

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE POLÍMEROS E COPOLÍMEROS EM BLOCO
ANFÍFILICOS DE POLI(ϵ -CAPROLACTONA) E
POLI(METACRILATO DE 2-HIDROXIETILA) UTILIZANDO
INICIADORES LIPÍDICOS**

JULIANA RODRIGUES ISIDORO

Porto Alegre, 01/2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JULIANA RODRIGUES ISIDORO

**SÍNTESE DE POLÍMEROS E COPOLÍMEROS EM BLOCO
ANFÍFILICOS DE POLI(ϵ -CAPROLACTONA) E
POLI(METACRILATO DE 2-HIDROXIETILA) UTILIZANDO
INICIADORES LIPÍDICOS**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Cesar Liberato Petzhold
Orientador

Prof. Dr. Douglas Gamba
Co-orientador

Porto Alegre, 01/2024

CIP - Catalogação na Publicação

Isidoro, Juliana Rodrigues
SÍNTESE DE POLÍMEROS E COPOLÍMEROS EM BLOCO
ANFÍFILICOS DE POLI(ϵ -CAPROLACTONA) E POLI(METACRILATO
DE 2-HIDROXIETILA) UTILIZANDO INICIADORES LIPÍDICOS /
Juliana Rodrigues Isidoro. -- 2024.
109 f.
Orientador: Cesar Liberato Petzhold.

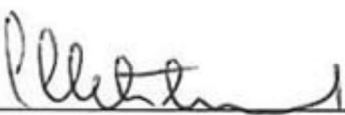
Coorientador: Douglas Gamba.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de
Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

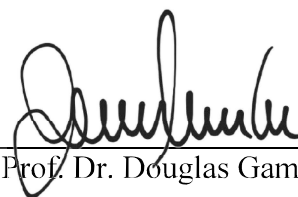
1. Síntese de polímeros. 2. Copolímero em bloco. 3.
Copolímeros anfífilicos. I. Petzhold, Cesar Liberato,
orient. II. Gamba, Douglas, coorient. III. Título.

DECLARAÇÃO DE AUTORIA E ORIENTAÇÃO

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (04/2018) e (01/2024), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Cesar Liberato Petzhold e Co-orientação do Professor Doutor Douglas Gamba.



Prof. Dr. Cesar Liberato Petzhold



Prof. Dr. Douglas Gamba



Juliana Rodrigues Isidoro

RESUMO

Nesse trabalho é apresentada a síntese de homopolímeros hidrofílicos constituídos de metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA) e copolímeros em bloco anfifílicos de ϵ -caprolactona (ϵ -CL) e metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA), empregando como iniciador moléculas lipídicas de monooleato de sorbitol (Span80) e colesterol (Cho), funcionalizadas com brometo de α -bromoisobutirila (BIBB), resultando respectivamente em um iniciador multi (Span-Br) e monofuncional (Cho-Br). Foi empregada a técnica de polimerização radicalar por transferência de átomo (ATRP) visando obter polímeros com arquitetura e massa molar controlada, assim como, estreita distribuição de massas molares.

As condições de homopolimerização ATRP do metacrilato de 2-hidroxietila ATRP foram investigadas em diferentes solventes, temperatura e tempo e os melhores resultados foram obtidos empregando etanol como solvente e temperatura de 70° C, utilizando o $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ como redutor. Para os homopolímeros de metacrilato de 2-hidroxietila iniciados por Span-Br obteve-se massas molares de 4.128,3 e 19.353,9 g mol^{-1} , com 7,2 e 41 unidades repetitivas, respectivamente e para os homopolímeros iniciados com Cho-Br, massas molares de 2.822,6 e 4.414,2 g mol^{-1} , com 15 e 29 unidades repetitivas, respectivamente.

Para a síntese dos copolímeros anfifílicos foi inicialmente sintetizado o bloco de poli(ϵ -caprolactona) através da polimerização por abertura de anel empregando Span80 e Cho como iniciador na presença de octanoato de estanho. Posteriormente, esse bloco foi funcionalizado com BIBB, para atuar como um macroiniciador na copolimerização ATRP com metacrilato de 2-hidroxietila. Para os copolímeros em bloco, Span-PCL-PHEMA foram obtidas as massas molares 30.513,2, 9.617,5 e 11.678,7 g mol^{-1} e para os copolímeros Cho-PCL-PHEMA de 9.580,62 e 4.640 g mol^{-1} .

Os macroiniciadores, polímeros e copolímeros em bloco foram caracterizados por análise de RMN ^1H , SEC e MALDI-TOF. As análises térmicas de TGA e DSC mostraram que o comportamento final dos homopolímeros e copolímeros não foi alterado pela presença dos lipídeos.

Palavras-chave: Poli(metacrilato de 2-hidroxietila), PHEMA, Poli(ϵ -caprolactona), PCL, Span80, Colesterol, ATRP, ROP

ABSTRACT

This work presents the synthesis of hydrophilic homopolymers consisting of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and amphiphilic block copolymers of ϵ -caprolactone (ϵ -CL) and 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), using lipid molecules such as sorbitan monooleate (Span80) and cholesterol (Cho) functionalized with α -bromoisobutyrylbromide (BIBB) as initiators, resulting in a multi- (Span-Br) and a monofunctional initiator (Cho-Br), respectively. Atom transfer radical polymerization (ATRP) technique was employed to obtain polymers with controlled architecture, molecular weight, and narrow molecular weight distribution.

The ATRP homopolymerization conditions of 2-hydroxyethyl methacrylate were investigated in different solvents, temperatures, and times. The best result was achieved using ethanol as the solvent and a temperature of 70°C, with Sn(Oct)₂ as the reducing agent. For the homopolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate initiated by Span-Br, molecular weights of 4,128.3 and 19,353.9 g mol⁻¹ were obtained, with 7.2 and 41 repetitive units, respectively, and for the polymers initiated with Cho-Br, molecular weights of 2,822.6 and 4,414.2 g mol⁻¹, with 15 and 29 repetitive units, respectively.

For the synthesis of amphiphilic block copolymers, the ϵ -caprolactone block was initially synthesized through ring-opening polymerization using Span80 and Cho as initiators in the presence of tin octanoate. Subsequently, this block was functionalized with BIBB to act as a macroinitiator in the ATRP copolymerization with 2-hydroxyethyl methacrylate. For the block copolymers, Span-PCL-PHEMA, molecular weights of 30,513.2, 9,617.5, and 11,678.7 g mol⁻¹ were obtained, and for the Cho-PCL-PHEMA copolymers, 9,580.62 and 4,640 g mol⁻¹.

The macroinitiators, polymers, and block copolymers were characterized by ¹H NMR, SEC, and MALDI-TOF analysis. Thermal analyses of TGA and DSC showed that the final behavior of homopolymers and copolymers was not altered by the presence of lipids.

Key words: Poly(2-hydroxyethyl methacrylate), PHEMA, Poly(ϵ -caprolactone), PCL, Span80, Cholesterol, ATRP, ROP

Lista de Figuras

Figura 1 - Exemplos de estruturas possíveis para copolímeros em bloco formados por dois monômeros, um deles representado pelo azul e o outro pelo vermelho.	16
Figura 2 - Estrutura do monômero ϵ -caprolactona (CL) que dá origem ao polímero poli(ϵ -caprolactona) (PCL).	18
Figura 3 - Estrutura do monômero metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA) que dá origem ao polímero poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (PHEMA).	18
Figura 4 - Estrutura molecular do colesterol.	20
Figura 5 - Estrutura de um dos ésteres majoritários contido no Span 80.	21
Figura 6 - Estrutura do octanoato de estanho	21
Figura 7 - Mecanismo geral de polimerização por abertura de anel por coordenação-inserção. Adaptado de Albertsson. ⁴⁴	22
Figura 8 - Mecanismo geral de polimerização por ATRP. Adaptado de Matyjaszewski et al. ⁴⁶	24
Figura 9 - Polimerização do metacrilato de oligo(etileno glicol) metil éter (OEGMA) iniciado por colesterol funcionalizado por BIBB. ⁵¹	26
Figura 10 - Polimerização da PCL iniciada pelo colesterol, e a posterior funcionalização com BIBB. ⁵²	26
Figura 11 - Esquema geral de formação dos homopolímeros de PHEMA e copolímeros em bloco PCL-b-PHEMA	29
Figura 12 - Esquema de reação para a funcionalização do Span80 gerando o iniciador ATRP Span-Br.	30
Figura 13 - Esquema de reação para a funcionalização do colesterol gerando o iniciador ATRP Cho-Br.	30
Figura 14 - Espectro de RMN ^1H do Span80 (A) e da sua funcionalização Span-Br (B) com o BIBB. (400 MHz, CDCl_3)	31
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do colesterol funcionalizado com BIBB. (400 MHz, CDCl_3)	32
Figura 16 - Esquema de reação da formação do Span-PHEMA utilizada para investigação das condições reacionais.	33
Figura 17 - RMN ^1H do Span-PHEMA com condições reacionais otimizadas citado na entrada 10 da tabela 2. (400 MHz, DMSO-d_6)	36
Figura 18 - Esquema de polimerização do HEMA, por ATRP, iniciado pelo Span-Br, após condições reacionais otimizadas.	36
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do PHEMA iniciado por Span 80 com massa teórica de 2.500 g mol^{-1} (Span-PHEMA _{2.5}). (400 MHz, DMSO-d_6)	37
Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do PHEMA iniciado por Span 80 com massa teórica de 5.000 g mol^{-1} (Span-PHEMA ₅). (400 MHz, DMSO-d_6)	38
Figura 21 - Esquema reacional de polimerização ATRP do HEMA, empregando o iniciador Cho-Br.	39
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do PHEMA iniciado por colesterol com massa teórica de 2.500 g mol^{-1} (Cho-PHEMA _{2.5}). (400 MHz, DMSO-d_6)	40

Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do PHEMA iniciado por colesterol com massa teórica de 5.000 g mol^{-1} (Cho-PHEMA ₅). (400 MHz, DMSO- d_6).....	40
Figura 24 - Estudo cinético da reação de polimerização do PHEMA iniciada por Cho-Br.	43
Figura 25 - Estudo cinético da reação de polimerização do PHEMA iniciada por Span-Br.	45
Figura 26 - Análise de DSC das amostras do homopolímero PHEMA, primeiro aquecimento. ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$)	46
Figura 27 - Análise de DSC dos homopolímeros de PHEMA iniciados por colesterol e Span80, segundo aquecimento. ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$).....	47
Figura 28 - Análise de TGA do colesterol puro e o colesterol funcionalizado com BIBB. ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$).....	48
Figura 29 - Análise de TGA do Span80 puro e o Span funcionalizado com BIBB. ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$)	49
Figura 30 - Análise de TGA do PHEMA iniciado por colesterol. ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$).....	50
Figura 31 - Análise de TGA do PHEMA iniciado por Span80. ($10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$).....	50
Figura 32 - Fotos das amostras dos polímeros Span-PHEMA em diferentes temperaturas no microscópio óptico. Fotos na escala de $100 \text{ }\mu\text{m}$	52
Figura 33 - Fotos das amostras dos polímeros Cho-PHEMA em diferentes temperaturas no microscópio óptico.	53
Figura 34 - Esquema de síntese da PCL, por abertura de anel, iniciada por Colesterol e Span80.	55
Figura 35 - Esquema da reação de funcionalização do terminal de cadeia da PCL com BIBB.....	55
Figura 36 - RMN ^1H da PCL, polimerizada por ROP, iniciada por colesterol com massa molar teórica de 2.000 g mol^{-1} , Cho-PCL ₂ (CDCl ₃ , 400 MHz)	56
Figura 37 - RMN ^1H da PCL, polimerizada por ROP, iniciada por colesterol com massa molar teórica de 5.000 g mol^{-1} , Cho-PCL ₅ (CDCl ₃ , 400 MHz).	56
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do macroiniciador Cho-PCL ₂ -Br com a atribuição dos sinais. (400 MHz, CDCl ₃).....	57
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H do macroiniciador Cho-PCL ₅ -Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl ₃).....	58
Figura 40 - Análise de MALDI-TOF dos polímeros Cho-PCL ₂ e Cho-PCL ₅ -Br.....	61
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H da PCL, polimerizado por ROP, iniciado por Span 80 com massa teórica de 2.000 g mol^{-1} . (400 MHz, CDCl ₃).....	62
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H da PCL, polimerizado por ROP, iniciado por Span 80 com massa teórica de 5.000 g mol^{-1} . (400 MHz, CDCl ₃).....	63
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H da PCL, polimerizado por ROP, iniciado por Span 80 com massa teórica de $10.000 \text{ g mol}^{-1}$. (400 MHz, CDCl ₃).....	63
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do macroiniciador Span-PCL ₂ -Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl ₃).....	65
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do macroiniciador Span-PCL ₅ -Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl ₃).....	65

