fim, a PCL-alcino foi purificada por precipitação em éter dietílico gelado e secada em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

6.1.2.3 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL- N_3 e a PCL-alcino

Primeiramente, um estudo referente às formulações e aos parâmetros de

síntese empregados na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PCL-alcino foi realizado com o objetivo de otimizar esta reação de acoplamento (Esquema 6.4). Para isso, duas diferentes rotas sintéticas foram avaliadas. A primeira rota consistiu na utilização de sulfato de cobre pentahidratado, CuSO₄.5H₂O, e do agente redutor, ascorbato de sódio (NaAsc), para formação *in situ* das espécies catalíticas de Cu(I) pela redução do Cu(II). Nesta rota utilizou-se como solvente uma mistura de DMF e água. A segunda rota consistiu no uso de um sal de Cu(I), brometo de cobre (CuBr), como catalisador, utilizando DMF como solvente. Para ambos os sistemas, foram variadas as concentrações dos reagentes utilizados, tais como, sal de cobre (CuBr ou CuSO₄.5H₂O), ascorbato de sódio (NaAsc, agente redutor) e N,N,N',N'',N''-pentametildietenotriamina (PMDTA, base nitrogenada), e a temperatura de síntese (Tabelas 6.3 e 6.4).

Esquema 6.4 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PCL-alcino catalisada por espécies de Cu(I)

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.3 – Formulações usadas nas reações de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos poliméricos, PNVCL-N₃ e PCL-alcino, na presença de CuSO₄.5H₂O/NaAsc

Reação	PCL-alcino (mg)	PNVCL-N ₃ (mg)	CuSO ₄ .5H ₂ O (mg)	NaAsc (mg)	PMDTA (mg)
CAD[1] ^a	67,3	188,7	4,5	7,2	-
CAD[2] ^b	67,3	188,7	4,5	7,2	3,2
CAD[3] ^c	67,3	188,7	4,5	7,2	6,3

M_n RMNPCL-alcino = 3719 g.mol⁻¹ e M_n RMN PNVCL-N₃ = 8344 g.mol⁻¹. Solvente: mistura de água (0,25 mL) e DMF (1,45 mL); tempo de reação: 120 horas; temperatura de reação: 25°C. Razão molar [PCL-alcino]₀: [PNVCL-N₃]₀: [CuSO₄.5H₂O]₀: [NaAsc]₀: [PMDTA]₀: [H₂O] = ^a 1:1,25:1:2:0:767, ^b 1:1,25:1:2:1:767 e ^c 1:1,25:1:2:2:767.

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.4 – Formulações usadas nas reações de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos poliméricos, PNVCL-N₃ e PCL-alcino, na presença de CuBr/PMDTA

Reação	M_n RMN PCL-alcino (g.mol ⁻¹)	PCL-alcino (mg)	PNVCL-N ₃ (mg)	CuBr (mg)	PMDTA (mg)	T (°C)
CBD[1] ^a	3719	67,3	188,7	2,6	3,2	25
CBD[2] ^b		67,3	188,7	2,6	6,3	25
CBD[3] ^c		67,3	188,7	2,6	12,7	25
CBD[4] ^d		67,3	188,7	5,3	3,2	25
CBD[5] ^e		67,3	188,7	5,3	6,3	25
CBD[6] ^e		67,3	188,7	5,3	6,3	45
CBD[7] ^e	7322	132,5	188,7	5,3	6,3	45
CBD[8] ^e		132,5	188,7	5,3	6,3	60
CBD[9] ^f		132,5	188,7	10,6	12,7	60

Razão molar [PCL-alcino]₀: [PNVCL-N₃]₀: [CuBr]₀: [PMDTA]₀ = ^a 1:1,25:1:1; ^b 1:1,25:1:2; ^c 1:1,25:1:4; ^d 1:1,25:2:1; ^e 1:1,25:2:2 e ^f 1:1,25:4:4.

M_n RMN PNVCL-N₃ = 8344 g.mol⁻¹; solvente: DMF (1,70 ou 2,14 mL); tempo de reação: 120 horas.

Fonte: autoria própria.

Em um frasco de vidro de 5 mL, foram adicionados os polímeros e uma determinada quantidade de DMF, e essa solução obtida foi colocado sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso. Soluções de CuBr, de CuSO₄.5H₂O e/ou de PMDTA foram preparadas, separadamente, com DMF, em frascos de vidros, e colocadas sob agitação e fluxo de nitrogênio gasoso. Já a solução de NaAsc foi preparada com uma mistura de água e DMF (50% v/v), devido ao caráter hidrofílico desse sal. Em seguida, o sistema reacional, contendo a solução de polímero, foi

colocado em banho de gelo, e as demais soluções referentes a cada formulação foram adicionadas. Por fim, a mistura resultante foi deixada reagir por 120 horas (5 dias), sob agitação, em atmosfera de nitrogênio gasoso. Percorrido esse tempo, o polímero foi precipitado em éter dietílico gelado, filtrado e secado a vácuo, em temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, os produtos destas reações foram analisados por RMN ^1H para o cálculo da conversão do grupo alcino da PCL em grupo triazol do copolímero em bloco, PNVCL-*b*-PCL.

Estabelecidos as proporções entre os reagentes e os parâmetros de reação, duas outras sínteses (CBD[10] e CBD[11]) foram efetuadas em maiores escalas para que uma maior quantidade de copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, fosse obtida, e esses materiais fossem caracterizados por GPC, FTIR, RMN ^1H e DSC. Estas duas reações foram conduzidas em DMF, como solvente, na temperatura de 60 °C, e utilizando a razão molar, $[\text{PCL-alcino}]_0:[\text{PNVCL-N}_3]_0:[\text{CuBr}]_0:[\text{PMDTA}]_0$, igual a 1:1,25:4:4 (Tabela 6.5), de acordo com a metodologia detalhada a cima.

Tabela 6.5 - Formulações usadas nas reações de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N₃ e a PCL-alcino, na presença de CuBr/PMDTA (CBD[10] e CBD[11])

Reação	Mn _{RMN} PCL-alcino (g.mol ⁻¹)	PCL-alcino (mg)	PNVCL-N ₃ (g)	CuBr (mg)	PDTA (mg)
CBD[10] ^a	3719	0,5384	1,5100	84,8	101,4
CBD[11] ^b	7322	1,0600	1,5100	84,8	101,4

Mn_{RMN} PNVCL-N₃ = 8344 g.mol⁻¹; razão molar $[\text{PCL-alcino}]_0:[\text{PNVCL-N}_3]_0:[\text{CuBr}]_0:[\text{PMDTA}]_0 = 1:1,25:4:4$; solvente da reação: DMF (^a 13,7 mL e ^b 17,1 mL); tempo de reação: 120 horas; temperatura de síntese: 60 °C

Fonte: autoria própria.

Para a remoção da PNVCL-N₃ residual dos produtos das reações CBD[10] e CBD[11], os mesmos, após uma primeira purificação em éter, foram dissolvidos em DMF, e essa solução orgânica foi colocada em um saco de diálise (MWCO = 12-14 KD) e dialisada em água por 48 horas. Em seguida, o polímero foi extraído da solução aquosa com DCM. Por fim, a solução orgânica foi passada por uma pequena coluna cromatográfica preenchida com óxido de alumínio para remoção de compostos contendo cobre ainda presentes junto ao polímero. Por fim, o polímero foi precipitado em éter dietílico gelado, filtrado e secado a vácuo, em temperatura

ambiente por 24 horas.

6.2 CARACTERIZAÇÕES

As caracterizações dos materiais obtidos neste capítulo seguiram os mesmos procedimentos que os anteriormente detalhados no item 3.2 do capítulo 3.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 Síntese da poli(N-vinilcaprolactama) contendo grupo terminal azida (PNVCL-N₃)

6.3.1.1 Síntese do agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃)

Para a síntese do agente de transferência de cadeia do tipo xantato, contendo grupo terminal azida (CTA-N₃), acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila, primeiramente, efetuou-se a síntese do 2-azido-etanol (AE) via a reação de substituição entre o 2-bromo-etanol (BE) e a azida de sódio. Em uma segunda etapa, o 2-azido-etanol foi colocado para reagir com o cloreto de 2-cloro-2-fenil acetila, resultando no composto intermediário, acetato de 2-cloro-2-fenil azido-etila. Por fim, o acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila foi obtido através da reação de substituição entre o segundo intermediário e o composto etil-xantogenato de potássio (KEX).

Para avaliar a estrutura química destes produtos obtidos em cada uma destas etapas de síntese, as Figuras 6.1 (a), (b) e (c) apresentam os espectros de RMN ¹H dos dois produtos intermediários obtidos durante a síntese do acetato de 2-

[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila e do próprio acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila, respectivamente.

Figura 6.1 - Espectros de RMN ^1H : **(a)** 2-azido-etanol, **(b)** acetato de 2-cloro-2-fenil azido-etila e **(c)** acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila

Fonte: autoria própria.

Os picos referentes aos prótons dos grupos metileno (2H , $-\text{CH}_2-$, **a** e **b**) e da hidroxila (1H , $-\text{OH}$) da molécula do 2-azido-etanol foram observados em aproximadamente 3,44, 3,76 e 2,06 ppm, respectivamente, confirmando a obtenção do 2-azido-etanol (CHEN et al., 2008). Quanto à molécula do acetato de 2-cloro-2-fenil azido-etila), o deslocamento do pico referente aos prótons dos grupos metileno para 4,31ppm (2H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, **b**), somado ao aparecimento dos picos referentes

aos prótons dos grupos metino da cadeia alifática (1H, CH, **c**) e do anel aromático (1H, CH, **d**) em 5,40 e 7,46 ppm, respectivamente, confirmam a obtenção deste segundo intermediário. Por fim, foi observado, novamente, o deslocamento do pico **b** para 4,60 ppm e o aparecimento de dois novos picos referentes aos prótons dos grupos metileno (2H, -OCH₂CH₃, **e**), em aproximadamente 4,32 ppm, e dos grupos metil (- OCH₂CH₃, **f**), em aproximadamente 1,43 ppm, referentes à molécula do acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃). Além disso, a proporção entre os valores de área, levando-se em consideração o número de prótons característicos a cada sinal, indicou elevado rendimento e alto grau de pureza para todas às etapas de síntese e purificação utilizadas para a obtenção do acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃).

6.3.1.2 Polimerização RAFT/MADIX da N-vinilcaprolactama (NVCL) mediada pelo agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃)

Nesta etapa da tese, referente à síntese de homopolímeros de *N*-vinilcaprolactama, contendo grupo azido terminal (PNVCL-N₃), via polimerização RAFT/MADIX mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila, foi realizada uma série de experimentos empregando-se diferentes parâmetros tais como quantidade de iniciador, quantidade de monômero e tipo de solvente.

Primeiramente, tendo como objetivo avaliar a influência da concentração de iniciador em relação ao CTA na polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo CTA-N₃, quatro reações (AZD[1], AZD[2], AZD[3] e AZD[4]) foram conduzidas em 1,4-dioxano como solvente, a 70°C, empregando-se a mesma proporção molar de monômero ([NVCL]₀/[CTA-N₃]₀ = 150), porém diferentes concentrações de iniciador em relação ao CTA, [AIBN]₀/[CTA-N₃]₀, igual a 0,20; 0,25; 0,30 e 0,40, respectivamente. Em seguida, com o objetivo de gerar homopolímeros de maior massa molar e, ao mesmo tempo, avaliar o efeito da concentração de monômero na cinética e no controle da polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo CTA-N₃, uma quinta polimerização (AZD[5]) foi conduzida em 1,4-dioxano como solvente,

a 70°C, com proporção molar de iniciador em relação ao CTA ($[AIBN]_0/[CTA-N_3]_0$) igual a 0,25, e com razão molar de monômero em relação ao CTA ($[NVCL]_0/[CTA-N_3]_0$) igual a 300. Posteriormente, as concentrações molares de monômero e iniciador foram fixadas em relação ao CTA ($[NVCL]_0:[CTA-N_3]_0:[AIBN]_0$ igual 300:1:0,25) e outro solvente, anisol, foi utilizado na reação AZD[6]. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tipo de solvente no controle da polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo CTA- N_3 .

As Tabelas 6.6 (a) e (b) apresentam os valores de conversão de monômero (Conv.), M_n teó., M_n GPC e $\bar{D}$, referentes as polimerizações AZD[1], AZD[2], AZD[3] e AZD[4], AZD[5] e AZD[6], respectivamente, para diferentes tempos de reação.

Tabela 6.6 (a)- Caracterização dos homopolímeros de NVCL contendo grupo azido terminal (PNVCL-N₃), coletados em diferentes tempos de reação, das polymerizações RAFT/MADIX da NVCL, mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila: AZD[1], AZD[2], AZD[3] e AZD[4]

Reação	[NVCL] ₀ : [CTA-N ₃] ₀ : [AIBN] ₀ (molar)	t (h)	Conv. ^a (%)	M _n teó. ^b (g.mol ⁻¹)	M _n GPC ^c (g.mol ⁻¹)	Đ ^c
AZD[1]	150:1:0,20	1	2,1	743	498	1,14
		2	3,0	952	589	1,16
		4	4,0	1161	689	1,22
		6	5,9	1578	751	1,26
		8	7,0	1787	784	1,30
		12	7,2	1829	797	1,31
		15	7,2	1829	794	1,30
		24	7,2	1829	782	1,33
		30	7,2	1829	796	1,32
AZD[2]	150:1:0,25	1	3,1	952	536	1,10
		2	5,1	1390	768	1,14
		4	10,4	2497	961	1,26
		6	13,4	3123	1063	1,32
		8	16,2	3708	1139	1,33
		12	17,8	4042	1176	1,34
		15	18,3	4146	1198	1,36
		24	18,3	4146	1186	1,38
		30	18,4	4167	1180	1,40
ADZ[3]	150:1:0,30	1	4,3	1223	485	1,22
		2	8,0	1996	686	1,29
		4	13,0	3040	840	1,32
		6	16,2	3708	884	1,34
		8	19,5	4397	1024	1,38
		12	24,6	5462	1284	1,40
		15	28,2	6213	1482	1,52
		24	29,5	6485	1568	1,58
		30	29,8	6547	1579	1,59
AZD[4]	150:1:0,40	1	5,1	1390	472	1,31
		2	9,2	2246	666	1,35
		4	14,8	3415	902	1,55
		6	19,6	4418	1107	1,66
		8	25,1	5566	1352	1,76
		12	34,5	7528	1622	1,84
		15	38,8	8426	1716	1,94
		24	41,6	9011	1820	2,00
		30	41,8	9053	1833	2,02

Temperatura de síntese: 70°C; Solvente: 1,4 dioxano; ^a Determinado por RMN ¹H; ^b $M_n \text{ teó.} = ([NVCL]/[CTA]) \cdot MM_{NVCL} \cdot \text{conv} + MM_{CTA-N_3}$; ^c Determinado por HPCL em THF e TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.6 (b)- Caracterização dos homopolímeros de NCVL contendo grupo azido terminal (PNVCL-N₃), coletados em diferentes tempos de reação, das polimerizações RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila: AZD[5] e AZD[6]

Reação	[NVCL] ₀ : [CTA-N ₃] ₀ : [AIBN] ₀ (molar)	t (h)	Conv. ^c (%)	M _n teó. ^d (g.mol ⁻¹)	M _n GPC ^e (g.mol ⁻¹)	Đ ^e
AZD[5] ^a	300:1:0,25	1	5,5	1474	786	1,20
		2	9,7	2351	1183	1,36
		4	17,9	4063	1669	1,44
		6	21,4	4793	2045	1,49
		8	25,1	5566	2261	1,54
		12	30,0	6589	2615	1,62
		24	32,3	7069	2559	1,64
AZD[6] ^b	300:1:0,25	1	4,2	1202	583	1,18
		2	8,6	2121	1026	1,35
		4	15,6	3582	1439	1,42
		6	18,5	4188	1876	1,46
		8	24,2	5378	2228	1,53
		12	27,8	6130	2460	1,61
		24	31,4	6881	2482	1,64

Temperatura de síntese: 70°C; Solvente: ^a 1,4 dioxano e ^b anisol. ^c Determinado por RMN ¹H; ^d $M_{n,teó.} = ([NVCL]/[CTA] \cdot MM_{NVCL} \cdot conv) + MM_{CTA-N_3}$; ^e determinada por HPLC em THF com TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

Para efeito de comparação entre as reações efetuadas com diferentes concentrações de iniciador, a Figura 6.2 apresenta o gráfico da evolução da conversão de monômero *versus* tempo; e a Figura 6.3 apresenta o gráfico da evolução da massa molar numérica média (*M_n*) e do índice de dispersidade (*Đ*) do polímero *versus* a conversão de monômero para as polimerizações AZD[1], AZD[2], AZD[3] e AZD[4].

Figura 6.2 – Efeito da razão molar $[\text{iniciador}]_0:[\text{CTA}]_0$ na evolução da conversão do monômero *versus* tempo de reação para polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila

Fonte: autoria própria.

Figura 6.3 – Efeito da razão molar $[\text{iniciador}]_0:[\text{CTA}]_0$ na evolução da massa molecular ($M_{n\text{GPC}}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) *versus* conversão para a polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila

Fonte: autoria própria.

De modo geral, as curvas de conversão em função do tempo de reação indicam que as quatro reações procederam lentamente, e atingiram valores limites de conversão diferentes e inferiores a 42%, após aproximadamente 15 horas de

síntese. Esses resultados indicam que as polimerizações estiveram sob efeito de indução, o que tem sido comumente reportado na literatura em trabalhos relacionados a sistemas de polimerização RAFT/MADIX (CHEFARI et al., 2003; MONTEIRO et al., 2005; BARNER-KOWOLLIK et al., 2006; MORI et al., 2007).

No entanto, quanto maior a concentração de iniciador utilizada, maiores foram as velocidades de polimerização e os valores limites de conversão. Esses resultados eram esperados e indicam que para maiores concentrações de iniciador, maior é a taxa de ativação do CTA pelo iniciador e/ou maior é a quantidade de radicais disponíveis para propagação. Resultados semelhantes a estes foram obtidos por Mori et al. (2007), que avaliaram a influência da concentração de iniciador na polimerização RAFT/MADIX do *N*-vinilcarbazol, mediada pelo “*O*-ethyl-S-(1-phenylethyl)dithiocarbonate”.

Embora a massa molar (M_n GPC) dos homopolímeros de *N*-vinilcaprolactama (NVCL) tenha aumentando linearmente em função da conversão do monômero, os valores de dispersidade do polímero ($\bar{D}$) também aumentaram progressivamente, indicando um controle parcial da polimerização da NVCL pelo agente de controle (CTA- N_3). A lenta fragmentação do grupo de saída do radical inicial, a baixa taxa de reiniciação da polimerização pelo radical fragmentado do CTA, a formação de radical intermediário estável e/ou preferência do radical expelido em se adicionar novamente ao CTA ao invés de se adicionar ao monômero são hipóteses que, isoladas ou combinadas, poderiam justificar a baixa cinética de reação e, conseqüentemente, o desvio do controle da polimerização RAFT/MADIX da NVCL na presença do CTA- N_3 .

Comparando-se os valores de M_n GPC e $\bar{D}$ dos produtos das reações AZD[1], AZD[2], AZD[3] e AZD[4], referentes à aproximadamente 8,5 % de conversão (Conv.), e das reações AZD[2], AZD[3] e AZD[4] referentes a aproximadamente 19,0 % de conversão (Conv.) (Tabela 6.7), pode-se confirmar que a variação na concentração de iniciador teve influência direta no número de radicais intermediários formados durante a polimerização. Uma vez que para valores similares de conversão, quanto maior a concentração de iniciador, menores foram as massas molares das macrocadeias de NVCL. Esta observação pode estar relacionada ao controle parcial da polimerização pelo CTA- N_3 .

Tabela 6.7 – M_n _{GPC} e $\bar{D}$ dos produtos das reações AZD[1], AZD[2], AZD[3] e/ou AZD[4], para aproximadamente 8,5% e 19,0% de conversão

	Reação	t (h)	Conv. ^a (%)	M_n _{GPC} ^b (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^b
Conv. $\approx$ 8,5 %	AZD[1]	12	7,2	797	1,31
	AZD[2]	4	10,4	961	1,26
	AZD[3]	2	8,0	686	1,29
	AZD[4]	2	9,2	666	1,35
Conv. $\approx$ 19,0 %	AZD[2]	15	18,3	1198	1,36
	AZD[3]	8	19,5	1024	1,38
	AZD[4]	6	19,6	1107	1,66

^a Determinado por RMN ¹H; ^b Determinado por HPLC em THF e TEA (0,3 % v/v)

Fonte: autoria própria.

A partir dos valores apresetes na Tabela 6.7, também foi possível observar que a reação que apresentou melhor controle de polimerização, evidenciado pelos menores valores de dispersidade ($\bar{D}$), foi a reação AZD[2] ([NVCL]₀: [CTA-N3]₀: [AIBN]₀ = 150:1:0,25). Provavelmente, as polimerizações conduzidas com as maiores razões molares de iniciador ([AIBN]₀: [CTA]₀ = 0,3 e 0,4), por apresentarem maiores quantidades de radicais propagantes em comparação ao agente de controle, podem ter tido seu equilíbrio entre as espécies ativas e dormentes comprometido. Em contrapartida, embora a reação AZD[1] tenha sido conduzida com a menor concentração de iniciador, a sua baixa velocidade de polimerização, pode ter levado a perda de controle da polimerização RAFT/MADIX da NVCL.

Dando sequência ao trabalho, para efeito de comparação entre as duas reações de polimerizações formuladas com diferentes razões molares de monômero em relação ao CTA (AZD[2] e AZD[5]), a Figura 6.4 apresenta o gráfico dos valores de conversão de monômero *versus* tempo; e a Figura 6.5 apresenta o gráfico da evolução da massa molar numérica média (M_n) e dos valores de dispersidade ($\bar{D}$) do polímero *versus* a conversão de monômero das respectivas polimerizações.

Figura 6.4 – Efeito da razão molar $[NVCL]_0:[CTA]_0$ na evolução da conversão da NVCL *versus* tempo de reação para a polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila

Fonte: autoria própria.

Figura 6.5 – Efeito da razão molar $[NVCL]_0:[CTA]_0$ na evolução da massa molar ($M_{n, GPC}$) e da dispersidade ($\bar{D}$) da PNVL-N *versus* conversão da NVCL para a polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, um aumento expressivo na velocidade de polimerização, no valor limite de conversão, bem como nos valores de massa molar, foram observados quando a razão molar de monômero em relação ao CTA foi

aumentada de 150 para 300. Além disso, assim como foi observado para a reação AZD[2], na reação AZD[5] a massa molar (M_n GPC) do homopolímero também aumentou linearmente em função da conversão do monômero. No entanto, os valores de dispersidade ($\mathcal{D}$) também aumentaram progressivamente com o decorrer da polimerização na reação AZD[5].

Por fim, para avaliar a influência do tipo de solvente no controle da polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo CTA- N_3 , uma nova reação foi conduzida, utilizando anisol como solvente (AZD[6]). A Figura 6.6 apresenta o gráfico dos valores de conversão de monômero *versus* tempo e a Figura 6.7 apresenta o gráfico da evolução da massa molar numérica média (M_n) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) dos polímeros *versus* a conversão de monômero para as polimerizações, AZD[5] (1,4-dioxano) e AZD[6] (anisol).

Figura 6.6 – Efeito do tipo de solvente na evolução da conversão da NVCL *versus* tempo de reação para a polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2- [(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (1,4-dioxano (AZD[5]) e anisol (AZD[6])).

Fonte: autoria própria.

Figura 6.7 – Efeito do tipo de solvente na evolução da massa molar ($M_{n, GPC}$) e da dispersidade ($\mathcal{D}$) da PNVCL- N_3 versus conversão da NVCL para a polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (1,4-dioxano (AZD[5]) e anisol (AZD[6])).

Fonte: autoria própria.

De modo geral, foi possível observar que a velocidade de polimerização do monômero e os perfis das curvas de evolução da massa molar e da dispersidade do polímero para as reações AZD[5] e AZD[6] foram muito parecidos. Além disso, os valores de conversão limite de monômero e a massa molar e a dispersidade do polímero, após 24 horas de reação, para ambas as formulações, foram bem próximos.

Portanto, em vista dos resultados apresentados anteriormente, para a obtenção do homopolímero, PNVCL- N_3 , optou-se por utilizar a mesma formulação que a utilizada na reação AZD[5] ($[NVCL]_0:[CTA-N_3]_0:[AIBN]_0 = 300:1:0,25$), tendo 1,4-dioxano como solvente, porém com tempo de reação de apenas 6 horas. Uma vez que para tempos maiores de reação, a dispersidade ($\mathcal{D}$) do homopolímero foi superior a 1,5. Essa reação foi denominada AZD[7].

A Tabela 6.8, apresenta os valores de conversão da NVCL, e as massas molares (M_n) e a dispersidade ($\mathcal{D}$) para o produto da reação AZD[7].

Tabela 6.8 - Polimerização RAFT/MADIX da NVCL, mediada pelo agente de transferência de cadeia, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃)

Reação	Conv. ^a (%)	M_n teó. ^b (g.mol ⁻¹)	M_n RMN ^c (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^d (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^d
AZD[7]	19,8	8595	8344	3298	1,45

Razão molar [NVCL]₀:[CTA-N₃]₀:[AIBN]₀= 300:1:0,25; ^a Determinada por RMN ¹H; ^b $M_{n\text{teó.}} = ([\text{NVCL}]/[\text{CTA}]) \cdot MM_{\text{NVCL}} \cdot \text{Conv} + MM_{\text{CTA}}$; ^c Determinada pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metino da PNVCL, em 4,30 ppm (1H), e a área dos picos referentes aos prótons dos grupos metino do anel aromático, presente na extremidade da cadeia, em 7,2 ppm (4H); ^d determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

A partir dos resultados mostrados na tabela 6.8 é possível constatar que, para a formulação e as condições experimentais utilizadas, homopolímeros com baixos valores de dispersidade foram obtidos pela técnica de polimerização controlada do tipo RAFT/MADIX da NVCL, mediada pelo CTA-N₃, assim como pretendido.

Para confirmar a estrutura química da PNVCL-N₃, o produto da polimerização AZD[7] foi caracterizado por FTIR (Figura 6.8) e RMN ¹H (Figura 6.9).

Figura 6.8 - Espectro de FTIR do produto da reação de polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente RAFT, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N₃), PNVCL-N₃ (AZD[7])

Fonte: autoria própria.

A partir do espectro de FTIR do produto da reação AZD[1], foram observadas as bandas típicas da PNVCL, tais como as bandas em 1631 cm^{-1} , referente à deformação axial da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do anel caprolactama; em 2930 cm^{-1} e 2858 cm^{-1} , referentes ao estiramento de C-H ; em 1442 cm^{-1} , referente à deformação angular de $-\text{CH}_2-$ e em 1480 cm^{-1} , referente à deformação axial de C-N . Além disso, a banda de $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ presente em 2100 cm^{-1} sugere a funcionalização das extremidades das macrocadeias de PNVCL com grupo azida proveniente do agente de transferência de cadeia (CTA-N_3). Além disso, a banda de O-H presente em aproximadamente 3500 cm^{-1} é proveniente de umidade absorvida pelo polímero durante a análise.

Figura 6.9- Espectro de RMN ^1H do produto da reação de polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente RAFT, acetato de 2- [(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila (CTA-N_3), PNVCL- N_3 (AZD[7])

Fonte: autoria própria.

O espectro de RMN do produto da reação AZD[7] mostrou todos os deslocamentos característicos da PNVCL em δ (ppm) = 4,30 (1H, $-\text{NCH}-$ da posição α , **c**), 3,05 (2H, $-\text{NCH}_2-$, **d**), 2,25 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, **h**) e 1,0–2,0 (6H, $-\text{CH}_2-$, **e**, **f**, e **g** do anel caprolactama, e 2H, $-\text{CH}_2-$ da cadeia carbônica principal, **i**). O pico localizado em aproximadamente 7,2 ppm (5H, $=\text{CH}-$ do anel aromático, **k**) é referente aos prótons dos grupos metino do anel aromático do agente de transferência de cadeia. Os picos localizados em aproximadamente 5,0 ppm (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$, **l**) e 4,6 ppm (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, **b**) são referentes aos prótons do grupo

metileno advindos do CTA-N₃. Os demais prótons, **a** (3H, -CH₃), **j** (1H, CH) e **m** (2H, -CH₂N₃), provenientes do CTA, apresentaram sinais sobrepostos pelos picos característicos da PNVCL (Figura 6.9).

6.3.2 Síntese da poli(ε-caprolactona) contendo grupo terminal alcino (PCL-alcino)

Os homopolímeros, poli(ε-caprolactona), contendo terminação alcino (PCL-alcino) foram sintetizados via polimerização por abertura de anel do monômero ε-caprolactona (ε-CL), em tolueno, a 100°C, durante 8 horas, utilizando como iniciador o álcool propargílico e como catalisador o octanoato de estanho Sn(Oct)₂. Duas diferentes proporções molares entre a ε-CL e o álcool propargílico ([ε-CL]₀:[álcool propargílico]₀ = 33,33 e 66,67) foram utilizadas com o objetivo de obter PCL-alcino com diferentes massas molares.