Figura 46 - Espectro de RMN ¹ H do macroiniciador Span-PCL ₁₀ -Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl ₃).....	66
Figura 47 - Análises de MALDI-TOF dos polímeros Span-PCL: Span-PCL ₂ -Br, Span-PCL ₅ e Span-PCL ₁₀	70
Figura 48 - Esquema da polimerização do HEMA, por ATRP, iniciado pelos macroiniciadores de PCL funcionalizados.	71
Figura 49 - Espectro de RMN ¹ H do polímero Cho-PCL ₂ -b-PHEMA ₅ , com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO-d ₆).....	72
Figura 50 - Espectro de RMN ¹ H do polímero Cho-PCL ₅ -b-PHEMA _{2.5} , com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO-d ₆).....	73
Figura 51 - Espectro de RMN ¹ H do polímero Span-PCL ₂ -b-PHEMA ₅ , com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO-d ₆).....	74
Figura 52 - Análise de DSC dos macroiniciadores Cho-PCL-Br A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min ⁻¹).....	76
Figura 53 - Análise de DSC dos macroiniciadores Span-PCL-Br, A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min ⁻¹).....	77
Figura 54 - Análise de DSC dos copolímeros Cho-PCL-PHEMA A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min ⁻¹).....	78
Figura 55 - Análise de DSC dos copolímeros Span-PCL-PHEMA A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min ⁻¹).....	79
Figura 56 - Análise de TGA dos macroiniciadores Cho-PCL-Br. (10 °C min ⁻¹).....	80
Figura 57 - Análise de TGA dos macroiniciadores Span-PCL-Br. (10 °C min ⁻¹).....	81
Figura 58 - Análise de TGA dos copolímeros Cho-PCL-b-PHEMA. (10 °C min ⁻¹).....	82
Figura 59 - Análise de TGA dos copolímeros Span-PCL-b-PHEMA. (10 °C min ⁻¹)....	83
Figura 60 - Imagens de microscópio óptico dos blocos de macroiniciador de Cho-PCL. Fotos na escala de 100 μm.....	84
Figura 61 - Imagens de microscópio óptico dos polímeros de Cho-PCL-PHEMA. Fotos na escala de 100 μm.	85
Figura 62 - Imagens de microscópio óptico dos polímeros de Span-PCL ₂ -PHEMA ₅ . Fotos na escala de 100 μm.....	85
Figura 63 - Análise de RMN ¹ H da alíquota retirada da reação de polimerização do polímero Span-PHEMA ₅ em 4 horas de reação, com os sinais utilizados para os cálculos integrados.	105
Figura 64 - Análise de DSC das amostras do homopolímero PHEMA, primeiro resfriamento. (10 °C min ⁻¹).....	105
Figura 65 - Análise de SEC dos polímeros Cho-PCL.	106
Figura 66 - Análise de SEC dos macroiniciadores Cho-PCL-Br.	106
Figura 67 - Análise de SEC dos polímeros Span-PCL.....	107
Figura 68 - Análise de SEC dos macroiniciadores Span-PCL-Br.	107
Figura 69 - Espectro de RMN ¹ H do polímero Span-PCL ₅ -b-PHEMA _{2.5} , com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO)	108
Figura 70 - Espectro de RMN ¹ H do polímero Span-PCL ₁₀ -b-PHEMA _{2.5} , com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO)	108

Figura 71 - Análise de DSC do copolímero Cho-PCL-PHEMA, até -80 °C, nas taxas 10 e 20 °Cmin ⁻¹ , A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento.	109
Figura 72 - Análise de TGA dos polímeros Span-PCL ₅ -PHEMA _{2.5} e Span-PCL ₁₀ -PHEMA _{2.5}	109

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Homopolímeros sintetizados com PHEMA iniciados por lipídeos.....	29
Tabela 2 – Testes de condições reacionais para a polimerização do PHEMA por ATRP iniciada por Span-Br, com grau de polimerização de 50, utilizando ClCu(I) e PMDETA como complexo catalítico.....	34
Tabela 3 - Resumo dos resultados obtidos para os homopolímeros de PHEMA iniciados por Span80 e colesterol.....	41
Tabela 4 - Comparação entre as unidades repetitivas incorporados nos homopolímeros de PHEMA, a temperatura de fusão e o ΔH_m apresentados nas análises de DSC.....	47
Tabela 5 - Dados de temperatura inicial e final de cada perda de massa apresentada pelo colesterol e pelo colesterol funcionalizado no TGA.	48
Tabela 6 - Dados de temperatura inicial e final de cada perda de massa apresentada pelo Span80 e pelo Span80 funcionalizado no TGA.....	49
Tabela 7 - Dados de temperatura final e inicial das perdas de massa do TGA dos polímeros de PHEMA iniciados por colesterol e Span80.	51
Tabela 8 - Resumo dos copolímeros desenvolvidos no trabalho e as massas molares alvo.	54
Tabela 9 - Resumo das massas molares e unidades repetitivas calculadas para os blocos de Cho-PCL por RMN ¹ H.....	59
Tabela 10 - Comparação entre os valores de massa molar calculados por RMN ¹ H e por SEC para os blocos de Cho-PCL.....	59
Tabela 11 - Comparação entre os valores de massa molar calculados por RMN ¹ H e encontrados por SEC e MALDI-TOF para os blocos de Cho-PCL.	62
Tabela 12 - Resumo das massas molares obtidas para os macroiniciadores de PCL e a quantidade de unidade repetitiva em cadeia polimérica.	67
Tabela 13 - Comparação entre as massas molares calculadas por RMN ¹ H e obtidas por análise de SEC dos blocos de Span-PCL.	68
Tabela 14 - Comparação entre as massas molares calculadas por RMN ¹ H e obtidas por análise de SEC e de MALDI-TOF dos blocos de Span-PCL.	69
Tabela 15 - Resumo das massas molares obtidas para os polímeros finais sintetizados.	75
Tabela 16 - Dados das análises de DSC dos macroiniciadores de PCL.....	78
Tabela 17 - Dados das análises de DSC dos copolímeros PCL-b-PHEMA.....	79
Tabela 18 - Dados de temperatura inicial e final para as perdas de massa por TGA dos macroiniciadores de PCL funcionalizados.	81
Tabela 19 - Dados de temperatura inicial e final para as perdas de massa por TGA dos copolímeros PCL-b-PHEMA iniciados por Colesterol e Span80.	83
Tabela 20 – Teor de cobre encontrado nas amostras do homopolímero PHEMA iniciado pelos lipídeos.	86
Tabela 21 - Quantificação do cobre residual nos polímeros finais de lipídeos-PCL-b-PHEMA.	87

Lista de Equações

Equação 1 – Cálculo da massa molar do PHEMA sintetizado por ATRP, iniciado por Span-Br.	37
Equação 2 - Cálculo da massa molar do PHEMA sintetizado por ATRP, iniciado por Cho-Br.	39
Equação 3 - Cálculo da conversão polimérica utilizada para geração dos gráficos do estudo cinético.	42
Equação 4 - Cálculo da massa molar do bloco hidrofóbico Cho-PCL.	57
Equação 5 - Cálculo de massa molar para o macroiniciador Cho-PCL-Br.	58
Equação 6 - Cálculo da massa molar dos polímeros Span-PCL.	64
Equação 7 - Cálculo de massa molar para o macroiniciador Span-PCL-Br.	66
Equação 8 - Cálculo da massa molar do polímero final Cho-PCL-b-PHEMA, calculado a partir dos espectros de RMN ¹ H.	71
Equação 9 - Cálculo da massa molar do polímero final Span-PCL-b-PHEMA, calculado a partir dos espectros de RMN ¹ H.	74

Símbolos e Abreviaturas

δ = deslocamento químico

BIBB = Brometo de α -bromoisobutirila

Cho = Colesterol

CL = ϵ -caprolactona

HEMA = metacrilato de 2 – hidroxietila

PMDETA = N,N,N',N'',N''' – Pentametildietilenotriamina

PCL = Poli(ϵ -caprolactona)

PHEMA = Poli (metacrilato de 2-hidroxietila)

HLB = balanço hidrofílico-lipofílico

RAFT = polimerização por transferência reversível de cadeia por adição-fragmentação (do inglês, *reversible addition-fragmentation chain transfer*)

ROP = polimerização por abertura de anel (do inglês, *ring opening polymerization*)

ATRP = polimerização radicalar por transferência de átomo (do inglês, *atom transfer radical polymerization*)

Cho-Br = colesterol funcionalizado com BIBB

Span-Br = Span80 funcionalizado com BIBB

Cho-PHEMA = Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por colesterol

Span-PHEMA = Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por Span80

Cho-PCL = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por colesterol

Cho-PCL-Br = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por colesterol funcionalizada com BIBB

Cho-PCL₂-Br = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por colesterol, funcionalizada com BIBB, com massa molar teórica de 2.000 g mol⁻¹

Cho-PCL₅-Br = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por colesterol, funcionalizada com BIBB, com massa molar teórica de 5.000 g mol⁻¹

Cho-PCL-PHEMA = Poli(ϵ -caprolactona)-*b*-Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por colesterol

Cho-PCL₂-PHEMA₅ = Poli(ϵ -caprolactona)-*b*-Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por colesterol, com bloco de 2.000 g mol⁻¹ de PCL e 5.000 g mol⁻¹ de PHEMA

Cho-PCL₅-PHEMA₂ = Poli(ϵ -caprolactona)-*b*-Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por colesterol, com bloco de 5.000 g mol⁻¹ de PCL e 2.000 g mol⁻¹ de PHEMA

Span-PCL = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por Span 80

Span-PCL-Br = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por Span 80 funcionalizada com BIBB

Span-PCL₂-Br = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por Span 80, funcionalizada com BIBB, com massa molar teórica de 2.000 g mol⁻¹

Span-PCL₅-Br = Poli(ϵ -caprolactona) iniciada por Span 80, funcionalizada com BIBB, com massa molar teórica de 5.000 g mol⁻¹

Span-PCL-PHEMA = Poli(ϵ -caprolactona)-*b*-Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por Span 80

Span-PCL₂-PHEMA₅ = Poli(ϵ -caprolactona)-*b*-Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por Span 80, com bloco de 2.000 g mol⁻¹ de PCL e 5.000 g mol⁻¹ de PHEMA

Span-PCL₅-PHEMA₂ = Poli(ϵ -caprolactona)-*b*-Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) iniciado por Span, com bloco de 5.000 g mol⁻¹ de PCL e 2.000 g mol⁻¹ de PHEMA

RMN ¹H= Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

TGA = análise termogravimétrica (do inglês, *thermogravimetric analysis*)

DSC = calorimetria exploratória diferencial (do inglês, *differential scanning calorimetry*)

SEC = cromatografia por exclusão de tamanho (do inglês, *size-exclusion chromatography*)

F ASS = espectrometria de absorção atômica com chama (do inglês, *flame atomic absorption spectrometry*)