A Tabela 6.9, apresenta os valores de conversão de monômero (Conv.), de massas molares (*M_n*) e de dispersidade (*Đ*) dos materiais obtidos nas reações PCL-alcino[1] e PCL-alcino[2]. Os cromatogramas de GPC dos materiais obtidos a partir de PCL-alcino[1] e PCL-alcino[2] são apresentados na Figura 6.10.

Figura 6.10 - Cromatogramas de GPC dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool propargílico.

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.9—Caracterização dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool propargílico

Reação	Conv. ^c (%)	M_n teó. ^d (g.mol ⁻¹)	M_n RMN ^e (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^f (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^f
PCL-alcino[1] ^a	94,1	3689	3719	3662	1,34
PCL-alcino[2] ^b	93,8	7247	7322	7255	1,31

Razão molar $[\epsilon\text{-CL}]_0:[\text{Álcool propargílico}]_0 = \text{a } 33,33 \text{ ou } \text{b } 66,67$; ^c determinada por RMN ¹H; ^d M_n teó. = $([\epsilon\text{-CL}]_0/[\text{Álcool propargílico}]_0) \cdot \text{conv} \cdot MM_{\epsilon\text{-CL}} + MM_{\text{Álcool propargílico}}$; ^e determinada pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metileno da PCL, em 4,05 ppm (2H), e a área do pico referente aos prótons do grupo metileno ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), presente na extremidade da cadeia, em 4,68 ppm (2H); ^f determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

Como já era esperado, é possível confirmar, a partir dos valores apresentados na Tabela 6.9, que a massa molar dos homopolímeros de ϵ -CL foi inversamente proporcional à concentração de iniciador. Além disso, os baixos valores de dispersidade para ambos os materiais indicam uma baixa taxa de ocorrência de reações secundárias do tipo transesterificação intra ou intermolecular durante a polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona.

Para avaliar a estrutura química dos homopolímeros de PCL-alcino, sintetizados nesta etapa do projeto, os produtos das reações PCL-alcino[1] e PCL-

alcino[2] foram caracterizados por FTIR (Figura 6.11) e RMN ^1H (Figura 4.12).

Figura 6.11 - Espectros de FTIR dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (ϵ -CL), iniciada pelo álcool propargílico

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de FTIR das amostras de PCL-alcino, podem ser observadas as bandas de absorção provenientes dos grupamentos metileno (CH_2) em 2944 cm^{-1} , 2895 cm^{-1} e 1472 cm^{-1} , sendo que as duas primeiras bandas são da deformação axial assimétrica e simétrica de C-H, respectivamente, e a terceira é proveniente da deformação angular simétrica no plano de C-H. As bandas em 1243 e 1180 cm^{-1} são referentes aos estiramentos de C-O. Também foi possível observar as bandas de absorção de C=O em 1730 cm^{-1} e de deformação axial de C-C em 960 cm^{-1} . A vibração de deformação axial de O-H, proveniente da terminação hidroxila da PCL, foi observada em 3437 cm^{-1} . Já, a banda de vibração de deformação axial de $\text{C}\equiv\text{C-H}$ aparece em 3250 cm^{-1} .

Figura 6.12 - Espectros de RMN ^1H dos produtos das reações de polimerização por abertura de anel da ϵ -CL, iniciada pelo álcool propargílico: **(a)** PCL-alcino[1] e **(b)** PCL-alcino[2]

Fonte: autoria própria.

Os espectros de RMN ^1H de ambos os materiais exibiram todos os picos característicos da PCL contendo grupo alcino (PCL-alcino) em δ (ppm) = 4,05 (2H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, **f**), 3,64 (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, **f'**), 2,30 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$, **c**), 1,64 e 1,37 (2H, $-\text{CH}_2-$ da cadeia carbônica alifática, **d** e **e**, respectivamente). Além disso, os picos referentes aos prótons dos grupos metino e metileno, provenientes do álcool propargílico acoplado na extremidade da cadeia de PCL, foram observados em 2,36 (1H, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, **a**) e 4,68 (2H, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, **b**).

6.3.3 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL- N_3 e a PCL-alcino

A partir dos valores de conversão referentes às reações formuladas com sulfato de cobre pentahidratado, ascorbato de sódio e PMDTA, utilizando uma

mistura de DMF e água como solvente, (CAD[1], CAD[2] e CAD[3]) (Tabela 6.11), pode-se observar que o uso e a variação na concentração de PMDTA, não teve um efeito muito expressivo na conversão das reações. Tanto o PMDTA, quanto a água, atuam desprotonando o acetileto de cobre formado pela adição oxidativa do alcino ao complexo catalítico. Ambos os compostos também protonam a triazola de cobre levando ao triazol, ou seja, ao copolímero em bloco. Além disso, a concentração molar de PMDTA usada nas duas últimas reações (CAD[2] e CAD[3]) é baixa quando comparada com a concentração de água utilizada nas três reações (CAD[1], CAD[2] e CAD[3]). Logo, esses resultados eram esperados.

Tabela 6.11 – Formulações e caracterização dos produtos das reações de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PCL-alcino, realizadas na presença de CuSO₄.5H₂O/NaAsc

Reação	[PCL-alcino] ₀ : [PNVCL-N ₃] ₀ : [CuSO ₄ .5H ₂ O] ₀ : [NaAsc] ₀ : [PMDTA] ₀ : [H ₂ O] ₀ (molar)	Conv. ^a (%)
CAD[1]	1:1,25:1:2:0:767	49,4
CAD[2]	1:1,25:1:2:1:767	50,1
CAD[3]	1:1,25:1:2:2:767	51,7

M_n RMN PCL-alcino = 3719 g.mol⁻¹; M_n RMN PNVCL-N₃ = 8344 g.mol⁻¹; solvente de reação: mistura de água (0,25 mL) e DMF (1,40 mL); tempo de reação: 120 horas; temperatura de reação: 25°C. ^a Calculada por RMN ¹H pela comparação entre as áreas dos prótons dos grupos metileno (-CH₂C≡CH e -CH₂OH) de ambas as extremidades da cadeia de PCL-alcino, antes e após o tempo de reação.

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.12 – Formulações e dados de conversão para as reações de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PCL-alcino, conduzidas na presença de CuBr

Reação	M_n RMNPCL-alcino (g.mol ⁻¹)	[PCL-alcino] ₀ : [PNVCL-N ₃] ₀ : [CuBr] ₀ : [PMDTA] ₀ (molar)	Conv. ^d (%)
CBD[1] ^a	3719	1:1,25:1:1	57,5
CBD[2] ^a		1:1,25:1:2	65,8
CBD[3] ^a		1:1,25:1:4	67,3
CBD[4] ^a		1:1,25:2:1	62,1
CBD[5] ^a		1:1,25:2:2	78,2
CBD[6] ^b	7322	1:1,25:2:2	≈ 100,0
CBD[7] ^b		1:1,25:2:2	85,1
CBD[8] ^c		1:1,25:2:2	90,8
CBD[9] ^c		1:1,25:4:4	≈ 100,0

M_n RMN PNVCL-N₃ = 8344 g.mol⁻¹; solvente de reação: DMF (1,65 mL); tempo de reação: 120 horas; temperatura de reação: ^a 25°C, ^b 45°C ou ^c 60°C. ^d Calculada por RMN ¹H pela comparação entre as áreas dos prótons dos grupos metileno ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ e $-\text{CH}_2\text{OH}$) de ambas as extremidades da cadeia de PCL-alcino, antes e após o tempo de reação.

Fonte: autoria própria.

Comparando-se os valores de conversão das reações CAD[1], CAD[2] e CAD[3], com o da reação CBD[1], (catalisada pelo sal de Cu(I) (CuBr), conduzida na presença de PMDTA, e utilizando DMF como solvente) observou-se que, para as formulações e condições experimentais utilizadas, a reação CBD[1] foi a que exibiu maior conversão, 57,5% (Tabelas 6.11 e 6.12). Assim como esperado, a água utilizada nas reações conduzidas na presença de CuSO₄.5H₂O/NaAsc comprometeu a solubilidade da PCL no meio reacional, uma vez que esse polímero é hidrofóbico. Tal fato deve ter atenuado as interações entre os grupos alcino da PCL e azida da PNVCL. Vale mencionar que o meio reacional para todas as reações conduzidas na presença de CuSO₄.5H₂O/NaAsc era levemente turvo, enquanto que a mistura reacional das reações conduzidas na presença de CuBr eram translúcidas. É importante lembrar que a água empregada nessas reações teve como finalidade solubilizar o ascorbato de sódio. Em vista destes resultados, optou-se por realizar um estudo mais detalhado para as reações de CuAAC catalisadas pelo CuBr (Tabela 6.12).

Assim como previsto, observou-se, a partir dos resultados apresentados na Tabela 6.12, que quanto maior a concentração de PMDTA e/ou de CuBr, maiores foram os valores de conversão. Um aumento na concentração de PMDTA de 100% (CBD[2]) resultou em um aumento na conversão de 8,3%. Já, um aumento na concentração de PMDTA de 300% (CBD[3]) levou a um aumento na conversão de 9,8%. Quanto ao CuBr, um aumento de 100% (CBD[4]) em sua concentração levou a um aumento na conversão de 4,6%. Além disso, quando as concentrações de PMDTA e de CuBr foram simultaneamente aumentadas em 100% (CBD[5]), a conversão da reação aumentou 20,7%.

Tendo como objetivo aumentar a conversão da reação CuAAC para valores superiores a 80%, uma outra reação foi conduzida empregando a mesma formulação utilizada na reação CBD[5] (razão molar $[PCL\text{-}alcino]_0:[PNVCL\text{-}N_3]_0:[CuBr]_0:[PMDTA]_0 = 1:1,25:2:2$), porém à 45°C (reação CBD[6]). A partir deste estudo, constatou-se que a temperatura interfere diretamente na conversão da reação, uma vez que os valores de conversão foram de 78,2%, para a reação CBD[5], e de aproximadamente 100%, para a reação CBD[6].

No entanto, quando a reação foi conduzida com a PCL-alcino de maior massa molar (CBD[7]), a conversão da reação foi de apenas 85,1%. Provavelmente, a utilização de um bloco de maior massa molar tenha dificultado o encontro efetivo entre os grupos azida e alcino presentes nas extremidades dos blocos poliméricos. Logo, para compensar a menor mobilidade das cadeias de PCL-alcino de maior massa molar, a temperatura da reação foi aumentada para 60 °C (CBD[8]), o que resultou em uma conversão de 90,8%. Por fim, com o objetivo de aumentar ainda mais a conversão desta reação, a mesma foi conduzida a 60 °, porém com uma maior concentração de CuBr e PMDTA (CBD[9]), $[PCL\text{-}alcino]_0:[PNVCL\text{-}N_3]_0:[CuBr]_0:[PMDTA]_0 = 1:1,25:4:4$, o que resultou em uma conversão de aproximadamente 100%.

Após este estudo referente às formulações e aos parâmetros de síntese empregados na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PCL-alcino, duas outras sínteses (CBD[10] e CBD[11]) foram efetuadas em maiores escalas. Estas duas reações foram realizadas utilizando DMF, como solvente, na temperatura de 60°C, e utilizando a razão molar, $[PCL\text{-}alcino]_0:[PNVCL\text{-}N_3]_0:[CuBr]_0:[PMDTA]_0$, igual a 1:1,25:4:4. Os copolímeros em blocos obtidos a partir destas reações, já purificados, foram analisados pelas técnicas de GPC, FTIR, RMN

^1H e DSC.

Os cromatogramas de GPC da PNVCL funcionalizada com grupo azida (PNVCL- N_3), das macromoléculas de PCL funcionalizadas com grupo alcino (PCL-alcino) e dos produtos das reações de cicloadição, já purificados, CAD[10] e CAD[11], são apresentados nas Figuras 6.13 (a) e (b).

Figura 6.13 Cromatogramas de GPC (a) da PNVCL- N_3 [1], PCL-alcino[1], e do produto da reação de cicloadição CBD[10]; e (b) da PNVCL- N_3 [1], da PCL-alcino[2], e do produto da reação de cicloadição, CBD[11]

Fonte: autoria própria.

A Tabela 6.13 apresenta as massas molares (M_n) e os índices de dispersidade ($\mathcal{D}$) dos homopolímeros, PNVCL- N_3 e PCL-alcino, e dos produtos das reações CBD[10] e CBD[11].

Tabela 6.13 – Valores de massas molares (M_n) e dispersidade ($\bar{D}$) dos homopolímeros, PNVCL- N_3 e PCL-alcino, e dos produtos das reações CAD[10] e CAD[11]

Reação	M_n RMN ^a (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^b (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^b
PNVCL- N_3	8344	3298	1,45
PCL-alcino[1]	3719	3662	1,34
PCL-alcino[2]	7322	7255	1,31
CBD[10]	12350	6828	1,50
CBD[11]	15296	9119	1,52

As conversões das reações CBD[10] e CBD[11] foram de aproximadamente 100% (calculada por RMN 1H pela comparação entre as áreas dos prótons dos grupos metileno ($-\underline{CH}_2C\equiv CH$ e $-\underline{CH}_2OH$) de ambas as extremidades da cadeia de PCL-alcino, antes e após o tempo de reação);^a Calculada por RMN 1H pela comparação entre as áreas dos prótons do grupo metileno ($-\underline{CH}_2OH$) da extremidade do bloco de PCL, em 3,64 ppm, com as áreas dos prótons do grupo metileno ($-\underline{CH}_2-$) do bloco de PCL, em 4,05 ppm, e dos prótons do grupo metileno ($-\underline{CH}_2-$) do bloco de PNVCL, em 3,10 ppm; ^b determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v)

Fonte: autoria própria.

Comparando-se os valores de massa molar da PNVCL- N_3 e dos homopolímeros de ϵ -CL funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) com os valores obtidos para os copolímeros em blocos, produtos das reações CAD[10] e CAD[11], pode-se constatar que, assim como era esperado, esses últimos apresentaram valores de massa molar significativamente superiores aos valores correspondentes aos seus homopolímeros precursores.

Além disso, é possível observar que os valores de massa molar, determinados por RMN (M_n RMN) para estes copolímeros são muito superiores aos valores de massa molar obtidos por GPC (M_n GPC). Esta discrepância entre esses valores de massa molar (M_n RMN e M_n GPC) era prevista e está relacionada com o tipo de padrão (PS) que foi utilizado na preparação da curva de calibração, para as análises de GPC, como já foi detalhado anteriormente, no item 3.3.2, do capítulo 3, desta tese.

Para efeito de comparação, as Figuras 6.14 e 6.15 apresentam, respectivamente, os espectros de FTIR e de RMN 1H da PNVCL- N_3 , dos homopolímeros de ϵ -caprolactama funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) e dos produtos CAD[10] e CAD[11].

Figura 6.14 – Espectros de FTIR da PNVCL-N₃, dos homopolímeros de ϵ -caprolactama funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) e dos produtos das reações CAD[10] e CAD[11]

Fonte: autoria própria.

Assim como era previsto, nos espectros de FTIR dos produtos das reações CBD[10] e CBD[11] estão presentes as bandas de deformação características da PNVCL e da PCL, tais como a banda de deformação axial da carbonila (C=O) do anel caprolactama em 1630 cm⁻¹, e a banda de absorção de C=O de grupo éster em 1725 cm⁻¹. No entanto, em comparação ao espectro da PNVCL-N₃, os espectros dos produtos não mostraram a banda típica de -N=N+=N- em 2100 cm⁻¹. Logo, esses resultados confirmam a ocorrência da cicloadição entre o grupo azida da PNVCL e o grupo alcino da PCL. Além disso, esses resultados também indicam um alto grau de pureza para os copolímeros em blocos obtidos nestas duas reações. É importante ressaltar que estas reações foram conduzidas utilizando excesso de PNVCL-N₃ em relação a PCL-alcino.

Figura 6.15 – Espectros de RMN ^1H da PNVCL- N_3 , dos homopolímeros de ϵ -caprolactama funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) e dos produtos das reações CAD[10] e CAD[11]

Fonte: autoria própria.

De modo geral, a partir dos espectros de RMN ^1H dos produtos das reações CAD[10] e CAD[11], é possível observar os deslocamentos característicos da PCL em δ (ppm) = 4,05 (2H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, **s**), 2,30 (2H, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$, **p**), 1,64 e 1,37

(2H, -CH₂- da cadeia carbônica alifática, **q** e **r**, respectivamente). Estes espectros também mostram os picos típicos da PNVCL em δ (ppm) = 4,40 (1H, -NCH- da posição α , **c**), 3,10 (2H, -NCH₂-, **d**), 2,25 (2H, -C(=O)CH₂-, **h**) e 1,0–2,0 (6H, -CH₂-, **e**, **f**, e **g** do anel caprolactama, e 2H, -CH₂- da cadeia carbônica principal, **i**).

Comparando-se os espectros dos homopolímeros, PCL-alcino, com os espectros dos produtos das reações de cicloadição, observou-se o deslocamento do pico “**b**” (2H, -CH₂C≡CH), presente nos espectros dos homopolímeros em 4,68 ppm, para aproximadamente 5,22 ppm (“**o**”), nos espectros dos produtos. Além disso, houve o aparecimento de um novo pico em aproximadamente 7,78 ppm nos espectros dos produtos das reações de cicloadição, o qual é referente aos prótons do grupo metino do anel triazol (1H, CH, **n**). Logo, esses resultados confirmam o acoplamento dos blocos de PNVCL com os blocos de PCL, resultando na formação dos pretendidos copolímeros em blocos.

Por fim, a PNVCL funcionalizada com grupo azida (PNVCL-N₃), os homopolímeros de PCL funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) e os copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações CBD[10] e CBD[11] tiveram suas propriedades térmicas avaliadas pela técnica de DSC. Os termogramas de DSC destes materiais estão apresentados na Figura 6.16. A Tabela 6.14 resume os resultados obtidos por DSC para os homopolímeros funcionalizados e para os copolímeros em blocos, obtidos nas reações CBD[10] e CBD[11].

Figura 6.16 – Termogramas de DSC da PNVCL-N₃, dos homopolímeros de ϵ -caprolactama funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) e dos copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações CBD[10] e CBD[11]

Fonte: autoria própria.

Tabela 6.14 – Caracterização térmica por DSC da PNVCL-N₃, dos homopolímeros de ϵ -caprolactama funcionalizados com grupo alcino (PCL-alcino) e dos copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PCL, obtidos nas reações CBD[10] e CBD[11]

Material	Tg ₁ (°C)	Tg ₂ (°C)	Tm ₁ (°C)	ΔH_m (J/g)	X _c ^a (%)
PNVCL-N ₃	175,4	-	-	-	-
PCL-alcino[1]	-	-53,0	53,1	73,9	54,3
PCL-alcino[2]	-	-51,9	55,7	77,0	56,6
PNVCL- <i>b</i> -PCL[1] (CBD[10])	nd	nd	nd	nd	nd
PNVCL- <i>b</i> -PCL[2] (CBD[11])	nd	nd	nd	nd	nd

nd = não determinado; ^a $X_c(\%) = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \cdot 100$; ΔH_m^0 = entalpia de fusão da PCL 100% cristalina = 136 J.g⁻¹ (KESEL et al., 1999)

Fonte: autoria própria.

Analisando o termograma do homopolímero amorfo, PNVCL-N₃, não é possível identificar qualquer pico que poderia ser atribuído à de fusão para esse material. No entanto, seu termograma mostrou uma transição vítrea (T_g) em 175,4°C.

Já, a partir dos termogramas dos homopolímeros semicristalinos, PCL-alcino, foi possível identificar os picos referentes ao evento de primeira ordem, endotérmico, relacionado à fusão destes materiais. A temperatura no máximo do pico referente a este evento foi de 53,1 °C para a PCL-alcino de menor massa molar (PCL-alcino[1]), e de 55,7 °C para a PCL-alcino de maior massa molar (PCL-alcino[2]). A partir do valor de entalpia relacionada a esse evento, o grau de cristalinidade (X_c) destes materiais foi determinado em 54,3 %, para a PCL-alcino[1], e 56,6%, para a PCL-alcino[2]. O evento endotérmico relacionado à transição vítrea (T_g) foi observado no termograma de ambos os materiais. Os valores de T_g foram estimados em -53,0 para a PCL-alcino[1], e em -51,9 para a PCL-alcino[2].

Os termogramas de DSC de ambos os copolímeros em blocos, para as condições de análise utilizadas, não mostraram nenhum evento que pudesse ser atribuído à T_g ou à T_m desses materiais. A inexistência nos termogramas de DSC de um pico endotérmico relacionado à fusão dos copolímeros em blocos sugere que estes copolímeros possuem característica de material amorfo ou graus de cristalinidade muito baixos, sendo necessário avaliar a cristalinidade desses materiais pela técnica de DRX.

Esses resultados de DSC obtidos para estes copolímeros em bloco são similares aos resultados apresentados no item 5.3.2 do Capítulo 5 para este mesmo tipo de copolímero, PNVCL-*b*-PCL.

6.4 CONCLUSÕES

Os copolímeros em blocos, poli(ϵ -caprolactona)-*b*-poli(*N*-vinilcaprolactama) (PCL-*b*-PNVCL), foram obtidos com sucesso pela combinação entre as técnicas de polimerização do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL contendo grupo azida e as macrocadeias de PCL contendo grupo alcino.

Para a síntese do homopolímero de *N*-vinilcaprolactama (NVCL) contendo

grupo terminal azida (PNVCL-N₃), um agente de transferência de cadeia, do tipo xantanto, contendo grupo azida (acetato de 2- [(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila) (CTA-N₃) foi previamente sintetizado e empregado como agente de controle na polimerização RAFT/MADIX da NVCL. Estas polimerizações foram conduzidas sob diferentes condições experimentais, tais como diferentes razões de concentração molar de iniciador e/ou monômero em relação ao agente de transferência de cadeia e diferentes solventes (1,4-dioxano e anisol). A partir deste estudo, para as reações de polimerização RAFT/MADIX da NVCL, foi observado um período de indução, principalmente para as reações conduzidas com as menores razões molares de iniciador ou de monômero em relação ao agente de controle. Também foi observado que, quanto maior a concentração de monômero utilizada, maiores foram a velocidade de polimerização, a conversão limite de monômero e a massa molar dos homopolímeros obtidos. Por outro lado, o tipo de solvente utilizado na síntese não teve nenhum efeito significativo na cinética da polimerização e nas propriedades finais dos homopolímeros (M_n e Đ). Além disso, de modo geral, é possível concluir que a polimerização da NVCL na presença do CTA-N₃ apresentou controle parcial por parte deste agente de controle, sendo que as reações conduzidas com as menores proporções de iniciador em relação ao CTA foram as que mostraram melhor controle.

Quanto à síntese da poli(ε-caprolactona) com terminação alcino (PCL-alcino), via polimerização por abertura de anel da ε-CL, iniciada pelo álcool propargílico, as análises de FTIR e de RMN ¹H comprovaram a estrutura química da PCL-alcino. Além disso, a técnica de GPC confirmou a obtenção dos homopolímeros de ε-CL, de duas diferentes massas molares e de baixo índice de dispersidade, sendo que quanto maior a concentração de álcool propargílico, menor é a massa molar da PCL-alcino gerada.

Para o estudo referente às formulações e aos parâmetros de síntese empregados na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PCL-alcino, realizado a fim de otimizar esta reação de acoplamento, é possível apresentar as seguintes conclusões: para as condições experimentais utilizadas, as cicloadições conduzidas na presença de CuBr, em DMF, foram as que apresentaram maiores valores de conversão quando comparadas com as reações conduzidas na presença de sulfato de cobre pentahidratado e do ascorbato de sódio, em uma mistura de DMF e água. Estes resultados foram explicados pelo efeito da água no

meio reacional que teria diminuído a solubilidade da PCL e consequentemente, teria limitado as interações entre o grupo alcino da PCL e o grupo azida da PNVCL. O aumento na concentração de CuBr, PMDTA e/ou da temperatura resultaram em um aumento substancial na conversão das reações de cicloadição. As análises de GPC comprovaram o acoplamento entre os homopolímeros, PNVCL-N₃ e PCL-alcino, levando à formação dos copolímeros em blocos. Além disso, as análises de FTIR mostraram o desaparecimento da função azida da PNVCL-N₃, após reação com a PCL-alcino, confirmando a formação do anel triazol. As análises de RMN confirmaram a estrutura química dos pretendidos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL. Por fim, as análises de DSC indicaram que os copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, obtidos via esta rota sintética, possuem características de material amorfo ou graus de cristalinidade muito baixos.

CAPÍTULO 7

7 SÍNTESE DE COPOLÍMEROS EM BLOCOS, PNVCL-*b*-PHBHV, VIA COMBINAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS DE POLIMERIZAÇÃO DO TIPO RAFT/MADIX E DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR ENTRE AZIDAS E ALCINOS

7.1 MATERIAIS E MÉTODOS

7.1.1 Materiais

O poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV, 8,6% HV, gentilmente cedido pela PHB Industrial S/A) com massa molar numérica média (M_n) de 114873 g.mol⁻¹ e dispersidade ($\bar{D}$) igual a 2,86 foi disperso em um grande volume de água, filtrado, lavado com éter dietílico e secado em estufa a vácuo. Homopolímero de NVCL contendo grupo azida em uma de suas extremidades de cadeia (PNVCL-N₃, M_n RMN = 8344 g.mol⁻¹, M_n GPC = 3298 g.mol⁻¹ e $\bar{D}$ = 1,45). As condições experimentais e os resultados referentes a este material (PNVCL-N₃) estão apresentados no capítulo 6 desta tese.

Os reagentes: dibutil-dilaurato de estanho (DBTD, 95%, Synth), álcool propargílico (99%, Sigma-Aldrich), brometo de cobre (CuBr, 98%, Sigma-Aldrich e N,N,N',N'',N''-pentametildietilenotriamina (PMDTA, 99%, Sigma-Aldrich), foram utilizados como recebidos.

O solvente, tolueno P.A. (99,5%, Synth), foi destilado com sódio metálico, a pressão atmosférica. A dimetilformamida P.A. foi destilada a pressão reduzida, na presença de hidreto de cálcio (CaH₂). Os demais solventes utilizados nas etapas de purificação, hexano P.A. (98,5, Synth), acetato de etila P.A. (99,5, Synth), éter etílico P.A. (98%, Synth) e diclorometano P.A. (DCM, 99,5%, Synth), foram usados sem purificação prévia. Toda a água utilizada foi deionizada.

7.1.2 Métodos

Copolímeros em blocos, anfifílicos, termossensíveis, poli(N-vinil caprolactama)-*b*-poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PNVCL-*b*-PHBHV) foram preparados pela combinação das técnicas de polimerização do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. Primeiramente, o homopolímero de NVCL funcionalizado com grupo azida foi sintetizado via polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de controle, previamente sintetizado, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila. Paralelamente, as macrodadeias de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino foram preparadas pela reação de transesterificação entre um PHBHV de alta massa molar e o álcool propargílico. Em seguida, os copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PHBHV, foram obtidos via reação de acoplamento do tipo cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL, contendo grupo azida terminal, e o PHBHV, contendo grupo alcino terminal.

7.1.2.1 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo grupo terminal alcino (PHBHV-alcino)

Macrocadeias de PHBHV de baixa massa molar ($M_n \leq 10.000 \text{ g.mol}^{-1}$) e contendo grupo alcino em uma de suas extremidades de cadeia (PHBHV-alcino) foram obtidas via reação de transesterificação entre o PHBHV de alta massa molar ($M_{n\text{GPC}} = 114873 \text{ g.mol}^{-1}$ e $\bar{D} = 2,86$) e o álcool propargílico. A transesterificação foi catalisada por dibutil-dilaurato de estanho (DBTD), a 110°C , e utilizando tolueno como solvente (Esquema 7.1).

Esquema 7.1-Redução de massa molecular do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) via transesterificação com álcool propargílico

Fonte: autoria própria.

Primeiramente, uma reação de transesterificação do PHBHV (ReT[1]) foi realizada com coleta de amostras em tempos de reação pré-estabelecidos para que a massa molar do PHBHV-alcino, em função do tempo de reação, fosse conhecida. Em seguida, duas outras reações, PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2] foram conduzidas em maior escala durante dois diferentes tempos de reação, pré-determinados, para que macrocadeias, PHBHV-alcino, de duas diferentes massas molares fossem obtidas (Tabela 7.1).

Tabela 7.1- Redução de massa molar do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) via transesterificação com álcool propargílico

Reação	PHBHV (g)	Álcool propargílico (mL)	DBTD (g)	Tolueno (mL)
ReT[1] ^a	5	5	0,2	75
PHBHV-alcino[1] ^b	20	20	0,8	300
PHBHV-alcino[2] ^c	20	20	0,8	300

Temperatura: 110°C; ^a com coleta de amostras em tempos predeterminados; ^b 12 horas, ^c 7 horas

Fonte: autoria própria.