SD = desvio padrão

RSD% = desvio padrão relativo

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Copolímeros em bloco	16
2.1.1 Auto-organização	17
2.1.2 Poli(ϵ -caprolactona)	17
2.1.3 Poli(metacrilato de 2-hidroxietila)	18
2.2 Lipídeos	19
2.2.1 Colesterol (Cho).....	19
2.2.2 Span 80.....	20
2.3 Métodos de polimerização	21
2.3.1 Polimerização por Abertura de Anel (ROP)	21
2.3.2 Polimerização Radicalar via Transferência de Átomo.....	23
2.4 Exemplos da literatura	25
2.4.1 Iniciadores lipídicos	25
2.4.2 Copolímeros em bloco PCL-b-PHEMA	27
3. OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivos específicos	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
4.1 Homopolímeros de poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (PHEMA).....	29
4.1.1 Síntese dos homopolímeros por ATRP iniciados por colesterol e Span80.....	29
4.1.2 Estudo cinético das reações de polimerização por ATRP	42
4.1.3 Análises térmicas dos homopolímeros	46
4.1.4 Análise por microscopia óptica.....	51
4.2 Síntese de copolímeros em bloco (PCL- <i>b</i> -PHEMA).....	53
4.2.1 Síntese dos macroiniciadores de PCL.....	54
4.2.1 Síntese dos copolímeros em bloco PCL- <i>b</i> -PHEMA por ATRP	71
4.2.3 Análises térmicas dos copolímeros em bloco (PCL- <i>b</i> -PHEMA)	76
4.2.4 Análises por microscopia óptica dos macroiniciadores e polímeros.	83
4.3 Análises de detecção de cobre dos polímeros obtidos por ATRP (FAAS).....	86
5. CONCLUSÕES	88
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	88
6.1 Materiais	88
6.2 Purificações.....	89
6.2.1 Purificação monômero metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA)	89

6.2.2 Destilação do N,N,N',N'',N''' – Pentametildietilenotriamina (PMDETA)	89
6.2.3 Purificação do cloreto de cobre (I) (CuCl).....	89
6.2.4 Recristalização do colesterol.....	89
6.3 Metodologia das reações.....	89
6.3.1 Funcionalização do iniciador Span 80 com BIBB, formando o iniciador Span-Br.....	89
6.3.2 Funcionalização do iniciador colesterol com BIBB, formando o iniciador Cho-Br.....	90
6.3.3 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Span-Br para formação do polímero Span-PHEMA com X_n teórico = 25 e 50.....	90
6.3.4 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Cho-Br para formação do polímero Cho-PHEMA com X_n teórico = 25 e 50	91
6.3.5 Polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona iniciada por colesterol para formação do polímero Cho-PCL com X_n teórico = 20 e 50.....	92
6.3.6 Polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona iniciada por Span 80 para formação do polímero Span-PCL com X_n teórico = 20, 50 e 100.....	92
6.3.7 Funcionalização do macroiniciador Cho-PCL (X_n teórico = 20 ou 50) com BIBB, formando o macroiniciador Cho-PCL-Br	93
6.3.8 Funcionalização do macroiniciador Span-PCL (X_n teórico = 20, 50 e 100) com BIBB, formando o macroiniciador Span-PCL-Br.....	93
6.3.9 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Span-PCL-Br para formação do polímero Span-PCL-PHEMA, com X_n teórico = 25 e 50. 94	
6.3.10 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Cho-PCL-Br para formação do polímero Cho-PCL-PHEMA, com X_n teórico = 25 e 50.. 95	
6.4 Caracterizações	96
6.4.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	96
6.4.2 Análise Termogravimétrica (TGA).....	96
6.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	96
6.4.4 Detecção de Cobre (FAAS).....	97
6.4.5 Comportamento térmico por microscopia óptica	97
6.4.6 Determinação da massa molar por MALDI-TOF	97
6.4.7 Determinação da massa molar por SEC.....	97
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
8. Apêndices	105

1. INTRODUÇÃO

Polímeros anfifílicos são materiais de grande interesse devido as diferentes áreas de aplicações que possuem, já sendo amplamente utilizados como surfactantes no mercado. Reunindo características hidrofílicas e hidrofóbicas em uma única cadeia, esses polímeros possuem a capacidade de se auto-organizar tanto em água quanto em meio orgânico. Para a síntese desses polímeros o mais comum é a combinação de diferentes técnicas de polimerização.

A poli(ϵ -policaprolactona) (PCL) é um poliéster sintético bastante utilizado em aplicações biomédicas, devido a sua biocompatibilidade, sendo aprovado pela *United States Food and Drug Administration* (FDA). A PCL é um polímero de fácil obtenção por *Polimerização por Abertura de Anel* (ROP), além de sua estrutura polimérica ser de fácil funcionalização para ser utilizada em outros tipos de polimerização.

O poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (PHEMA) é um polímero sintético e hidrofílico. Polímeros a base de monômeros metacrilatos também são bastante usados na biomedicina, por serem compatíveis com o corpo humano. Além disso, o PHEMA é um polímero atóxico. Devido a presença da ligação dupla, esse monômero pode ser polimerizado via *Polimerização Radical Controlada por Transferência de Átomo* (ATRP).

Copolímeros de ϵ -CL quanto HEMA com diferentes monômeros são descritos na literatura visando melhorar nas suas propriedades principalmente relacionadas com o fato da PCL possuir uma degradação lenta e o PHEMA uma baixa estabilidade a longo prazo.

Uma classe bastante interessante de moléculas são os lipídeos, conhecidos como gorduras, e que possuem baixa solubilidade em água. Essas moléculas apresentam diferentes estruturas e assim diversas funções biológicas.

O colesterol é uma dessas moléculas lipídicas, sintetizada em todas as células animais sendo uma das moléculas mais abundantes nas membranas biológicas. Já são apresentados na literatura polímeros contendo colesterol em suas cadeias sendo utilizados em diferentes áreas como nanocarreadores, liberação controlada de drogas, entre outras. Apesar de ser uma molécula hidrofóbica, possui um grupo hidroxila, que confere hidrofílicidade parcial à molécula e permite o uso como iniciador de ROP.

O Span80 ou monooleato de sorbitan é um surfactante não iônico já extensivamente utilizado na indústria farmacêutica e alimentícia. Essa molécula possui em sua estrutura domínios hidrofílicos (grupos OH) e hidrofóbicos (geralmente um cadeia do ácido graxo oleico).

Tanto o colesterol quanto o Span80 apresentam hidroxilas disponíveis em sua estrutura, que podem tanto ser funcionalizadas para se tornarem macroiniciadores ATRP, quanto utilizadas para iniciar a polimerização da ϵ -CL via ROP, o que os torna ótimos iniciadores para as polimerizações, permitindo obter copolímeros em bloco com diferentes arquiteturas e massas molares controladas.

Esse trabalho tem como objetivo a síntese de polímeros anfílicos, do tipo homopolímeros compostos por PHEMA e do tipo copolímeros em bloco compostos por PCL e PHEMA iniciados pelos lipídeos Colesterol e Span80.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Copolímeros em bloco

Copolímeros em bloco são macromoléculas obtidas através da conexão por ligação covalente entre cadeias poliméricas de diferentes monômeros. O número de blocos presentes neste tipo de polímero pode variar, sendo os mais comuns na literatura os copolímeros contendo dois blocos distintos (diblocos) e aqueles que possuem 3 segmentos de cadeias em sua estrutura (triblocos)¹. Utilizando uma estratégia sintética adequada é possível ainda obter copolímeros com arquiteturas diversificadas, como lineares, ramificados, em formato estrela, palma (*miktoarm*) e escada (Figura 1).¹⁻⁴

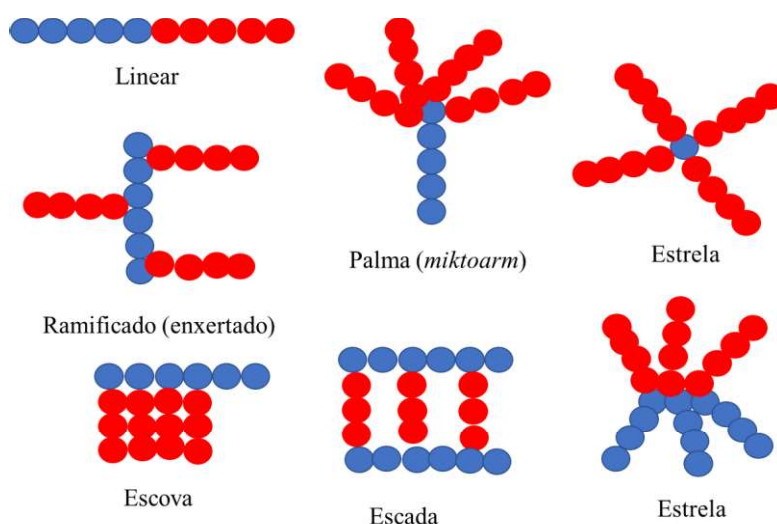


Figura 1 - Exemplos de estruturas possíveis para copolímeros em bloco formados por dois monômeros, um deles representado pelo azul e o outro pelo vermelho.

Uma das principais utilizações de copolímeros em bloco é a conexão de dois blocos incompatíveis através de ligações covalentes. Segmentos com polaridade distintas competem em um copolímero em bloco na escala molecular, enquanto os blocos quimicamente distintos tendem a se separar devido a sua incompatibilidade e imiscibilidade. As ligações covalentes entre os blocos impossibilitam a separação de fases. Com essas tendências opostas, os blocos tendem a se auto-organizar, ao invés de solubilizar.⁵

2.1.1 Auto-organização

Copolímeros em bloco que conectam covalentemente cadeias poliméricas hidrofílicas e hidrofóbicas são chamados de anfifílicos.^{6,7} A anfifilicidade é uma propriedade física bastante interessante pois pode gerar diferentes formas de auto-organização e agregação supramolecular.⁸

Quando um copolímero anfifílico entra em contato com um solvente orgânico, uma das partes será atraída por ele e outra repelida. Assim, a parte repelida do polímero se organizará de forma a diminuir sua interação com o solvente, enquanto a parte atraída se organizará a sua volta. Em uma mistura de solventes, cada domínio do copolímero será solúvel em um dos compostos.⁸

O solvente mais comum a ser utilizado nessa auto-organização é a água. Quando em contato com essa substância a auto-organização é dirigida pelo efeito hidrofóbico, ou seja, o efeito causado pela diminuição da interação das cadeias hidrofóbicas com o solvente, e a maximização dos graus de liberdade da cadeia hidrofílica.⁹

O comportamento de auto-organização dessas estruturas irá depender diretamente da composição dos polímeros, da arquitetura das cadeias e do balanço entre a quantidade de cadeias hidrofílicas e hidrofóbicas. Dando origem a diferentes morfologias como micelas, esferas, vesículas, cilindros, entre outras.^{7,9}

2.1.2 Poli(ϵ -caprolactona)

A poli(ϵ -caprolactona) (PCL) (Figura 2) é um polímero obtido através da polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (CL). É um poliéster sintético semicristalino, que apresenta baixo ponto de fusão (T_m) (59-64 °C) e temperatura de transição vítrea (T_g) em - 60 °C, sendo flexível à temperatura ambiente e de fácil processamento. Sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade o tornam um polímero bastante interessante para aplicações biomédicas, sendo já aprovado pela *United States Food and Drug Administration* (FDA).¹⁰⁻¹³

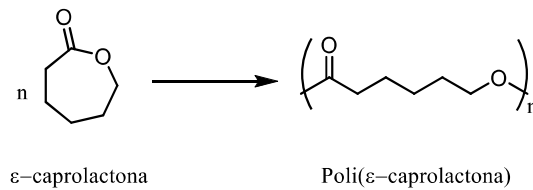


Figura 2 - Estrutura do monômero ϵ -caprolactona (CL) que dá origem ao polímero poli(ϵ -caprolactona) (PCL).

Entre as vantagens da utilização da PCL estão sua facilidade de produção, suas propriedades mecânicas ajustáveis, facilidade de moldagem e a alta permeabilidade para moléculas simples e hidrofóbicas. Utilizada na indústria desde 1931, atualmente é empregada como suporte para tecidos biológicos, liberação de drogas, regeneração periodontal, enxerto vasculares e fechamento de feridas.^{10,12-15}

A alta cristalinidade e hidrofobicidade apresentada por esse polímero limitam seu uso devido a lenta taxa de degradação *in vivo*, que pode ser de até 4 anos. Apesar disso, essa lenta degradação faz com que um ambiente excessivamente ácido não seja gerado no corpo, pois a lenta degradação evita o acúmulo desses resíduos ácidos. Essa limitação da PCL pode ser facilmente contornada pela copolimerização com monômeros que degradam mais rapidamente e são hidrofílicos.^{11,12,14,16-18}

2.1.3 Poli(metacrilato de 2-hidroxieta)

Polímeros à base de monômeros acrilatos e metacrilatos são extensivamente utilizados na biomedicina devido a sua boa tolerância *in vivo*.¹⁴

O poli(metacrilato de 2-hidroxieta) (HEMA) (Figura 3) é um polímero sintético e hidrofílico. Esse polímero possui boa flexibilidade e é atóxico.^{19,20}

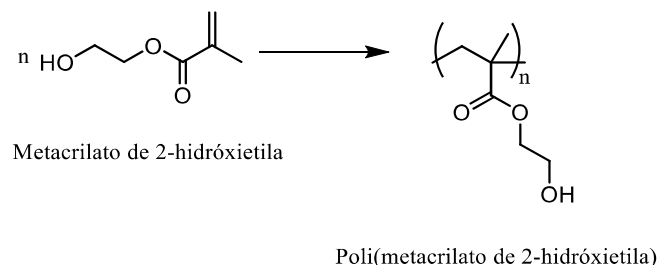


Figura 3 - Estrutura do monômero metacrilato de 2-hidroxieta (HEMA) que dá origem ao polímero poli(metacrilato de 2-hidroxieta) (PHEMA).

Desde sua descoberta por Wichterle e Lím, publicada em 1960, o PHEMA tem sido um polímero extensivamente estudado. Esse polímero foi primeiramente utilizado na fabricação de lentes de contato flexíveis e, posteriormente, em aplicações como liberação de drogas, córnea artificial, rinoplastia, entre outros.²¹⁻²⁴

Algumas das suas desvantagens são as propriedades mecânicas, pois esse polímero é bastante frágil quando seco, uma vez que sua T_g está acima da temperatura ambiente, cerca de 80 °C, e a baixa estabilidade a longo prazo. Assim muitos trabalhos empregam a copolimerização do PHEMA com outros monômeros para tentar melhorar essas propriedades em diversas aplicações.^{24,25}

2.2 Lipídeos

Os lipídeos são compostos com alta solubilidade em hexano e outros solventes orgânicos e com baixa solubilidade em água. Existem diferentes tipos de lipídeos, gorduras, óleos, ceras, vitaminas, hormônios entre outros.^{26,27}

Devido às diferentes estruturas, os lipídeos têm diversas funções biológicas como reserva de energia, isolamento térmico, absorção de vitaminas, entre outras. Entre as diferentes classes de lipídeos destacam-se os esteróides que são compostos os quais possuem em comum a mesma cadeia carbônica com 17 átomos de carbono conectados em forma de 4 anéis. Destacam-se também os ácidos graxos, dos quais derivam os óleos e as gorduras. Os ácidos graxos possuem cadeias contendo de 4 a 36 átomos de carbono e podem ser saturados ou insaturados.²⁸⁻³⁰

2.2.1 *Colesterol (Cho)*

O colesterol (Figura 4) é uma molécula lipídica, do tipo esterol, sintetizada por todas as células animais. É uma substância gordurosa que pode ser encontrado no fígado ou disponível nos alimentos. Possui diversas funções no corpo humano sendo uma das moléculas mais abundantes nas membranas biológicas.³¹⁻³³

É uma molécula anfifílica composta pelo esqueleto esterol de anéis fundidos e uma cadeia alquílica ramificada curta. A hidrofílicidade se dá pela hidroxila presente em um dos anéis. Essa molécula tem sido utilizada como componente hidrofóbico na composição de polímeros anfifílicos.^{33,34}

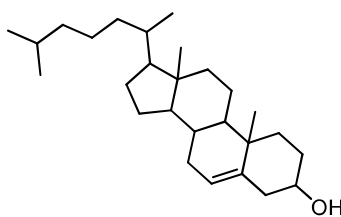


Figura 4 - Estrutura molecular do colesterol.

Já tem sido apresentado na literatura polímeros contendo colesterol em sua composição, seja como cadeia lateral ou final de cadeia. Esses polímeros têm sido utilizados em diversas áreas como nanocarreadores, macromoléculas auto-organizadas, liberação de drogas, entre outras. O sistema de anéis rígidos presente na molécula ajuda no encapsulamento de drogas hidrofóbicas quando é introduzido à cadeia polimérica.³⁵

2.2.2 *Span 80*

O Span 80 (Figura 5) é um surfactante não iônico, composto de uma cabeça polar de sorbitol e uma cadeia oleica. Devido a sua baixa toxicidade é extensivamente utilizado na indústria farmacêutica e alimentícia.

Surfactantes não iônicos são moléculas que combinam grupos hidrofílicos e lipofílicos. O balanço entre esses grupos é expresso pelo valor de balanço hidrofílico-lipofílico (HLB), o cálculo para esse tipo de surfactante já foi estabelecido por Griffin, para o Span 80 esse valor é de 4,3. O HLB é um índice que possui valores de 0 a 20, sendo 0 atribuído as moléculas totalmente solúveis em óleo e 20 atribuído a moléculas totalmente solúveis em água.³⁶⁻³⁸

Apesar de ser conhecido como monooleato, o Span 80 é composto de uma mistura de mono, di, tri e tetra ésteres. Essa substância é sintetizada a partir do tratamento ácido do sorbitol, que promove a ciclização e a formação da cabeça polar do surfactante. As hidroxilas são então esterificadas com ácido oleico gerando produtos com diferentes graus de esterificação.^{39,40}

Estudos comprovam que a maior parte do Span 80 comercial é composto de mono e di-ésteres; assim, as hidroxilas que não são esterificadas podem servir de iniciadores de polimerização por abertura de anel para a ϵ -caprolactona⁴⁰ Esse lipídeo, assim como o colesterol, será considerado como iniciadores das polimerizações desse trabalho.^{41,42}

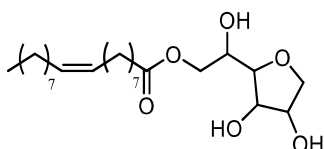


Figura 5 - Estrutura de um dos ésteres majoritários contido no Span 80.

Essa molécula pode ser facilmente utilizada como iniciador ROP devido aos grupos hidroxilas assim como facilmente funcionalizada. Utilizar essa molécula como iniciador dá origem a um polímero trifuncional de arquitetura estrela.

2.3 Métodos de polimerização

2.3.1 Polimerização por Abertura de Anel (ROP)

A polimerização por abertura de anel (do inglês, *Ring Open Polymerization* - ROP) tem se mostrado um método bastante útil para produzir polímeros com propriedades específicas e controláveis.⁴³

A PCL é sintetizada facilmente via ROP e esse método já é utilizado em escala industrial. As lactonas podem ser polimerizadas por diferentes mecanismos, sendo os mais comuns via catiônica, aniônica ou coordenação-inserção, sendo que cada um destes mecanismos é dependente do iniciador utilizado.⁴⁴

O catalisador de maior destaque para reações de polimerização do tipo ROP, principalmente para lactonas, é o 2-etilhexanoato de estanho, também conhecido industrialmente como octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) (Figura 6). Essa substância é bastante versátil, solúvel em diferentes solventes orgânicos e lactonas. Tem baixa sensibilidade à água e outras impurezas próticas o que facilita seu uso tanto em laboratório quanto na indústria. Já é aprovado pela FDA como aditivo para embalagens que entram em contato com alimentos, ainda assim, essa substância se mostrou citotóxica e seu uso em aplicações biomédicas é controverso. Apesar disso, os resíduos da síntese contendo estanho são facilmente removidos do polímero.^{44,45}

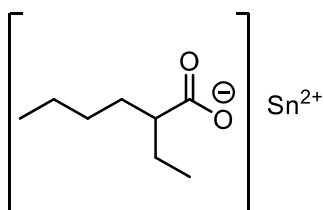


Figura 6 - Estrutura do octanoato de estanho

Esse composto é um carboxilato de estanho, que acaba sendo um iniciador fraco para abertura de anel, assim é necessário a adição de um composto com hidrogênio ativo, comumente utiliza-se moléculas com função álcool.⁴⁴

O mecanismo da ROP por coordenação inserção (Figura 7) com octanoato de estanho já foi bastante discutido na literatura e algumas diferentes propostas já foram publicadas. Entre elas a mais aceita é a de Penczek e colaboradores, que propõe a formação de um alcóxido de estanho *in situ* a partir da complexação do estanho com a molécula de álcool.^{44,45}

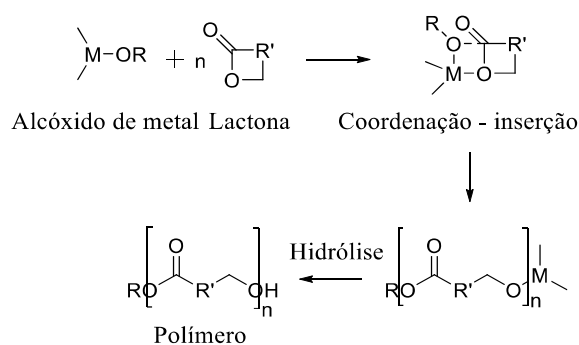


Figura 7 - Mecanismo geral de polimerização por abertura de anel por coordenação-inserção. Adaptado de Albertsson.⁴⁴

No início da reação é estabelecido um equilíbrio entre o complexo de carboxilato de estanho e o complexo de alcóxido de estanho. A concentração do composto ativo é mantida baixa durante toda a polimerização, o que gera uma distribuição de massa estreita para os polímeros resultantes. A propagação acontece a partir da quebra da ligação acila-oxigênio da lactona e a inserção do monômero na ligação metal-oxigênio do iniciador. A coordenação do oxigênio da carbonila do monômero com o metal polariza a dupla ligação e faz com que o carbono seja mais susceptível ao ataque nucleofílico do oxigênio do álcool. A reação termina com hidrólise que gera finais de cadeia com função hidroxila.^{44,45}

Esse mecanismo é bastante utilizado para produção de poliésteres com arquiteturas e estruturas bem definidas, além de distribuição de massas molares estreitas.⁴⁴

A polimerização da CL via ROP utilizando Span 80 ou colesterol e octanoato de estanho ocorre pelo mecanismo de coordenação-inserção.