Para a primeira reação (ReT[1]), 5 g de PHBHV de alta massa molar, juntamente com 60 mL de tolueno, foram adicionados em um balão de fundo redondo com capacidade de 125 mL, equipado com agitação magnética. O sistema reacional foi imerso em banho de glicerina na temperatura de 130°C. Após total solubilização do PHBHV em tolueno, a temperatura do sistema foi abaixada para 110°C e uma solução de álcool propargílico e dibutil-dilaurato de estanho em 15 mL

de tolueno foi imediatamente adicionada ao balão dando início à reação de transesterificação. Alíquotas de aproximadamente 1mL foram retiradas do meio reacional em tempos de reação pré-determinados (2, 4, 6, 8, 10 e 12 horas) e o polímero foi imediatamente precipitado em hexano gelado. Em seguida, o PHBHV-alcino, recolhido por filtração e secado em estufa a vácuo, a temperatura ambiente, teve sua massa molar analisada pela técnica de GPC.

Determinados os tempos de reação, para a obtenção de PHBHV-alcino de duas massas molares significativamente diferentes, duas reações de transesterificação do PHBHV com álcool propargílico (PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2]) foram realizadas em maior escala, para que maior quantidade de material fosse obtida e estes pudessem ser aplicados nas etapas de síntese dos copolímeros em bloco, PHBHV-*b*-PNVCL, via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos. Após o tempo de reação, o PHBHV-alcino foi precipitado em hexano gelado e, posteriormente, recuperado por filtração. Após secagem em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 48 horas, o material obtido a partir da reação PHBHV-alcino[1] foi dissolvido em diclorometano e precipitado três vezes em uma mistura de solventes gelada, hexano/acetato de etila (15/85%, v/v). Já o material obtido a partir da reação PHBHV-alcino[2] foi precipitado quatro vezes nesta mistura. Por fim, ambos os materiais foram secados em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

7.1.2.2 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N₃ e o PHBHV-alcino

Neste presente estudo, o homopolímero, PNVCL-N₃, e as macrocadeias, PHBHV-alcino, foram acoplados via reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por brometo de cobre (CuBr), na presença da base nitrogenada, N,N,N',N'',N'''-pentametildietilenotriamina (PMDTA) (Esquema 7.2). Estas reações foram conduzidas em DMF, como solvente, na temperatura de 60 °C, por 120 horas, utilizando a razão molar, [PHBHV-alcino]₀: [PNVCL-N₃]₀: [CuBr]₀: [PMDTA]₀, igual a 1:1,25:4:4 (Tabela 7.2).

Esquema 7.2 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os blocos de PNVCL-N₃ e de PHBHV-alcino, catalisada por CuBr

Fonte: autoria própria.

Tabela 7.2 - Formulações usadas nas reações de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N₃ e o PHBHV-alcino, na presença de CuBr/PMDTA (CSM[1] e CSM[2])

Reação	M _n RMN PHBHV-alcino (g.mol ⁻¹)	PHBHV-alcino (g)	PNVCL-N ₃ (g)	CuBr (mg)	PMDTA (mg)
CSM[1] ^a	5687	0,6004	1,1011	61,8	73,9
CSM[2] ^b	9807	1,1461	1,2189	68,4	81,8

M_n RMN PNVCL-N₃ = 8344 g.mol⁻¹; razão molar [PHBHV-alcino]₀: [PNVCL-N₃]₀: [CuBr]₀: [PMDTA]₀ = 1:1,25:4:4; solvente da reação: DMF (^a 17,0 mL e ^b 23,7 mL); tempo de reação: 120 horas; temperatura de síntese: 60 °C

Fonte: autoria própria.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, os polímeros e uma determinada quantidade de DMF foram adicionados e colocados sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio gasoso. Soluções de CuBr e de PMDTA foram preparadas, separadamente, com DMF, em frascos de vidros, e colocadas sob agitação e fluxo de nitrogênio gasoso. Em seguida, o sistema reacional, contendo a solução de polímero, foi colocado em banho de gelo, e as demais soluções referentes a cada formulação foram adicionadas. Por fim, a mistura resultante foi deixada reagir por 120 horas (5 dias), a 60 °C, sob agitação, em atmosfera de nitrogênio gasoso. Decorrido esse tempo, o polímero foi precipitado em éter dietílico gelado, filtrado e secado a vácuo a temperatura ambiente, por 24 horas. Para a remoção da PNVCL-

N₃ residual dos produtos destas sínteses, os mesmos foram dissolvidos em DMF, e essa solução orgânica foi colocada em um saco de diálise (MWCO = 12 – 14 KD) e dialisada em água por 48 horas. Em seguida, o polímero foi extraído da solução aquosa com DCM. A solução orgânica resultante foi passada por uma pequena coluna cromatográfica preenchida com óxido de alumínio para remoção de compostos contendo cobre. Por fim, o polímero foi novamente precipitado em éter dietílico gelado, filtrado e secado a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

7.2 CARACTERIZAÇÕES

As caracterizações dos materiais obtidos neste capítulo seguiram os mesmos procedimentos que os anteriormente detalhados no item 3.2, do capítulo 3.

7.3 RESULTADOS

7.3.1 Obtenção do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) contendo grupo terminal alcino (PHBHV-alcino)

Poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) de baixa massa molar, contendo grupo alcino em uma de suas extremidades de cadeia (PHBHV-alcino), foi obtido via reação de transesterificação entre o PHBHV de alta massa molar (M_n GPC = 114873 g.mol⁻¹ e $\bar{D}$ = 2,86) e o álcool propargílico. A reação foi realizada em solução, utilizando tolueno como solvente, catalisada por dibutil-dilaurato de estanho, a 110° C.

Os cromatogramas de GPC obtidos para cada amostra de polímero retirado do meio reacional e precipitado em hexano são apresentados na Figura 7.1. A Tabela 7.3 apresenta os valores de massa molar (M_n GPC) e índice de dispersidade ($\bar{D}$) dos materiais coletados da reação ReT[1], para diferentes tempos (t) de retirada

de alíquotas.

Figura 7.1– Cromatogramas de GPC das amostras coletadas na reação de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com álcool propargílico: ReT[1]

Fonte: autoria própria.

Tabela 7.3– Caracterização das amostras coletadas da reação de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com álcool propargílico: ReT[1]

t (h)	ReT[1]	
	Mn _{GPC} ^a (g.mol ⁻¹)	Đ ^a
0	114873	2,86
2	22461	2,49
4	11682	2,17
6	8412	1,83
8	5855	1,76
10	4736	1,64
12	4049	1,54

^a Determinada por GPC em clorofórmio

Fonte: autoria própria.

A partir dos valores apresentados na Tabela 7.3, observou-se que, quanto maior o tempo de reação de transesterificação, menor a massa molar e a dispersidade do PHBHV-alcino gerado. Resultados semelhantes a estes foram obtidos no estudo referente à transesterificação do PHBHV com etileno glicol

(Capítulo 4, item 4.3.1)

Posteriormente, com base nos resultados apresentados na Tabela 7.3, e visando a obtenção do PHBHV-alcino de duas massas molares diferentes, optou-se por reproduzir a reação de transesterificação até dois diferentes tempos de reação: 7 e 12 horas. Após os respectivos tempos de reação, o PHBHV-alcino obtido em ambas as reações foi submetido a um processo de purificação e fracionamento de cadeias por meio de precipitações consecutivas em uma mistura de solventes gelados, constituída por hexano e acetato de etila (25/75% v/v). Este procedimento foi realizado com objetivo de purificar e diminuir a dispersidade ($\mathfrak{D}$) do PHBHV-alcino.

A Tabela 7.4, apresenta os valores de massa molar (M_n) e de dispersidade ($\mathfrak{D}$) dos materiais obtidos nas reações de transesterificação do PHBHV com álcool propargílico, PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2]. Os cromatogramas de GPC dos polímeros preparados a partir destas reações são apresentados na Figura 7.2.

Figura 7.2– Cromatogramas de GPC dos materiais obtidos nas reações de transesterificação do poli (3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com álcool propargílico: PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2]

Fonte: autoria própria.

Tabela 7.4 – Caracterização dos produtos das reações de transesterificação do poli(3- hidroxibutirato-co-3-hidroxicvalerato) (PHBHV), com álcool propargílico: PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2]

Reação	t (h)	M_n RMN ^a (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^b (g.mol ⁻¹)	$\bar{D}$ ^b
PHBHV-alcino[1]	12	5687	4536	1,45
PHBHV-alcino[2]	7	9807	9403	1,47

^a Determinada a partir do espectro de RMN ¹H do PHBNHV-alcino pela comparação entre a área do pico referente aos prótons do grupo metileno (2H) em 4,68 ppm, com as áreas dos picos referentes aos prótons dos grupos metino (1H) e metil (3H) em 5,25 e 0,85 ppm, respectivamente. ^b Determinada por GPC em clorofórmio.

Fonte: autoria própria.

A partir dos dados mostrados na Tabela 7.4, observou-se que ambos os produtos de reação, após o processo de fracionamento de cadeias, além de apresentarem M_n significativamente diferentes, também exibiram valores de dispersidade ($\bar{D}$) inferiores a 1,5, como era almejado.

Em seguida, a estrutura química do PHBHV-alcino foi avaliada pela técnica de espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear. As Figura 7.3 e 7.4 apresentam, respectivamente, os espectros de FTIR e de RMN ¹H dos produtos das reações PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2].

Figura 7.3 - Espectros de FTIR dos produtos das reações de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com álcool propargílico: PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2]

Fonte: autoria própria.

Os espectros de FTIR dos produtos das reações, PHBHV-alcino[1] e PHBHV-alcino[2], exibiram as bandas de deformação características do PHBHV, tais como a deformação axial de carbonila (C=O) em 1722 cm⁻¹, de C-O de éster em 1275 cm⁻¹, de O-H em 3431 cm⁻¹ e de C-C em 976 cm⁻¹. Os espectros também apresentaram as bandas de deformação angular simétrica no plano dos grupos metila (-CH₃) em 1380 cm⁻¹ e a banda típica da conformação helicoidal das cadeias em 1222 cm⁻¹ (BLOEMBERGEN et al., 1986; LAMBEEK; VORENKAMP; SCHOUTEN, 1995). As bandas no intervalo compreendido entre 2830 e 3070 cm⁻¹ correspondem às deformações axiais de C-H de grupamentos metila e metileno. As bandas em 1130 e 1180 cm⁻¹ são referentes, respectivamente, aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo -C-O-C- (BLOEMBERGEN et al., 1986; LAMBEEK; VORENKAMP; SCHOUTEN, 1995). Além disso, a banda de vibração de deformação axial de ≡C-H aparece em 3255 cm⁻¹.

A Figura 7.4 apresenta os espectros de RMN ¹H dos produtos das reações de transesterificação do PHBHV com álcool propargílico, PHBHV-alcino[1] e PHBHV-

alcino[2], respectivamente.

Figura 7.4- Espectros de RMN ^1H dos produtos das reações de transesterificação do poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBHV) com álcool propargílico: **(a)** PHBHV-alcino[1] e **(b)** PHBHV-alcino[2]

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de RMN ^1H , apresentados na Figura 7.4, é possível atribuir deslocamentos químicos que caracterizam o PHBHV, em: δ (ppm) = 5,10-5,32 (1H, -CH- do HB e HV, **a** e **d** respectivamente), 2,40-2,67 (2H, -CH₂- do HB e HV, **c** e **g** respectivamente), 1,5-1,7 (2H, -CHCH₂CH₃ do HV, **e**), 1,20-1,35 (3H, -CHCH₃ do HB, **b**) e 0,79-0,95 (3H, -CHCH₂CH₃ do HV, **f**). Além disso, foi possível observar os prótons adjacentes ao grupo terminal hidroxil característico da molécula de PHBHV em aproximadamente 4,16 ppm (1H, -CH(CH)₃OH, **a'**), e os prótons provenientes da molécula do álcool propargílico acoplada na extremidade da cadeia de PHBHV em 4,67 ppm (2H, HC≡C-CH₂-, **h**) e 2,36 ppm (1H, HC≡C-CH₂-, **i**). Logo, esses resultados confirmam a estrutura química do PHBHV funcionalizado com

grupo alcino (PHBHV-alcino).

7.3.2 Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL-N₃ e o PHBHV-alcino

As reações de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL funcionalizada com grupo azida (PNVCL-N₃) e as macromoléculas de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino (PHBHV-alcino) foram realizadas na presença do brometo de cobre (CuBr), como fonte de Cu(I), e da base nitrogenada, N,N,N',N'',N'''-pentametildietilenotriamina (PMDTA), utilizando dimetilformamida (DMF), como solvente, a 60°C, durante 120 horas.

Os copolímeros em bloco obtidos a partir destas reações de cicloadição, já purificados, foram analisados pelas técnicas de GPC, FTIR, RMN ¹H e DSC.

Os cromatogramas de GPC da PNVCL-N₃, das macromoléculas de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino (PHBHV-alcino) e dos produtos das reações de cicloadição, já purificados, CSM[1] e CSM[2], são apresentados na Figuras 7.5.

Figura 7.5 - Cromatogramas de GPC **(a)** da PNVCL-N₃[1], do PHBHV-alcino[1], e do produto da reação de cicloadição CSM[1]; e **(b)** da PNVCL-N₃[1], do PHBHV-alcino[2], e do produto da reação de cicloadição, CSM[2]

Fonte: autoria própria.

A Tabela 7.5 resume os valores de massas molares (M_n) e dos índices de dispersidade ($\mathcal{D}$) dos polímeros, PNVCL-N₃ e PHBHV-alcino, e dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2].

Tabela 7.5 – Valores de massas molares (M_n) e dispersidade ($\mathcal{D}$) dos polímeros, PNVCL-N₃ e PHBHV-alcino, e dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2]

Reação	M_n RMN ^a (g.mol ⁻¹)	M_n GPC ^b (g.mol ⁻¹)	$\mathcal{D}$ ^b
PNVCL-N ₃	8344	3298	1,45
PHBHV-alcino[1]	5687	4536	1,45
PHBHV-alcino[2]	9807	9403	1,47
CSM[1]	-	6642	1,47
CSM[2]	-	11190	1,48

^a Determinada por RMN ¹H; ^b determinada por GPC em THF e TEA (0,3% v/v).

Fonte: autoria própria.