2.3.2 Polimerização Radicalar via Transferência de Átomo

A polimerização radicalar por transferência de átomo (do inglês, *atom transfer radical polymerization* – ATRP) se apresenta como um método robusto e bastante efetivo de polimerização radicalar controlada. Esse método surgiu em 1995 e desde então possibilitou a síntese de polímeros com composições, topologias e funcionalidades variadas.^{46,47}

Para que a massa molar seja controlada durante a ATRP o processo de iniciação é bastante importante, pois determina o número de cadeias iniciadas. Deve ser uma etapa que acontece rapidamente promovendo, assim, a concentração constante das cadeias poliméricas em crescimento. A reação se inicia quando o complexo de metal de transição abstrai o halogênio do haleto orgânico (iniciador), criando um radical que adiciona algumas moléculas de monômero, formando a espécie propagante que vai adicionar mais monômeros a uma taxa constante. Portanto, a ligação H-X do haleto deve ser mais lábil que a P_n-X e haletos de alquila com efeito estabilizante tanto indutivo quanto de ressonância são preferíveis para serem utilizados como iniciador.⁴⁸

O mecanismo da ATRP (Figura 8) acontece por transferência interna de elétrons com uma transferência homolítica do halogênio (proveniente da espécie iniciadora) entre o metal de transição do complexo catalítico e a cadeia propagante. Quando o halogênio é transferido do final da cadeia polimérica que se encontrava em estado dormente (que não estão adicionando monômeros) para o metal de transição, forma-se as espécies radicais propagantes. A formação dos radicais, a propagação e a desativação das cadeias se dão a uma taxa constante durante toda a reação.⁴⁶

Conforme a reação acontece a taxa de terminação vai sendo diminuída, por efeito do radical persistente⁴⁹, aquele que tem longos tempos de vida e são resistentes a dimerização, aumentando a conversão e a viscosidade do polímero. Nessa etapa o equilíbrio é fortemente deslocado para as espécies dormentes.⁴⁶

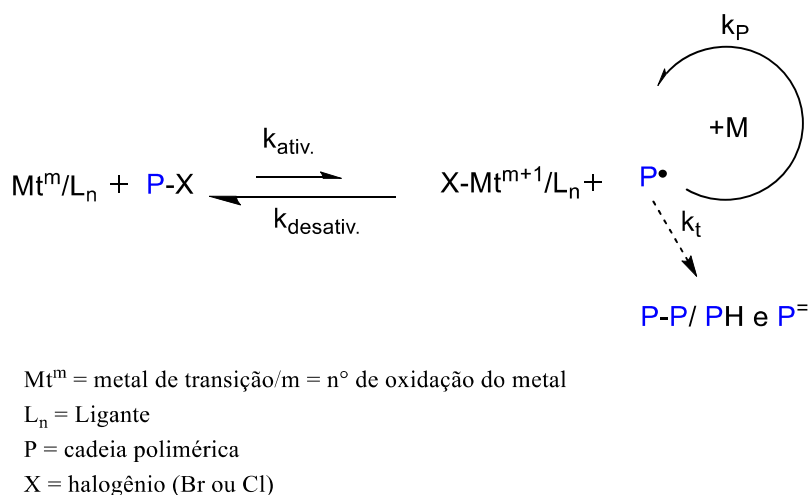


Figura 8 - Mecanismo geral de polimerização por ATRP. Adaptado de Matyjaszewski et al.⁴⁶

As principais variáveis que influenciam na velocidade de uma ATRP são: temperatura, pressão, solvente, o haleto de alquila escolhido e o sistema catalítico empregado (metal de transição e ligante).⁴⁶

Monômeros hidrofílicos sofrem polimerização ATRP de forma diferente de monômeros hidrofóbicos; por serem mais reativos, a reação não acontece de forma tão controlada. A possibilidade de reações laterais está muito mais presente, para esses monômeros, além de problemas como a complexação do metal de transição pela cadeia lateral do monômero, o que acarreta na perda de atividade do catalisador. Assim, o desenvolvimento de um sistema catalítico e a polimerização desses monômeros por ATRP se torna mais desafiador que para monômeros hidrofóbicos. Apenas alguns monômeros hidrofílicos podem ser polimerizados por essa técnica, sendo o mais investigado entre eles o HEMA.⁴⁷

Desde que a ATRP começou a ser utilizada como método de polimerização, diversos metais de transição foram empregados na síntese de polímeros hidrofóbicos, porém poucos deles podem ser utilizados na polimerização dos monômeros hidrofílicos, como o cobre, o ferro e o rutênio. Entre eles, o cobre tem se mostrado mais eficiente para essa aplicação.⁴⁷

O sistema catalítico da ATRP envolve um metal de transição e um ligante, que possui como uma das funções solubilizar o metal através da formação de um sal. O ligante também doa elétrons para o metal, essa habilidade vai influenciar no potencial redox do metal e na sua capacidade de fazer a abstração do halogênio nas reações de

transferência. Desse modo, a estrutura do ligante escolhido influencia tanto na cinética da reação quanto no seu grau de controle.⁴⁶

A temperatura utilizada para a reação dependerá do solvente escolhido para o sistema de polimerização. Temperaturas mais altas, na faixa entre 70 e 90 °C são utilizadas com solventes apolares enquanto uma faixa de temperaturas mais baixas entre 30 e 70 °C são utilizadas para solventes polares ou próticos, como o etanol.⁴⁷

Além de ser possível, pelo método da ATRP, controlar as propriedades do polímero gerado, essa técnica pode ser combinada com outras, gerando polímeros com diferentes propriedades físico-químicas. Um método bastante citado na literatura em combinação com a ATRP é a polimerização por abertura de anel. As hidroxilas dos finais de cadeia gerados na ROP podem ser facilmente convertidas em iniciadores ATRP e assim essas técnicas podem ser utilizadas em sequência.⁴⁷

A ATRP de monômeros hidrofílicos, apesar de ser mais difícil de manter o controle e menos suave que a de monômeros hidrofóbicos, gera polímeros com uma grande faixa de funcionalidades e topologias que tem potencial de aplicação em diversas áreas.⁴⁷

2.4 Exemplos da literatura

2.4.1 Iniciadores lipídicos

O colesterol é bastante utilizado na literatura, inclusive como iniciador de polimerizações. Além de ter a hidroxila livre para iniciar a ROP, esse mesmo substituinte pode ser funcionalizado para se tornar iniciador de outras formas de polimerização. Em 2004, Jiang-Ping Xu e colaboradores demonstraram como o colesterol pode ser utilizado como iniciador ATRP a partir da funcionalização da hidroxila. No artigo foi reportada a síntese de um polímero anfifílico em que a porção hidrofóbica é composta pelo colesterol.⁵⁰

Em 2020, Gao e colaboradores apresentaram a funcionalização do colesterol com brometo de α -bromoisobutirila (BIBB) e a posterior polimerização do metacrilato de oligo(etileno glicol) metil éter (OEGMA) por ATRP (Figura 9).⁵¹

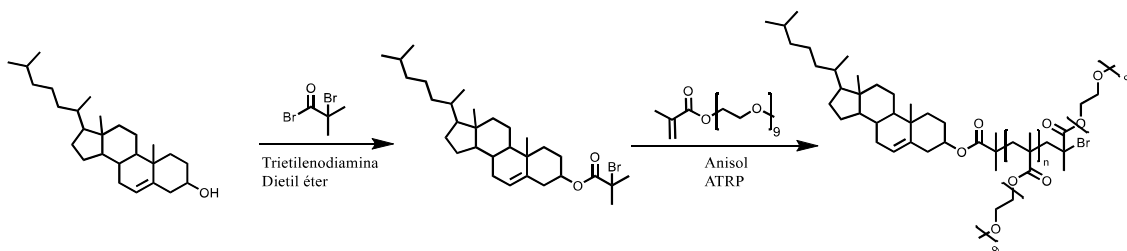


Figura 9 - Polimerização do metacrilato de oligo(etileno glicol) metil éter (OEGMA) iniciado por colesterol funcionalizado por BIBB.⁵¹

Em 2016, Erdagi e colaboradores publicaram um artigo em que o colesterol é utilizado como iniciador ROP (Figura 10) para a formação de um polímero cuja expectativa é a de ser utilizado para liberação controlada de fármacos.⁵²

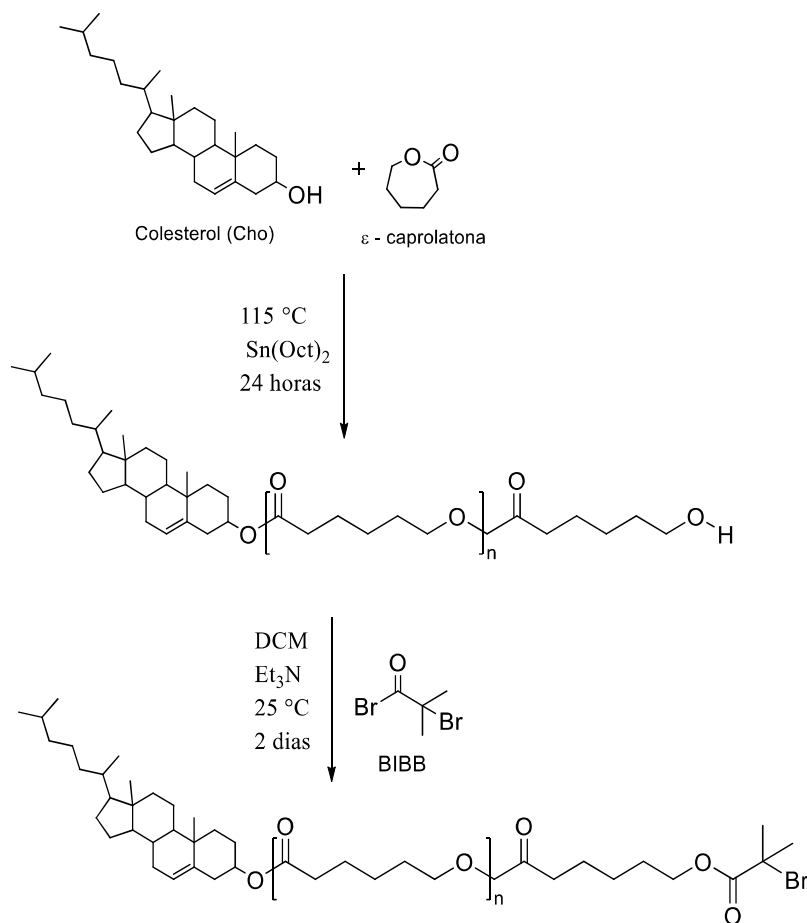


Figura 10 - Polimerização da PCL iniciada pelo colesterol, e a posterior funcionalização com BIBB.⁵²

Ésteres do tipo Span foram utilizados em 2018 por Thauvin e colaboradores como iniciadores ROP do poli(ácido lático), formando polímeros anfífilicos e a posterior agregação em nanopartículas para liberação controlada de drogas.⁵³ A utilização do Span80 com PCL não foi encontrada na literatura.

2.4.2 Copolímeros em bloco PCL-b-PHEMA

Copolímeros em bloco combinando PCL e PHEMA já são descritos na literatura. Em 2006, Lee e colaboradores apresentaram a síntese do PHEMA por ATRP e a posterior abertura de anel da PCL utilizando os substituintes hidroxila da cadeia lateral do PHEMA. Formando um copolímero de arquitetura escova. Por fim, os grupos hidroxilas da PCL foram funcionalizados para a formação de um iniciador ATRP e copolimerizado com PBA. As análises de DSC apresentaram a diminuição da cristalização da PCL com a presença do PBA nas cadeias, porém foi possível observar a formação do polímero escova e comprovar a polimerização efetiva em todas as etapas da síntese.⁵⁴

Em 2008, Atzet e colaboradores construíram hidrogéis biodegradáveis compostos de PCL-*co*-PHEMA para serem utilizados como suportes na engenharia de tecidos. A síntese desse polímero foi realizada através da funcionalização da PCL com brometo de α -bromoisobutirila (BIBB) e a utilização como macroiniciador ATRP para o hidrogel de PHEMA.⁵⁵

Em 2013, Li e colaboradores sintetizaram o copolímero PCL-*b*-PHEMA, em formato de estrela, como possíveis carreadores de drogas anticâncer. A síntese foi realizada em três etapas, iniciada pela polimerização do PCL, funcionalização da PCL com BIBB e a então polimerização por ATRP do PHEMA utilizando esse macroiniciador. Os polímeros foram organizados em micelas esféricas, e bem definidas capazes de encapsular as drogas anticâncer, além de não apresentarem toxicidade.⁵⁶

Em 2020, nanotubos de carbono com a sua superfície modificada por PHEMA-*g*-PCL foram preparados utilizando a técnica de polimerização por transferência reversível de cadeia por adição fragmentação (RAFT) para polimerização do PHEMA e, posteriormente, a técnica de ROP para a inserção da PCL nas cadeias laterais do PHEMA.⁵⁷

3. OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho é a síntese de copolímeros em bloco anfífilicos, utilizando os iniciadores lipídicos colesterol e Span80 e o monômero hidrofóbico ϵ -caprolactona e o monômero hidrofílico metacrilato de 2-hidroxietila.

3.1 Objetivos específicos

1. Realizar modificações da estrutura dos lipídeos que permitam a obtenção de um iniciador para reações radiculares do tipo ATRP.
2. Sintetizar os polímeros hidrofílicos com PHEMA iniciados pelos lipídeos funcionalizados.
3. Empregar os lipídeos também como iniciadores para polimerização por abertura de anel do monômero ϵ -caprolactona. Estes polímeros serão então funcionalizados de maneira similar ao objetivo específico 1 e, posteriormente, utilizados como macroiniciadores para polimerizações do tipo ATRP com o monômero HEMA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesse trabalho foram desenvolvidos polímeros em bloco iniciados pelos lipídeos colesterol e Span80. Primeiramente foram construídos homopolímeros onde esses iniciadores compõem a parte hidrofóbica da cadeia e a parte hidrofílica é composta por PHEMA. Na segunda parte do trabalho foram construídos copolímeros em bloco, onde a porção hidrofóbica foi composta por um bloco de PCL iniciada por colesterol ou Span80, e a parte hidrofílica, composta por um bloco de PHEMA. A discussão dos resultados será realizada separadamente entre homopolímeros e copolímeros.

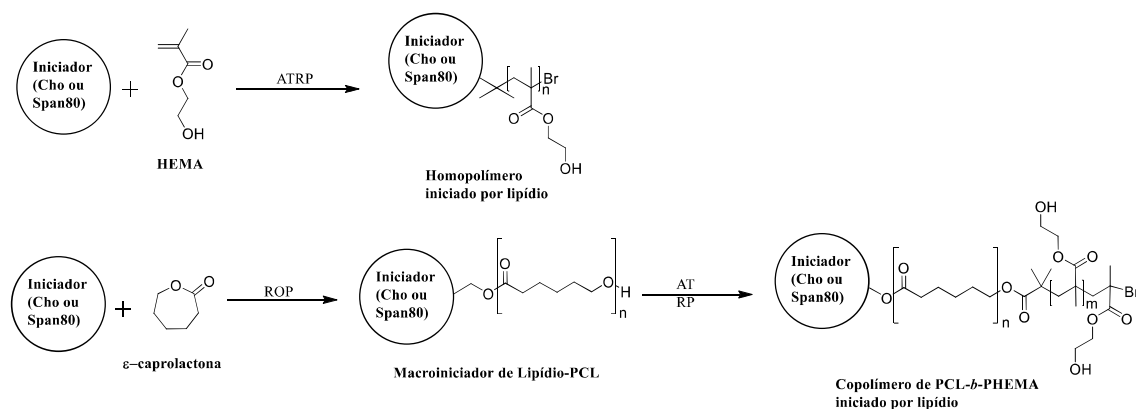


Figura 11 - Esquema geral de formação dos homopolímeros de PHEMA e copolímeros em bloco PCL-b-PHEMA

4.1 Homopolímeros de poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (PHEMA)

Na Tabela 1 são mostrados os códigos empregados nesse trabalho para os homopolímeros de lipídeo-PHEMA sintetizados.

Tabela 1 - Homopolímeros sintetizados com PHEMA iniciados por lipídeos.

Entrada	Amostra	Iniciador (Porção hidrofóbica)	Polímero (Porção hidrofílica)	M_n (g mol ⁻¹) alvo
1	Cho-PHEMA _{2,5}	Colesterol	PHEMA	2.500
2	Cho-PHEMA ₅	Colesterol	PHEMA	5.000
3	Span-PHEMA _{2,5}	Span80	PHEMA	2.500
4	Span-PHEMA ₅	Span80	PHEMA	5.000

4.1.1 Síntese dos homopolímeros por ATRP iniciados por colesterol e Span80

A síntese do poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (PHEMA) por ATRP foi realizado em duas etapas. A primeira etapa consistiu na funcionalização dos iniciadores, Span 80 (Figura 12) e Colesterol (Figura 13) com BIBB.

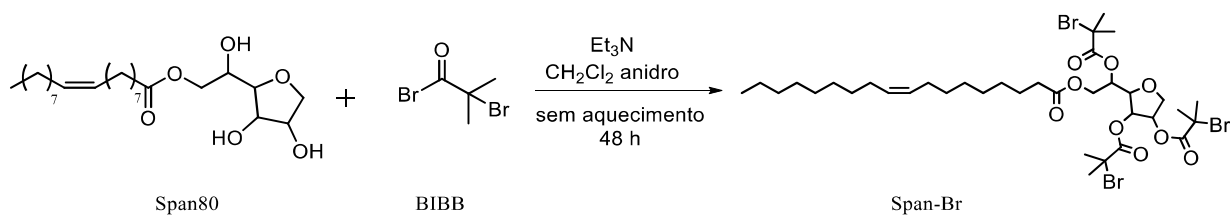


Figura 12 - Esquema de reação para a funcionalização do Span80 gerando o iniciador ATRP Span-Br.

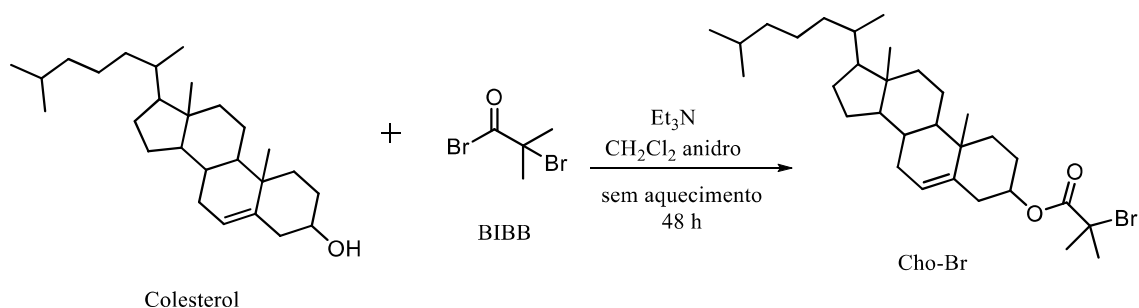


Figura 13 - Esquema de reação para a funcionalização do colesterol gerando o iniciador ATRP Cho-Br.

A funcionalização dos iniciadores foi realizada com brometo de α -bromoisobutirila (BIBB) e a formação do produto foi acompanhada por RMN ^1H , mostrados com a devida atribuição de sinais nas Figura 14 e Figura 15.

Comparando-se os espectros de RMN ^1H da Figura 14, observa-se o surgimento do sinal referente às metilas do BIBB no espectro B em aproximadamente 2,0 ppm (atribuído como H4), indicando que o iniciador foi funcionalizado. Porém, a integração desse sinal resultou em aproximadamente 19 hidrogênios; considerando que os sinais estão sobrepostos aos 4 hidrogênios vizinhos a ligação dupla (identificados como H5), diminuindo-se 4 e dividindo o valor por 6 resulta em uma funcionalização de 2,49 das hidroxilas do Span80. Sugerindo que algumas moléculas do iniciador tiveram duas hidroxilas substituídas por BIBB, enquanto outras tiveram três hidroxilas substituídas.

Com a mistura de ésteres presentes no Span80 e o impedimento estérico gerado pela substituição das hidroxilas, podem existir alguma pequena população de moléculas monosubstituídas também na amostra.

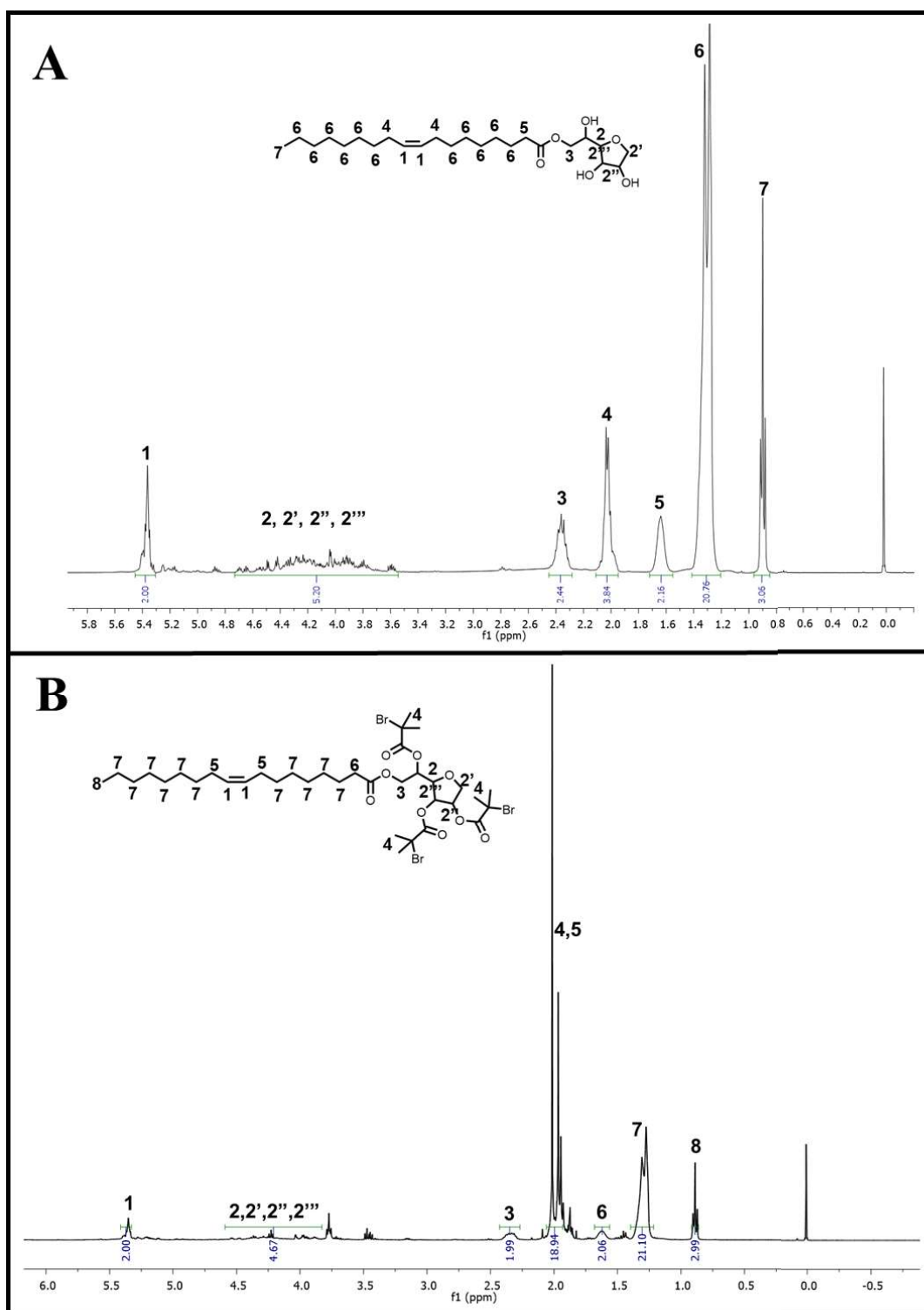


Figura 14 - Espectro de RMN ^1H do Span80 (A) e da sua funcionalização Span-Br (B) com o BIBB. (400 MHz, CDCl_3)

Bem como para os espectros de RMN¹H do Span80, na Figura 15 pode ser observado que o colesterol foi funcionalizado (Figura 15B), pelo surgimento do sinal das metilas do BIBB em aproximadamente 2,0 ppm (atribuído como H2). Porém observa-se um desdobramento no sinal relativo ao H1, em 5,4 ppm, indicando que o produto pode conter material de partida, o colesterol que não foi funcionalizado. Essa sobra de material de partida não é observada para o Span80.