A partir dos valores de massa molar (M_n GPC) determinados para os produtos das reações CSM[1] e CSM[2], é possível confirmar a ocorrência da reação de acoplamento entre os blocos de PNVCL funcionalizados com grupo azida (PNVCL-N₃) e de PHBHV funcionalizado com grupo alcino (PHBHV-alcino), uma vez que esses produtos apresentaram valores de massa molar significativamente superiores as de seus respectivos blocos de partida, PNVCL-N₃ e PHBHV-alcino. Além disso, os produtos destas duas reações apresentaram baixos valores de dispersidade e diagramas de distribuição de massas molares do tipo monomodal.

O sucesso na síntese dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, via esta rota sintética, também foi confirmado pelas técnicas de FTIR e RMN ¹H. As figuras 7.6 e 7.7 apresentam, respectivamente, os espectros de FTIR e RMN ¹H que confirmam a composição química esperada para os copolímeros em blocos, sintetizados via reação de cicloadição.

Figura 7.6 – Espectros de FTIR da PNVCL-N₃, dos PHBHV-alcino e dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2]

Fonte: autoria própria.

Assim como era esperado, os espectros de FTIR dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2] mostraram as bandas de deformação características da PNVCL e do PHBHV, como por exemplo, a banda de deformação axial da carbonila (C=O) do anel caprolactama em 1630 cm⁻¹, e a banda de absorção de C=O de grupo éster localizada em 1725 cm⁻¹. A formação dos copolímeros em blocos também é confirmada pelo desaparecimento da banda localizada em aproximadamente 2100 cm⁻¹, referente ao grupo azida ($-N=N^+=N^-$), nos espectros dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2]. Além disso, esses resultados de FTIR, em concordância com os resultados de GPC, também indicam um alto grau de pureza para os copolímeros em blocos obtidos nestas duas reações, que é confirmado pela ausência de resíduo de PNVCL-N₃ que foi utilizado em excesso, em relação ao PHBHV-alcino, nestas reações.

Figura 7.7 – Espectros de RMN ^1H da PNVL- N_3 , das macromoléculas de PHBV funcionalizadas com grupo alcino (PHBV-alcino) e dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2]

Fonte: autoria própria.

A partir dos espectros de RMN ^1H dos produtos das reações CSM[1] e CSM[2], é possível observar os deslocamentos característicos do PHBHV em δ (ppm) = 5,10-5,32 (1H, -CH- do HB e HV, **u** e **q** respectivamente), 2,40-2,67 (2H, -CH₂- do HB e HV, **t** e **p** respectivamente), 1,20-1,35 (3H, -CHCH₃ do HB, **v**) e 0,79-0,95 (3H, -CHCH₂CH₃ do HV, **s**). Os deslocamentos químicos da PNVCL também estão presentes nestes espectros em: δ (ppm) = 4,45 (1H, -NCH- da posição α , **c**), 3,15 (2H, -NCH₂-, **d**), 2,25 (2H, -C(=O)CH₂-, **h**) e 1,0-2,0 (6H, -CH₂-, **e**, **f**, e **g** do anel caprolactama, e 2H, -CH₂- da cadeia carbônica principal, **i**).

Comparando-se os espectros das macrocadeias de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino (PHBHV-alcino) com os espectros dos produtos das reações de cicloadição, a partir do deslocamento do pico "**h**", presente nos espectros dos PHBHV-alcino em 4,68 ppm, para aproximadamente 5,22 ppm nos espectros dos produtos (**o**, sobreposto pelos picos **q** e **u**), somado ao aparecimento de um novo pico em 7,82 ppm, característico dos grupos metino do anel triazol (CH), é possível confirmar a ocorrência da reação de cicloadição entre os grupos azida e alcino dos polímeros precursores, resultando na formação dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV.

É importante citar que não foi possível determinar a conversão destas reações pela comparação entre as áreas dos prótons dos grupos metileno (-CH₂C $\equiv$ CH e -CH₂OH) de ambas as extremidades da cadeia de PHBHV-alcino, antes e após a reação de cicloadição com a PNVCL-N₃, uma vez que estes picos estão sobrepostos pelos picos característicos da PNVCL. No entanto, estes resultados, isto é, o deslocamento do pico "**h**", presente nos espectros do PHBHV-alcino em 4,68 ppm, para aproximadamente 5,22 ppm nos espectros dos produtos, indica uma alta taxa de conversão para estas reações, confirmando a alta eficiência desta rota sintética.

Além disso, também vale mencionar que não foi possível determinar a massa molar destes copolímeros em blocos pela técnica de RMN ^1H , pois todos os picos característicos das unidades de HV (**p**, **q**, **r** e **s**) do bloco de PHBHV estão, nos espectros dos produtos, sobrepostos por outros picos provenientes do copolímero em bloco.

Por fim, a PNVCL funcionalizada com grupo azida (PNVCL-N₃), as macromoléculas de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino (PHBHV-alcino) e os

copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, tiveram suas propriedades térmicas avaliadas pela técnica de DSC. Os termogramas de DSC destes materiais estão apresentados na Figura 7.8. A Tabela 7.6 resume os resultados obtidos por DSC para estes materiais.

Figura 7.8 – Termogramas de DSC da PNVCL-N₃, das macromoléculas de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino (PHBHV-alcino) e dos copolímeros em bloco, PNVCL-*b*-PHBHV, obtidos nas reações de cicloadição, CSM[1] e CSM[2]

Fonte: autoria própria.

Tabela 7.6 – Caracterização térmica por DSC da PNVCL-N₃, das macromoléculas de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino (PHBHV-alcino) e dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, obtidos nas reações de cicloadição, CSM[1] e CSM[2]

Material	T _{g1} (°C)	T _{g2} (°C)	T _{m1} (°C)	T _{m2} (°C)	ΔH _{m1} (J/g)	ΔH _{m2} (J/g)	X _c ^{a, b} (%)
PNVCL-N ₃	175,4	-	-	-	-	-	-
PHBHV-alcino[1]	-	3,3	135,7	147,7	21,6	49,8	45,7
PHBHV-alcino[2]	-	4,7	146,3	157,4	39,2	51,3	47,1
PNVCL- <i>b</i> -PHBHV[1] (CSM[1])	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
PNVCL- <i>b</i> -PHBHV[2] (CSM[2])	nd	14,9	nd	nd	nd	nd	nd

Nd = não determinado; ^a $X_c(\%) = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^o} \cdot 100$; ΔH_m^o = entalpia de fusão do PHBHV 100% cristalino = 109 J.g⁻¹ (DAGNON et al. 2009). ^b Calculado a partir da T_{m2}.

Fonte: autoria própria.

Assim como já mostrado anteriormente no Capítulo 6 (Item 6.3.3), o termograma do homopolímero amorfo, PNVCL-N₃, apresentou um evento endotérmico relacionado à transição vítrea (T_g) em 175,4 °C.

Ambos os polímeros semicristalinos, PHBHV-alcino, apresentaram fenômenos endotérmicos com transição de segunda ordem, referentes à transição vítrea (T_g) em seus termogramas. Os valores de T_g foram estimados em 3,3 °C para o PHBHV-alcino de menor massa molar (PHBHV-alcino[1]), e em 4,7°C para o PHBHV-alcino de maior massa molar (PHBHV-alcino[2]). Além disso, dois picos relacionados a eventos de primeira ordem, endotérmicos, referentes à fusão (T_{m1} e T_{m2}), foram observados para estes materiais. Esses dois picos de fusão podem ser atribuídos ao processo de fusão-recristalização-fusão durante o aquecimento subsequente do polímero (LIU et al., 2009). O segundo ponto de fusão (T_{m2}), o de maior temperatura, é o utilizado como o ponto de fusão do PHBHV. A partir dos resultados apresentados na Tabela 7.6, é possível observar que o PHBHV-alcino[2], de maior massa molar, foi o que exibiu os maiores valores de T_{m2} e X_c (157,4 °C e 45,1%, respectivamente), em comparação com os resultados obtidos para o PHBHV-alcino[1] de menor massa molar (147,7 °C e 47,1%, respectivamente).

Quanto aos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, para as condições de análise utilizadas, seus termogramas não mostraram nenhum evento que pudesse ser atribuído à temperatura de fusão (T_m) desses materiais. Além disso, apenas para o copolímero em bloco, CSM[2], foi possível observar um evento térmico relacionado

à transição vítrea ($T_{g2} = 14,9\text{ }^{\circ}\text{C}$). Contudo, a inexistência nos termogramas de DSC de um pico endotérmico relacionado à fusão dos copolímeros em blocos sugere que estes copolímeros possuem características de material amorfo ou graus de cristalinidade muito baixos, sendo necessário avaliar a cristalinidade desses copolímeros pela técnica de DRX.

7.4 CONCLUSÕES

Copolímeros em bloco, poli(*N*-vinilcaprolactama)-*b*-poli(3-hidroxiбутirato-*co*-3-hidroxiуalerato) (PNVCL-*b*-PHBHV), foram obtidos com sucesso via a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL contendo grupo azida (previamente sintetizada) e as macrocadeias de PHBHV contendo grupo alcino.

O poli(3-hidroxiбутirato-*co*-3-hidroxiуalerato) de dois diferentes valores de massa molar e contendo grupo alcino, foi preparado pela redução da massa molar de um PHBHV de alta massa molar, via reação de transesterificação com álcool propargílico, catalisada por dibutil-dilaurato de estanho, a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, em tolueno, durante diferentes tempos de reação. Resultados de GPC confirmaram a obtenção das macrocadeias de PHBHV de diferentes massas molares. Somado a isso, as análises de FTIR e de RMN ^1H confirmaram a funcionalização do PHBHV, com a introdução do grupo alcino em uma das extremidades da cadeia polimérica.

Quanto ao acoplamento entre os blocos de PNVCL contendo grupo azida e os blocos de PHBHV contendo grupo alcino via reação de cicloadição 1,3-dipolar, as análises de GPC comprovaram o acoplamento destes blocos poliméricos levando à formação de copolímeros em blocos com massas molares relativamente maiores que as de seus blocos precursores. Além disso, as análises de FTIR mostraram o desaparecimento da função azida da PNVCL- N_3 após reação com o PHBHV-alcino. As análises de RMN comprovaram o desaparecimento da função alcino do PHBHV-alcino e a formação do anel triazol. Por fim, as análises de DSC indicaram que os copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, apresentam características de material amorfo ou graus de cristalinidade muito baixos.

CAPÍTULO 8

8 CONCLUSÃO GERAL

Neste trabalho, diferentes tipos de copolímeros em blocos, anfífilos, termossensíveis e parcialmente biodegradáveis, todos eles constituídos por diferentes tamanhos de bloco hidrofóbico e/ou hidrofílico, foram preparados via diferentes rotas sintéticas.

Os copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm e PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, foram preparados via mecanismo de polimerização por Transferência Reversível de Cadeias via Adição-Fragmentação, mediada por macroagentes RAFT do tipo xantato (RAFT/MADIX). Os resultados obtidos nas sínteses dos macroagentes RAFT (poli(ϵ -caprolactona)-*o*-etil-xantato (PCL-*o*EX) e poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato)-*o*-etil-xantato (PHBHV(*o*EX)₂)), indicaram que as rotas químicas utilizadas são adequadas para o preparo destes materiais, uma vez que as estruturas químicas destes agentes de controle foram confirmadas com sucesso pelas técnicas de FTIR, RMN ¹H e UV/vis. A eficiência destes macroagentes RAFT no controle da polimerização da NIPAAm, e a extensão das macrocadeias de PCL e de PHBHV, com a consequente formação dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm e PNIPAAm-*b*-PHBHV-*b*-PNIPAAm, foi comprovada pela técnica de GPC. Além disso, as análises de FTIR e RMN ¹H confirmaram as estruturas químicas destes copolímeros em blocos, constituídos por diferentes tamanhos de bloco de PNIPAAm e de PCL ou PHBHV. Somado a isso, a partir das análises de DSC e de DRX, pode-se concluir que estes copolímeros possuem grau de cristalinidade inferior aos de seus polímeros semi-cristalinos precursores (PCL-*o*EX e PHBHV(*o*EX)₂), sendo que, quanto maior o tamanho do bloco de polímero amorfo (PNIPAAm) presente na composição do copolímero em bloco, menor é o grau de cristalinidade do material.

Os copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, foram obtidos via combinação entre as técnicas de polimerização RAFT/MADIX e de polimerização por abertura de anel (ROP). Tendo isso como propósito, primeiramente, homopolímeros de NVCL,

contendo grupo hidroxila em uma de suas extremidades de cadeia foram obtidos via polimerização RAFT/MADIX da NVCL mediada pelo agente de controle, previamente sintetizado, 4-((hidroxibenzil)metil) O-etilditioester. Posteriormente, esses homopolímeros hidroxilados (PNVCL-OH) tiveram seu grupo o-etil-xantato removido pela técnica de remoção induzida por radiais. Por fim, estes homopolímeros foram empregados como macroiniciadores na polimerização por abertura de anel da ϵ -CL. As análises de RMN ^1H e FTIR, e de GPC confirmaram a obtenção dos homopolímeros de NVCL contendo grupo hidroxila terminal (PNVCL-OH), e de baixo valor de dispersidade, respectivamente. Quanto à remoção do grupo o-etil-xantato, presente na extremidade da cadeia de PNVCL-OH, as análises de FTIR, RMN ^1H e UV/vis indicaram uma alta eficiência de remoção por meio da rota química utilizada. Por fim, a viabilidade dos homopolímeros, PNVCL-OH, em atuarem como macroiniciadores na polimerização por abertura de anel da ϵ -CL, visando à obtenção dos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, foi confirmada pelas técnicas de GPC, FTIR e RMN ^1H . Além disso, as análises de DSC e DRX indicaram um baixo grau de cristalinidade para todos os copolímeros obtidos nesta etapa do trabalho.

Uma segunda rota química foi empregada para a síntese destes copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PCL, a qual consistiu na combinação do mecanismo de polimerização do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL contendo grupo azida e as macrocadeias de PCL contendo grupo alcino. A partir do estudo referente à síntese do homopolímero de NVCL contendo grupo terminal azida (PNVCL-N₃), via polimerização RAFT da NVCL mediada pelo agente de controle, acetato de 2-[(etóxicarbonotioil)tiol(fenil)] azido-etila, foi possível concluir que este agente RAFT controu de modo parcial a polimerização da NVCL. No entanto, as análises de FTIR e RMN ^1H confirmaram a presença do grupo azida nas macrocadeias de PNVCL. Quanto à síntese dos homopolímeros de ϵ -CL, os resultados obtidos para estes materiais indicaram que a rota química utilizada é adequada para o preparo destes materiais funcionalizados com grupo alcino. O acoplamento entre os blocos PNVCL-N₃ e PCL-alcino foi confirmado pelas análises de GPC, uma vez que os valores de massa molar dos produtos das reações de cicloadição foram significativamente superiores aos dos blocos poliméricos precursores. Além disso, as análises de FTIR e/ou de RMN ^1H confirmaram o desaparecimento das funções azida da PNVCL e alcino da PCL e, conseqüentemente, a formação do anel triazol após a reação de acoplamento entre

esses blocos poliméricos. Quanto à cristalinidade destes copolímeros em blocos, as análises de DSC indicaram que os mesmos apresentam características de material amorfo ou graus de cristalinidade muito baixos.