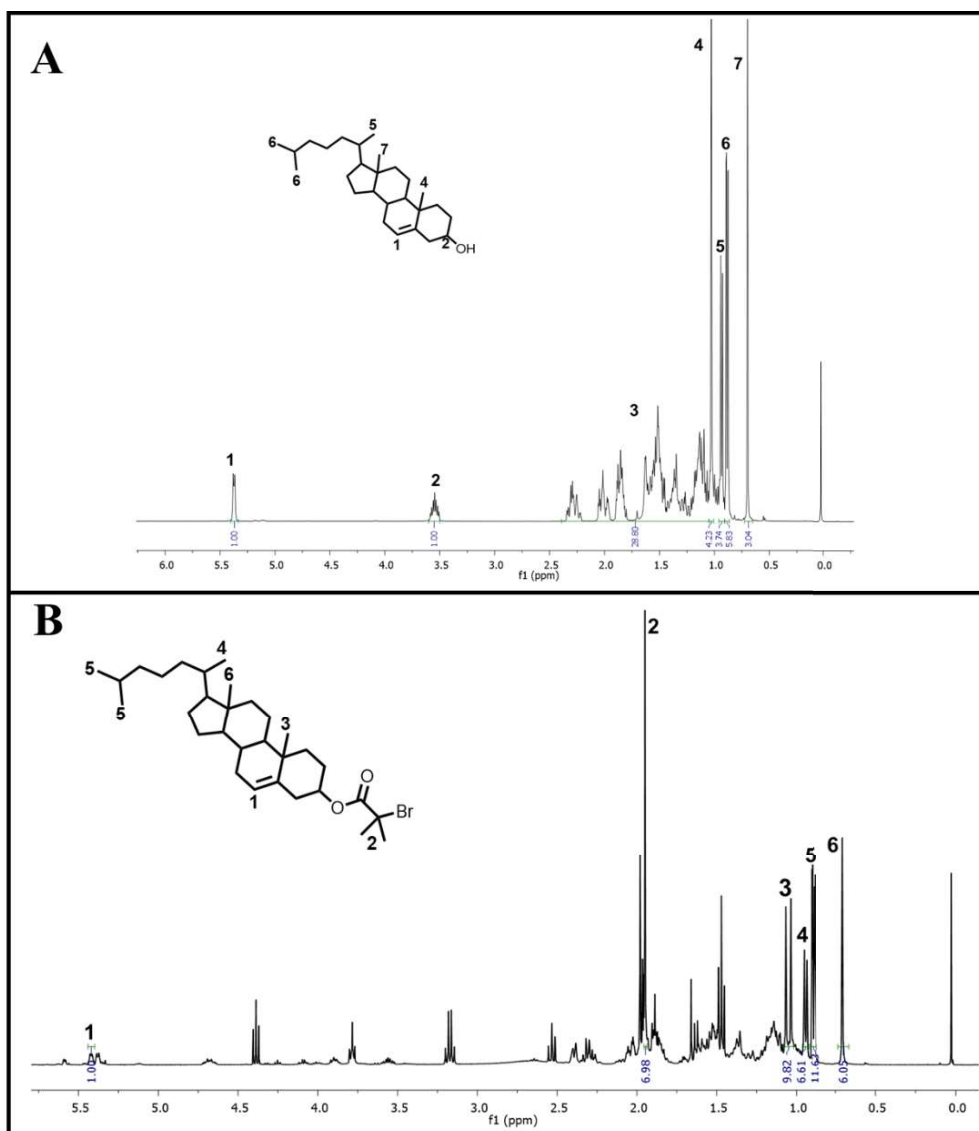


Figura 15 - Espectro de RMN ¹H do colesterol funcionalizado com BIBB. (400 MHz, CDCl₃)

Esses dois iniciadores ATRP foram utilizados para polimerizar o metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA). Primeiramente, foram investigadas as melhores condições reacionais para o iniciador Span-Br (Figura 16).

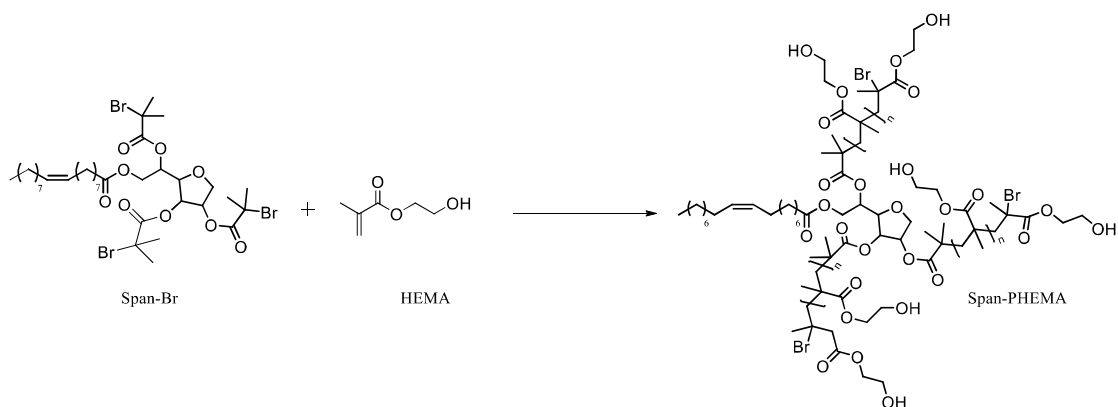


Figura 16 - Esquema de reação da formação do Span-PHEMA utilizada para investigação das condições reacionais.

A massa molar teórica de 5.000 g mol^{-1} , por braço polimerizado no Span80, foi calculada a partir da quantidade utilizada de iniciador na razão M:I:CuCl(I):L de 50:1:4:8, para a solução catalítica. O ligante (PMDETA) e o sal de cobre (CuCl(I)) foram utilizados em excesso visto que o monômero hidrofílico pode complexar o metal e deixá-lo indisponível para continuar a polimerização. Quando foi utilizado o octanoato de estanho como redutor, a razão utilizada I:R foi de 1:2, também em excesso devido a complexação por parte das hidroxilas do HEMA.

As variáveis testadas foram solvente, temperatura, tempo de reação, ligante utilizado e o uso do octanoato de estanho (SnOct_2) como redutor. Em todos os experimentos foram mantidos constantes o grau de polimerização desejado para o PHEMA em 50 (aproximadamente 5.000 g mol^{-1}) e o uso do cloreto de cobre (I) (CuCl (I)). Os experimentos e seus resultados são resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Testes de condições reacionais para a polimerização do PHEMA por ATRP iniciada por Span-Br, com grau de polimerização de 50, utilizando ClCu(I) e PMDETA como complexo catalítico.

Entrada	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. ^{a)} (%)	$M_n^{b)}$ (g mol ⁻¹)	$M_n^{b)}$ (g mol ⁻¹) por braço
1	Tolueno	90	24	7,3	16.856	6.742,4
2	Tolueno	90	48	29,6	12.651	5.060,4
3 ^{c)}	Tolueno	90	48	N.O.	N.O.	N.O.
4	THF	70	24	N.O.	N.O.	N.O.
5	DMSO	90	24	19	4.942	1.976,8
6	DMF	70	24	N.O.	N.O.	N.O.
7	Anisol	70	24	N.O.	N.O.	N.O.
8	Etanol	70	24	28,3	13.619	5.447,6
9	Etanol	70	48	31,9	7.492	2.996,8
10 ^{d)}	Etanol	70	24	59	8.013	3.205,2

a) Rendimento gravimétrico.

b) Massa molar calculada por RMN ¹H.

c) Reação utilizando como ligante o HMTETA, nas outras o PMDETA foi utilizado.

d) Reação utilizando o Sn(Oct)₂ como redutor, na razão de I:R 1:2.

N.O. – Não Observado

O solvente testado inicialmente para essa reação foi o tolueno, em dois tempos reacionais, 24 e 48 horas (Tabela 2, entradas 1 e 2). Observa-se que com 48 horas o rendimento gravimétrico foi maior e a massa molar ficou mais próxima à teórica de 5.000 g mol⁻¹. Para controlar melhor a polimerização ATRP trocou-se o ligante para hexametiltetraetilenotriamina - HMTETA (Tabela 2, entrada 3), porém não foi observada a formação de polímero. É provável que o HMTETA não seja um ligante tão bom para esse sistema, não conseguindo complexar o cobre o suficiente para deixá-lo disponível para a reação.

Outros solventes foram testados para a reação (Tabela 2, entradas 4 a 8) no intuito de diminuir o tempo reacional. Como pode ser observado, além do tolueno, somente com DMSO e o etanol houve polimerização do PHEMA, indicando que os outros solventes não foram tão bons em solubilizar o sistema catalítico e o monômero.

Porém, com o DMSO (Entrada 5) a massa molar final ficou muito abaixo da calculada teoricamente, assim como o rendimento.

Comparando-se as entradas 2 e 8, observa-se que em etanol, à 70 °C e 24 horas, obteve-se o resultado muito similar ao da reação em tolueno, à 90 °C e 48 horas. A diferença de temperatura se dá pelas diferentes temperaturas de ebulição dos solventes. A partir desse dado, optou-se por manter o solvente da reação como etanol, um solvente mais fácil de manipular e de preço mais baixo em relação aos outros testados, com temperatura de ebulição baixa e fácil de ser retirado do produto após a reação.

Depois de estabelecido o solvente como etanol, testou-se o tempo de reação (Tabela 2, entradas 8 e 9) de 24 e 48 horas. Foi observado que os rendimentos das reações não apresentaram diferença, porém a massa molar no tempo de 48 horas se aproximou mais de 5.000 g mol^{-1} , calculado teoricamente.

A última variável testada foi a adição do octanoato de estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) como redutor do complexo catalítico (Tabela 2, entrada 10). Observa-se que na presença do redutor, o rendimento aumenta e a massa molar de 5.000 g mol^{-1} é atingida em 24 horas de reação. Assim, estabeleceu-se as condições reacionais (Figura 18) para a polimerização ATRP do HEMA iniciada por Span-Br como àquelas descritas na entrada 10 da Tabela 2. O espectro de RMN ^1H do polímero com os sinais integrados é apresentado na Figura 17. Pode-se observar os sinais referente a água no espectro, essa água é proveniente tanto do DMSO deuterado utilizado como solvente da análise.

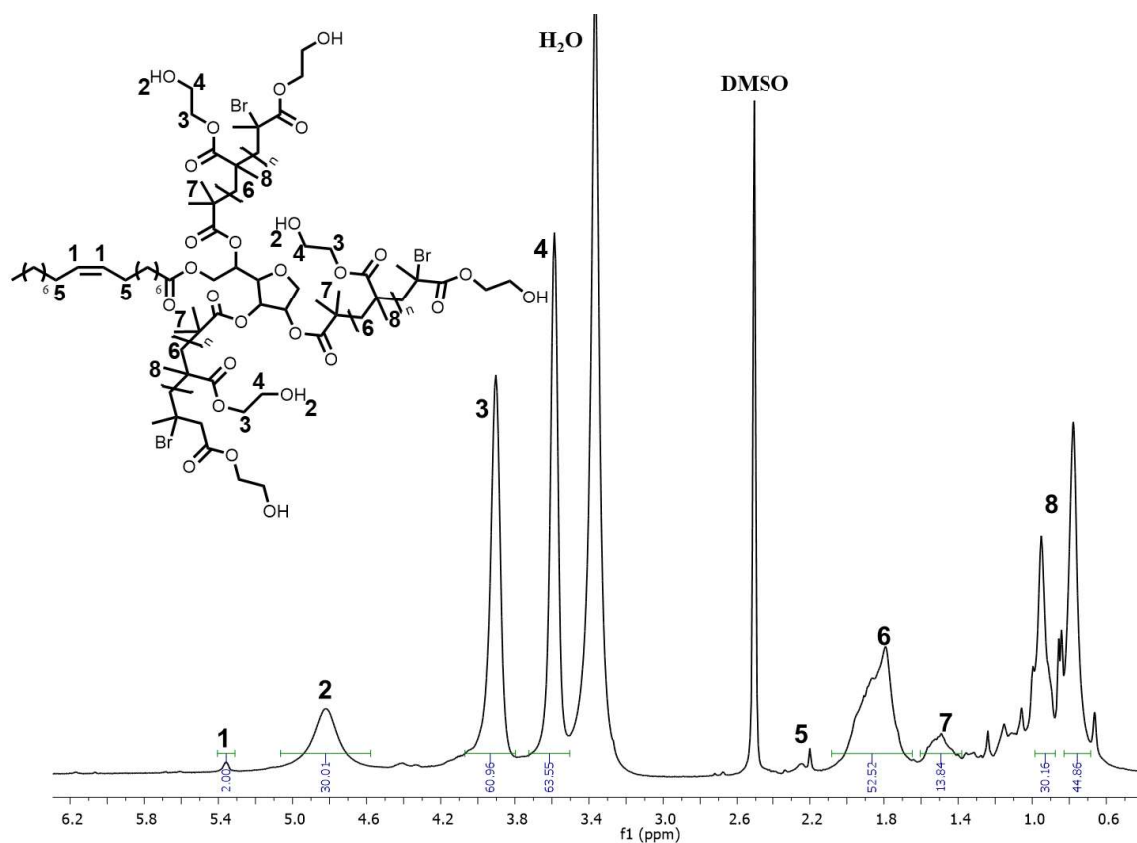


Figura 17 - RMN ^1H do Span-PHEMA com condições reacionais otimizadas citado na entrada 10 da tabela 2. (400 MHz, DMSO-d_6)