Quanto aos copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, estes foram preparados via combinação do mecanismo de polimerização do tipo RAFT/MADIX e de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a PNVCL contendo grupo azida (previamente preparada) e as macrocadeias de PHBHV contendo grupo alcino. Para este estudo, os resultados de GPC confirmaram a obtenção das macrocadeias de PHBHV de diferentes massas molares via reação de transesterificação de um PHBHV de alta massa molar com o álcool propargílico. Somado a isso, as análises de FTIR e de RMN ^1H confirmaram a funcionalização do PHBHV, com a introdução do grupo alcino em uma das extremidades da cadeia do polímero. Quanto ao acoplamento entre os blocos de PNVCL contendo grupo azida e os blocos de PHBHV contendo grupo alcino via reação de cicloadição 1,3-dipolar, as análises de GPC comprovaram o acoplamento destes blocos poliméricos levando à formação de copolímeros em blocos com massas molares relativamente maiores que as de seus blocos precursores. Além disso, as análises de FTIR e RMN ^1H mostraram, respectivamente, o desaparecimento da função azida da PNVCL- N_3 e da função alcino do PHBHV após a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre estes blocos poliméricos. As análises de RMN também confirmaram a presença do anel triazol na estrutura química dos copolímeros em blocos obtidos. Por fim, as análises térmicas de DSC indicaram que estes copolímeros em blocos, PNVCL-*b*-PHBHV, também apresentam características de material amorfo ou material com graus de cristalinidade muito baixos.

A sensibilidade térmica e o diâmetro hidrodinâmico das micro/nanopartículas preparadas a partir dos copolímeros em blocos, PCL-*b*-PNIPAAm e PNVCL-*b*-PCL, foram avaliados em função da composição dos copolímeros em blocos. A partir deste estudo, pode-se concluir que os tamanhos de ambos os blocos, hidrofóbico (PCL) e hidrofílico (PNIPAAm ou PNVCL), exercem influência na concentração micelar crítica (CMC) e na temperatura crítica inferior de solubilização (LCST) do copolímero em bloco, e no diâmetro hidrodinâmico das micelas obtidas a partir destes materiais. Uma vez que, quanto maior o comprimento do bloco hidrofílico, maior é o valor de CMC e de LCST do copolímero devido a sua maior solubilidade em água. Em contrapartida, quanto maior o tamanho do bloco hidrofóbico, menos

hidrofílico é o material, e, conseqüentemente, menor é o valor de CMC e de LCST do copolímero em bloco. Além disso, a partir da técnica de DLS, pode-se concluir que um aumento no tamanho do bloco hidrofílico e/ou do bloco hidrofóbico leva à formação de micelas de maiores diâmetros hidrodinâmicos.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Avaliar a síntese destes copolímeros em blocos por outras rotas sintéticas, como por exemplo: (i) a transesterificação de um PHBHV de alta massa molar com homopolímeros de NVCL ou de NIPAAm funcionalizados com grupo hidroxila; (ii) a polimerização por abertura de anel da ϵ -CL com homopolímeros de NIPAAm contendo grupo hidroxila terminal; (iii) a polimerização controlada do tipo ATRP do NIPAAm ou da NVCL na presença de macrocadeias de PHBHV contendo átomo de bromo; (iv) a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre macrocadeias de PNIPAAm funcionalizadas com grupo azida com macrocadeias de PHBHV funcionalizadas com grupo alcino, etc.
- Avaliar a eficiência dos copolímeros obtidos nesta tese, como matrizes poliméricas (veículos), na encapsulação de princípios ativos hidrofóbicos, via diferentes métodos de encapsulação, tais como nanoprecipitação, emulsão-evaporação do solvente, diálise, atomização, etc.; e determinar a correlação entre o tamanho de cada bloco hidrofílico/hidrofóbico de cada copolímero com as propriedades finais das micro/nanopartículas, com a eficiência de encapsulação e com o perfil cinético de liberação para cada princípio ativo encapsulado, em diferentes temperaturas;
- Avaliar a aplicabilidade desses copolímeros em blocos anfifílicos e termosensíveis como estabilizantes poliméricos na encapsulação de fármacos hidrofílicos em matrizes poliméricas de PHBHV ou PCL, por exemplo, pelo método da dupla emulsão-evaporação do solvente;
- Avaliar a aplicabilidade desses copolímeros em blocos anfifílicos, junto a um polímero hidrofóbico (PCL ou PHBHV, por exemplo) na elaboração de

micro/nanofibras, contendo fármacos encapsulados, via a técnica de eletrofiação.

REFERÊNCIAS

- ALI, R.; FARAH, A.; BINKHATHLAN, Z. Development and characterization of methoxy poly(ethylene oxide)-block-poly(ϵ -caprolactone) (PEO-*b*-PCL) micelles as vehicles for the solubilization and delivery of tacrolimus. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, p. 258-265, 2017.
- ANTON, N.; BENOIT, J, P.; SAULNIER, P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-A review. **Journal of Controlled Release**, v. 128, p. 185–199, 2008.
- BAEK, K. et al. Self-assembly of nanostructured materials through irreversible covalent bond formation. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, p. 2221-2229, 2015.
- BAI, Z. et al. Spatial wettability patterning of glass microchips for water-in-oil-in-water (w/O/W) double emulsion preparation. **Sensors and Actuators B**, v. 215, p.330-336, 2015.
- BARADIE, B.; SCHOICHET, M. S. Synthesis of fluorocarbon vinyl acetate copolymers in supercritical carbon dioxides insight into bulk properties. **Macromolecules**, v. 35, p. 3569-3575, 2002.
- BARANDIARAN, I. et al. Generation of nanocomposites based on (PMMA-*b*-PCL)-grafted Fe₂O₃ nanoparticles and PS-*b*-PCL block copolymer. **European Polymer Journal**, v. 58, p. 226-232, 2014.
- BARNER-KOWOLLIK, C. et al. Mechanism and Kinetics of dithiobenzoate-mediated RAFT polymerization. 1. The current situation. **Journal of Polymer Science Part A : Polymer Chemistry**, p. 5809-5831, 2006.
- BASSYOUNI, F. et al. Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system. **Research Chemical Intermediates**, v. 41, p. 2165-2200, 2015.
- BILAN, R. et al. Quantum dot surface chemistry and functionalization for cell targeting and imaging. **Bioconjugate Chemistry**, v. 26, p. 609-624, 2015.
- BILATI, U., ALLÉMANN, E., DOELKER, E., Strategic approaches for overcoming peptide and protein instability within biodegradable nano- and microparticles. **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, p. 375-388, 2005.
- BINAULD, S. et al. Emulsion Polymerization of Vinyl Acetate in Presence of Different Hydrophilic Polymers Obtained by RFT/MADIX. **Macromolecules**, v. 47, p. 3461-3472, 2014.

BLOEMBERGEN, S. et al. Studies of composition and crystallinity of bacterial poly(β -hydroxybutyrate-co- β -hydroxyvalerate). **Macromolecules**, v. 13. p. 2865-2871.

BRINKHUIS, R. P.; RUTJES, F. P. T.; HEST, J. C. M. V. Polymeric vesicles in biomedical applications. **Polymer Chemistry**, v. 2, p. 1449–1462, 2011.

BOYKO, B. **N-Vinylcaprolactam based Bulk and Microgels: Synthesis, Structural Formation and Characterization by Dynamic Light Scattering**. 2004, 173 f. Dissertation (Doctor rerum naturalium) – Dresden University of Technology, Dresden, Germany, 2004.

CAI, T. et al. Hyperbranched polycaprolactone-click-poly(N-vinylcaprolactam) amphiphilic copolymers and their applications as temperature-responsive membranes. **Journal of Chemistry B**, v. 2, p. 814-825, 2014.

CHANG, C. et al. Fabrication of Thermosensitive PCL-PNIPAAm-PCL Triblock Copolymeric Micelles for Drug Delivery. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, v. 46, p. 3048-3057. 2008.

CHEFARI, J. et al. Thiocarbonylthio compounds ($S=C(Z)S-R$) in free radical polymerization with reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT polymerization). Effect of the activating Group Z. **Macromolecules**, v. 36, p. 2273-2283, 2003.

CHEN, F. et al. Synthesis of poly(vinyl acetate) with fluorescence via a combination of RAFT/MADIX and “click” chemistry. **European Polymer Journal**, v. 44, p. 1789-1795, 2008.

CHEN, J. et al. Synthesis of linear amphiphilic tetrablock quaterpolymers with dual stimulus responsive through the combination site transformation approach. **Polymer Chemistry**, v.4, p. 1815-1825, 2013.

CHONG, Y. et al. Thiocarbonylthio End Group Removal from RAFT-Synthesized Polymers by Radical-Induced Reduction. **Macromolecules**, v. 40, p. 4446-4455, 2007.

ÇATIKER, E. Synthesis and characterization of amphiphilic triblock copolymer including β -alanine/ α -methyl- β -alanine and ethylene glycol by “click” chemistry. **Polymer Bulletin**, v. 75, p. 1-16, 2018.

COCCOLI, V. et al. Engineering of poly(ϵ -caprolactone) microcarriers to modulate protein encapsulation capability and release Kinet. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 19, p. 1703-1711, 2007.

DAGNON, K. L. et al. Poly[(3-hydroxybutyrate)-co-(3-hydroxyvalerate)]/layered double hydroxide nanocomposites. **Polymer International**, v. 58, p. 133-141, 2009.

DERGUNOV, S. et al. Tunable thermosensitivity in multistimuli-responsive terpolymers. **Reactive & Functional Polymer**, v. 71, p. 1129-1136, 2011.

DHUMURE, A. B. et al. Thermoresponsive copolymers with pendant d-galactosyl 1,2,3-triazole groups: synthesis, characterization and thermal behavior. **New Journal of Chemistry**, v. 39, p. 8179-8187, 2015.

DISHER, D. E.; EISENBERG, A. Polymer vesicles. **Science**, v. 297, p. 967-973, 2002.

DUMITRIU, S., DUMITRIU, C. M.: Hydrogel and General Properties of Biomaterials. In: DUMITRIU, S. Ed. **Polymeric Biomaterials**. 1^oed, New York: Marcel Dekker, 1993, p. 435-436.

EDRINGTON, A. C. Polymer-based photonic crystals. **Advanced Material**, v. 13, p. 421-425, 2001.

FLEIGE, E.; QUADIR, M. A.; HAAG, R. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: Concepts and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 866-884, 2012.

FREITAS, A. G. O. de **Síntese, Nanoencapsulamento e atividade biológica de compostos Triazenos**. 2012. 156 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2012.

FREITAS, L. B. O. et al. A reação 'click' na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, p. 1791-1804, 2011.

GALEGO, N. et al. Characterization and application of poly(β -hydroxylalkanoates) family as composites biomaterials. **Polymer Testing**, v. 19, p. 485-492, 2000.

GIRI, T. K. et al. Prospects of pharmaceuticals and biopharmaceuticals loaded microparticles prepared by double emulsion technique for controlled delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p. 125-141, 2013.

GLAIED, O.; DELAITE, C.; RIESS, G. Synthesis of PCL-b-PVAc block copolymers by combination of click chemistry, ROP, and RAFT polymerization. **Polymer Bulletin**, v. 68, p. 607-621, 2012.

GÓIS, J. R. et al. Synthesis of well-defined alkyne terminated poly(*N*-vinyl caprolactam) with stringent control over the LCST by RAFT. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 6, p. 16996-17007, 2016.

GUPTA, A. P.; KUMAR, V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique. **European Polymer Journal**, v. 43, p. 4053-4074, 2007.

GUERRERO-RAMIREZ, L. G. et al. Smart copolymericnanohydrogels: Synthesis, characterization and properties. **Materials Chemistry and Physics**, v. 112, p. 1088-1092, 2008.

GURNY, R. et al. Development of biodegradable and injectable lattices for controlled release of potent drugs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 1, p. 1–25, 1981.

HALLIGAN, S. C. et al. Synthesis, characterizations and phase transition behavior of temperature-responsive physically crosslinked poly(*N*-vinylcaprolactam) based polymer for biomedical applications, **Materials Science and Engineering C**, v. 79, p. 130-139, 2017.

HAMLEY, I. W. **Block Copolymer in Solution: Fundamentals and Applications**. New York: Wiley, 2005. 300 p.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, p. 1302-1315, 2010.

HIMO, F. et al. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azide. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **Journal American Chemical Society**, v. 127, p. 210-216, 2005.

HOCINE, S.; LI, M. Thermoresponsive self-assembled polymer colloid in water. **Soft Matter**, v. 9, p. 5839–5861, 2013.

IBRAHEEM, D. et al. Effects of process parameters on the colloidal properties of polycaprolactone microparticles prepared by double emulsion like process. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects**, v. 445, p. 79-91, 2014.

IQBAL, M. et al. Double emulsion solvent evaporation techniques used for drug encapsulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, p. 173-190, 2015.

KEDDIE, D. J. et al. RAFT Agent Design and Synthesis. **Macromolecules**, v. 45, p. 5321-5342, 2012.

KESEL, C. D. Blends of polycaprolactone with polyvinylalcohol: a DSC, optical microscopy and solid state NMR study. **Polymer**, v. 40, p. 1969-1978, 1999.

KOHORI, F. et al. Process design for efficient and controlled drug incorporation into polymeric micelle carrier systems. **Journal of Controlled Release**, v. 78, p. 155-163, 2002.

KONISHCHEVA, E. et al. Key aspects to yield low dispersity of PEO-*b*-PCL diblock copolymers and their mesoscale self-assembly. **European Polymer Journal**, v. 83, p. 300-310, 2016.

KOZANOGLU, S.; OZDEMIR, T.; USANMAZ, A. Polymerization of *N*-Vinylcaprolactam and Characterization of Poly(*N*-Vinylcaprolactam). **Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry**, v. 48, p. 467-477, 2011.

LAMBEEK, G.; VORENKAMP, E. J.; SCHOUTEN, A. J. Structural study of Langmuir-blodgett mono- and multilayers of poly(β -hydroxybutyrate). **Macromolecules**, v. 28, p. 2023-2032, 1995.

LANGER, R. et al. Medical reactors. **Chemical Engineering Science**, v. 45, p. 1967-1978, 1990.

LAZZARI, M.; LÓPEZ-QUINTELA, M. A. Block copolymers as a Tool for Nanomaterial Fabrication. **Advanced Materials**, v. 15, p. 1583-1594, 2003.

LEIMANN, F. V. et al. Hydrolysis of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) nanoparticles. **Journal of Applied Polymer Science**, p. 3093-3098, 2013.

LELE, B. S.; LEROUX, J. C. Synthesis and micelar characterization of novel amphiphilic A-B-A triblock copolymers of N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide or N-Vinyl-s-pyrrolidone with Poly(epsilon-caprolactone). **Macromolecules**, v. 35, p. 6714-6723, 2002.

LI, K.; LIU, B. Polymer-encapsulated organic nanoparticles for fluorescence and photoacoustic imaging. **Chemical Society Reviews**, v. 43, p. 6570-6597, 2014.

LI, M.; ROUAUD O.; PONCELET, D. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 363, p. 26-39, 2008.

LIU, J. et al. Gold Nanorods coated with a Thermo-responsive Poly(ethylene glycol)-b-poly(N-vinylcaprolactam) corona as Drug System for Remotely Near Infrared-Triggered Release. Supporting information. **Polymer Chemistry**, v. 5, p. 799-813, 2014.

LIU, Q-Z. et al. Reducing the formation of six-membered ring ester during thermal degradation of biodegradable PHBV to enhance its thermal stability. **Polymer Degradation and Stability**, v. 94, p. 18-24, 2009.

MABILLE, C. et al. Monodisperse fragmentation in emulsions: Mechanisms and Kinetics. **Europhysics Letters**, v. 61, p. 708 – 714, 2003.

MAEDA, Y.; NAKAMURA, T.; IKEDA, I. Changes in the hydration states of poly(N-n-propylmethacrylamide) and poly(N-isopropylmethacrylamide) during their phase transitions in water observed by FTIR spectroscopy, **Macromolecular**, v. 34, p. 8246-8251, 2001.

MANJILI, H. K. et al. Pharmacokinetics and in vivo delivery of curcumin by copolymeric mPEG-PCL micelles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 116, p. 17-30, 2017.

MAJUMDER, N. Click chemistry in nano drug delivery system and it's applications in biology. **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry**, v. 5, p. 95-105, 2015.

MEDEIROS, S. F. et al. Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, p. 139-161, 2011.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. **Chemical Reviews**, v. 108, p. 2952-3015, 2008.

MISHRA, A. K. et al. Synthesis of Well-Defined Amphiphilic Poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(*N*-vinylpyrrolidone) Block Copolymers via the combination of ROP and Xanthate-Mediated RAFT Polymerization. **Macromolecules**, v. 44, p. 2465-2473, 2011.

MISHARA, A. K. et al. Synthesis, characterization, and solution behavior of well-defined double hydrophilic linear amphiphilic poly(*N*-isopropylacrylamide)-*b*-poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(*N*-isopropylacrylamide) triblock copolymers. **Colloid Polymer Science**, v. 292, p. 1405-1418, 2014.

MIYATA, K.; CHRISTIE, R. J.; KATAOKA, K. Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. **Reactive & Functional Polymers**, v. 71, p. 227-234, 2011.

MOAD, G.; RIZZARDO, E.; THANG, S. H. Living Radical Polymerization by the RAFT Process – A Third Update. **Australian Journal of Chemistry**, v. 65, p. 985-1076, 2012.

MONTEIRO, M. J. Design strategies for controlling the molecular weight and rate using reversible addition-fragmentation chain transfer mediated living radical polymerization. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 43, p. 3189-3204, 2005.

MONTORO, S. R. **Redução da massa molar do poli-3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato (PHBHV) para sua posterior utilização no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada**. 2005. 132 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Departamento de Engenharia de Materiais, Faculdade de Engenharia Química de Lorena, Lorena, São Paulo, 2005.

MORI, H. et al. Synthesis of Star Polymers Based on Xanthate-Mediated Controlled Radical Polymerization of *N*-Vinylcarbazole. **Macromolecular Symposia**, n. 249-250, p. 406-411, 2007.

MORI, H. et al. Xanthate-Mediated Radical Polymerization of *N*-Vinylcarbazole. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 207, p. 1005-1017, 2006.

MYERS, D. Y. **Surfactant Science and Technology**, 2nd ed. New York: Wiley-VCH, 1992.

NA, K.; SETHURAMAN, V. A.; BAE, Y. H. Stimuli-sensitive polymeric micelles as anticancer drug carriers. **Anti-cancer Agents in Medical Chemistry**, v. 6, p. 525-535, 2006.

NAGUIB, H. F. et al. Synthesis and thermal characterization of poly(ester-ether urethane)s based on PHB and PCL-PEG-PCL blocks. **Journal of Polymer Research**, v. 18, p. 1217-1227, 2011.

NAKABAYASHI, K.; MORI, H. Recent progress in controlled radical polymerization of N-vinyl monomers. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 2808-2838, 2013.

NASRULLAH, M. J.; VORA, A.; WEBSTER, D. C. Block Copolymer Synthesis via a Combination of ATRP and RAFT Using Click Chemistry. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 212, p. 539–549, 2011.

NICOLAS, J. et al. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 1147-1235, 2013.

OLIVEIRA, A. M. **Obtenção de nanopartículas sensíveis a temperatura e pH a partir de copolímeros em bloco constituídos de poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato) e poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) sintetizado via RAFT visando a aplicação em encapsulação e liberação controlada de ativos.** 2008. 268p. Tese (Doutorado em Engenharia de Materiais) – Departamento de Engenharia de Materiais, Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, São Paulo, 2008.

OZTUR, T. et al. Synthesis and characterization of poly(ϵ -caprolactone-co-ethylene glycol) star-type amphiphilic copolymers by “click” chemistry and ring-opening polymerization. **Journal of Macromolecular Science, Part A**, v. 55, p. 588-594, 2018.

PAL, A. et al. Amphiphilic graft copolymeric micelle using dextrin and poly(N-vinylcaprolactam) via RAFT polymerization. **Development and application**, v. 119, p. 954-961, 2018.

PEN, S.; WU, C. Surfactant Effect on pH and Temperature Sensitive of Poly(N-vinylcaprolactam-co-sodium acrylate) Microgels. **Macromolecules**, v. 34, p. 568-571, 2001.

PONJAVIC, M. et al. Influence of a low content of PEO segment on the thermal, surface and morphological properties of triblock and diblock PCL copolymers. **Macromolecular Research**, v. 24, p. 323-335, 2016.

POUTON, C. W.; AKHTAR, S. Biosynthetic polyhydroxyalkanoates and their potential in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 18, p. 133, 1996.

PUISIEUX, F. et al. **Polymeric Biomaterials**, In: DUMITRIU, S. ed. New York: Marcel Dekker, 1994. cap. 16.

PRABAHARAN, M. et al. Thermosensitive Micelles Based on Folate-Conjugated Poly(N-vinylcaprolactam)-block-Poly(ethylene glycol) for Tumor-Targeted Drug Delivery. **Macromolecular Bioscience**, v. 9, p. 744-753, 2009.

QUINTANAR-GUERRERO, D. et al. Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, p. 1113-1128, 1998a.

QUINTANAR-GUERRERO, D. et al. Preparation and Characterization of Nanocapsules from Preformed Polymers by a New Process Based on Emulsification-Diffusion Technique. **Pharmaceutical Research**, v. 15, p. 1056-1062, 1998b.

RAPOPORT, N. et al. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. **Polymer Science**, v.32, p. 962-990, 2007.

RODIONOV, V. O. et al. Benzimidazole and Related Ligands for Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 12696-12707, 2007.

ROSLER, A.; VANDERMEULEN, W. M.; KLOK, H-A. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymer. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p. 95-108, 2001.

ROSTAMI, E. et al. Drug targeting using solid lipid nanoparticles. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 181, p. 56-61, 2014.

ROSTOVTSEV, V. V. et al. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligations" of Azides and Terminal Alkyne. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 2596-2599, 2002.

SALA, R. L. Thermosensitive poly(N-vinylcaprolactam) as a transmission light regulator in smart windows. **Solar Energy Materials and Solar Cells**, v. 186, p. 266-272, 2018.

SARTORI, S. et al. Biodegradable plaxcitel-loaded microparticle prepared from novel block copolymer : influence of polymer composition on drug encapsulation and release. **Journal of Science**, v. 19, p. 205-213, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 3.ed. Rio de Janeiro : Editora Guanabara, 1987. 299 p.

SHUAI, X. et al. Micellar carriers based on block copolymers of poly(épsilon-caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 98, p. 415-426, 2004.

SMITH, A. E.; XU, X.; MCCORMICK, C. L. Stimuli-responsive amphiphilic (co)polymer via RAFT polymerization. **Progress in Polymer Science**, v. 35, p. 45-93, 2010.

SOUZA, B. A. C. **Síntese e caracterização de copolímeros em blocos biocompatíveis do tipo poli(N-vinilcaprolactama)-b-poli(etileno glicol) para encapsulação do cetoprofeno utilizando a técnica de secagem por atomização**.

2016. 165 p. Dissertação (Mestrado em Ciência) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, São Paulo, 2016.

SWAMY, B. Y. et al. Thermoresponsive *N*-vinyl caprolactam grafted sodium alginate hydrogel beads for the controlled release of an anticancer drug. **Cellulose**, v. 20, p. 1261-1273, 2013.

TASDELEN, M. A.; KISKAN, B.; YAGCI, Y. Externally stimulated click reactions for macromolecular synthesis. **Progress in Polymer Science**, v. 52, p. 19-78, 2016

THROMBRE, A. G. Polymeric controlled drug delivery systems. Rational design and development. **Polymeric Materials: Science and Engineering**, v. 63, p. 322-326, 1990.

TOPUZOGULLARI, M. et al. pH and temperature-responsive amphiphilic diblock copolymers of oligoethyleneglycol methacrylate synthesized by RAFT polymerization. **Polymer**, v. 55, p. 525-534, 2014.

UHRICH, K. E. et al. Polymeric Systems for Controlled Drug Release. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 3181-3198, 1999.

VANDERHOFF, J. W. et al. **Journal of Polymer emulsification process**, US PATENT 4, 177,177,197.

WAN, D. et al. Controlled radical polymerization of *N*-vinylcaprolactam mediated by xanthate or dithiocarbamate. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, v. 46, p. 3756-3765, 2008.

WEI, H. et al. Self-assembled thermoresponsive micelles of poly(*N*-isopropylacrylamide-*b*-methyl methacrylate). **Biomaterials**, v. 27, p. 2028-2034, 2006.

WILLCOCK, H.; O'REILLY, R. K. End group removal and modification of RAFT polymers. **Polymer Chemistry**, v. 1, p. 149-157, 2010.

WU, Q. et al. Synthesis and self-assembly of a new amphiphilic thermosensitive poly(*N*-vinylcaprolactam)/poly(ϵ -caprolactone) block copolymer. **Polymer Bulletin**, v. 71, p. 1-18, 2014.

WU, Q. et al. Synthesis and self-assembly of new amphiphilic thermosensitive poly(*N*-vinylcaprolactam)/poly(ϵ -caprolactone) block copolymers via the combination of ring-opening polymerization and click chemistry. **Journal of Polymer Research**, v. 20, p. 262, 2013.

WU, Q. et al. Synthesis and self-assembly of new amphiphilic thermosensitive poly(*N*-vinylcaprolactam)/poly(D,L-lactide) block copolymers via the combination of ring-opening polymerization and click chemistry. **Polymer Bulletin** v. 72, p. 1449-1466, 2015.

XIANG, Y. et al. Poly(N-vinyl pyrrolidone)-block-Poly(N-vinyl carbazole)-block-poly(N-vinyl pyrrolidone) triblock copolymers: Synthesis via RAFT/MADIX process, self-assembly behavior, and photophysical properties, **Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry**, v. 54, p. 1852-1863, 2016.

XIONG, Q. et al. Synthesis and Characterization of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate Homopolymers via aqueous RAFT Polymerization and Their Application in Miniemulsion Polymerization. **Polymer Bulletin**, v. 53, p. 1-8, 2004.

XIONG, X. B. et al. Engineering of amphiphilic block copolymers for polymeric micellar drug and gene delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 155, p. 248–261, 2011.

YORK A. W.; KIRKLAND, S. E.; MCCORMICK, C. L. Advances in the synthesis of amphiphilic block copolymers via RAFT polymerization: stimuli-responsive drug and gene delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p. 1018-1036, 2008.

YOSHIDA, M. et al. A new biodegradable polydepsipeptide microsphere for application in drug delivery systems. **Colloid Polymer Science**, v. 268, p. 726-730, 1990.

YU, Y. C.; KANG, H. U.; YOUNG, J. H. Synthesis and micellar characterization of thermosensitive amphiphilic poly(ϵ -caprolactone)-b-poly(N-vinylcaprolactam) block copolymers. **Colloids and Polymer Science**, v. 290, p. 1107-1113, 2012.

YUN, J. M. et al. Physicochemical characterization of amphiphilic block copolymers with different MWs and micelles for development of anticancer drug nanocarriers. **Macromolecular Research**, v. 20, n. 9, p. 944-953, 2012.

ZAVALA-LAGUNES, E. et al. Synthesis and characterization of stimuli-responsive polypropylene containing N-vinylcaprolactam and N-vinylimidazole obtained by ionizing radiation. **Materials Science And Engineering: C**, v. 67, p. 353-361, 2016.

ZHANG, Y., YANG, J. Design strategies for fluorescent biodegradable polymeric biomaterials. **Journal of Material Chemistry B**, v. 1, p. 132-148, 2013.

ZHANG, H. et al. Redox-sensitive micelles assembled from amphiphilic mPEG-PCL-SS-DTX conjugates for the delivery of docetaxel. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 142, p. 89-97, 2016.

ZHENG, Q. et al. Dually responsive amphiphilic block copolymer with oxidation-responsiveness and tuneable LCST behaviours, **Materials Letters**, v. 201, p. 133-136, 2017.

ANEXO A

**MICROGRAFIAS DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA
(MEV) DAS MICRO/NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS OBTIDAS A
PARTIR DOS COPOLÍMEROS EM BLOCOS, PNVCL-*b*-PCL,
OBTIDOS NAS SÍNTESES LCT[1] E LTC[2]**

300 nm⁺

LTC[1]

WD = 10 mm

Signal A = SE1

Mag = 43.17 K X

EHT = 20.00 kV

1 μ m⁺

LTC[2]

WD = 11 mm

Signal A = SE1

Mag = 43.17 K X

EHT = 20.00 kV