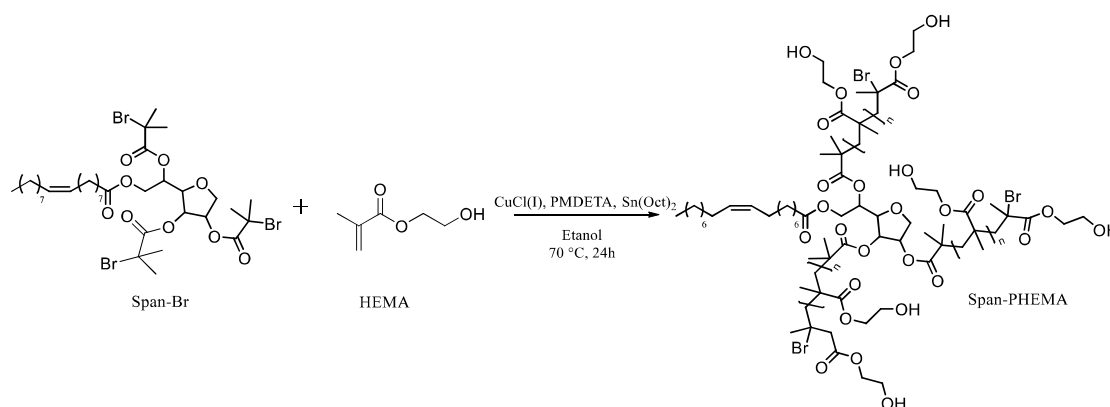


Figura 18 - Esquema de polimerização do HEMA, por ATRP, iniciado pelo Span-Br, após condições reacionais otimizadas.

Para cada iniciador Span-Br e Cho-Br foram sintetizados poli(metacrilato de 2-hidróxietila) (PHEMA) com duas massas molares teóricas diferentes, de 2.500 g mol^{-1} e 5.000 g mol^{-1} .

A formação do polímero foi verificada por RMN ^1H e as integrais do espectro foram utilizadas para o cálculo da massa molar. Para os polímeros Span-PHEMA (Figura 19 e Figura 20) o cálculo é realizado a partir da Equação 1.

$$M_{n,PHEMA} = I_{3.6\text{ppm}} \cdot 130,14 + (150 \cdot 2,5) + 428,6$$

Equação 1 – Cálculo da massa molar do PHEMA sintetizado por ATRP, iniciado por Span-Br.

Na Equação 1, $I_{3.6\text{ppm}}$ refere-se à integral do sinal dos dois hidrogênios metilênicos da porção álcool da unidade repetitiva do PHEMA (Figura 19 e Figura 20, atribuição H4) integrado referente ao sinal dos hidrogênios vinílicos do Span 80 em 5,4 ppm (atribuição 1). O valor **130,14** é a massa molar da unidade repetitiva do PHEMA, **150** é o valor dos terminais de cadeia adicionados com a funcionalização do BIBB (a massa molar total de $229,9 \text{ g mol}^{-1}$ menos o HBr que sai da molécula durante a substituição). A multiplicação por **2,5** leva em consideração o grau de funcionalização do iniciador e **428,6** é a massa molar do Span 80.

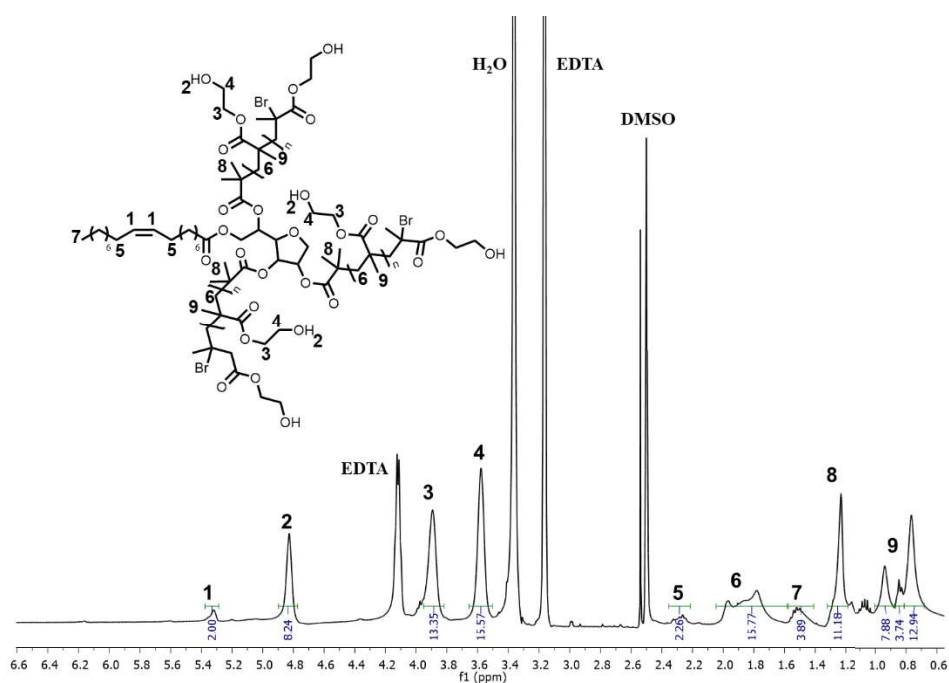


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do PHEMA iniciado por Span 80 com massa teórica de 2.500 g mol^{-1} (Span-PHEMA $_{2,5}$). (400 MHz, DMSO- d_6)

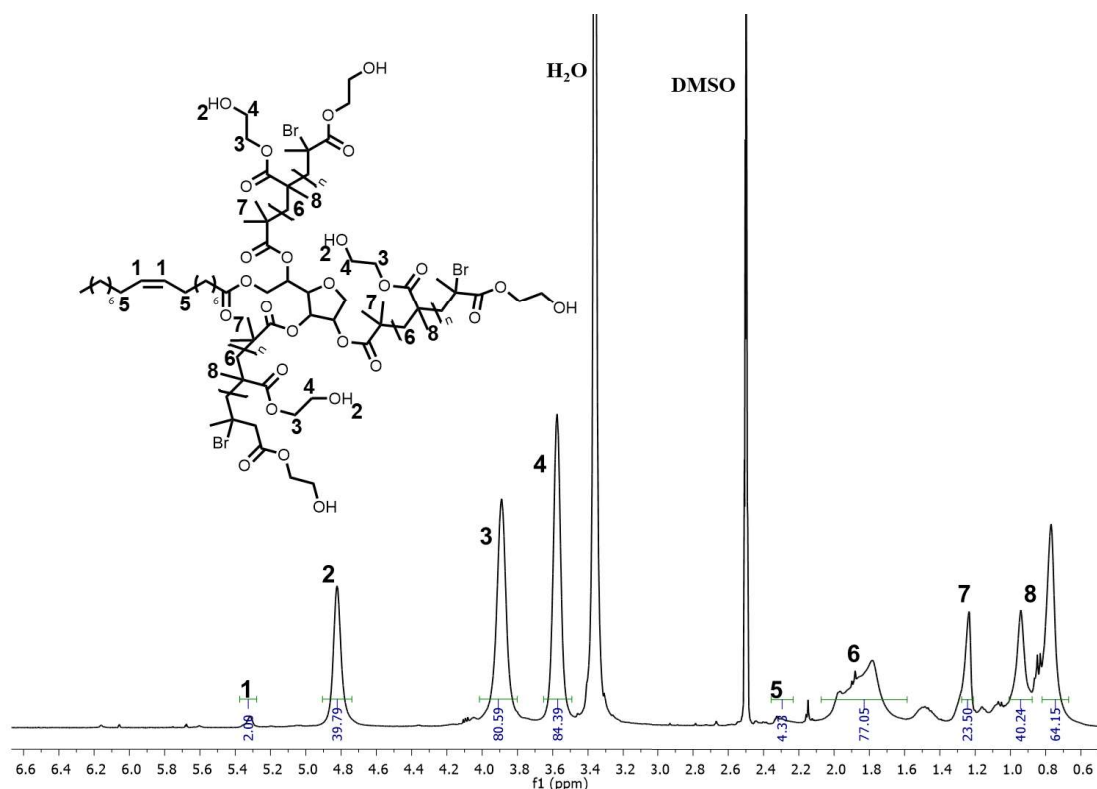


Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do PHEMA iniciado por Span 80 com massa teórica de 5.000 g mol^{-1} (Span-PHEMA₅). (400 MHz, DMSO- d_6)

Utilizando a Equação 1 e os espectros de RMN ^1H calculou-se a massa molar para o polímero Span-PHEMA_{2,5} como sendo $2.828,4 \text{ g mol}^{-1}$ para o polímero Span-PHEMA₅ $11.786,1 \text{ g mol}^{-1}$. Utilizando a funcionalização de 2,5 pode-se estimar a massa molar por braço de polímero dividindo a massa molar por f , obtendo-se $1.285,6$ e $4.714,4 \text{ g mol}^{-1}$, respectivamente. Os rendimentos gravimétricos obtidos para essas reações foram de 80 % para o polímero Span-PHEMA_{2,5} e 55 % para o Span-PHEMA₅.

Pelas das integrais dos sinais em 3,6 e 3,9 ppm, que foram integrados a partir do sinal do Span80 em 5,4 ppm, foi determinado o número de unidades repetitivas de HEMA que se inseriram em cada braço. Como cada um desses sinais é referente aos hidrogênios metilênicos CH_2 da porção álcool do PHEMA, somando as integrais e dividindo pelos quatro hidrogênios aos quais se referem, obtém-se a média de unidades repetitivas. O polímero Span-PHEMA_{2,5} apresenta 7,23 unidades repetitivas por braço de polímero e no polímero Span-PHEMA₅ obteve-se uma média de 41 unidades repetitivas.

O iniciador Cho-Br não apresentou solubilidade em etanol, portanto utilizou-se uma mistura de solventes contendo etanol e THF na proporção de 5:1. O THF foi escolhido para essa mistura devido a proximidade com a temperatura de ebulição do

etanol (66 °C e 78,4 °C, respectivamente) e a solubilidade alto do colesterol nesse solvente. Considerando que o PHEMA não é solúvel em THF, a presença do etanol é necessária durante a reação. A polimerização foi realizada com as condições apresentadas na Figura 21.

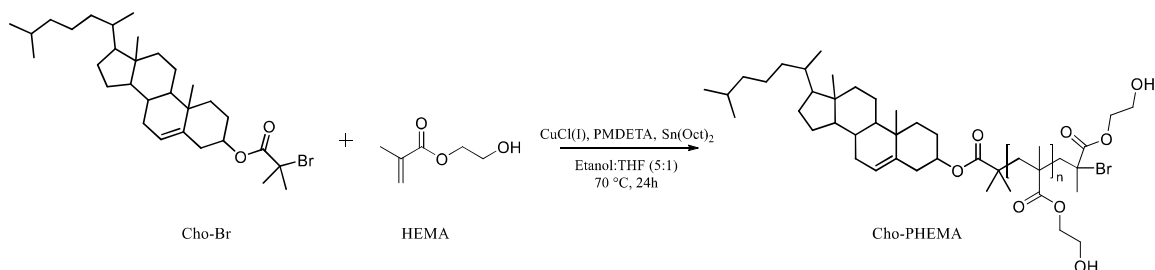


Figura 21 - Esquema reacional de polimerização ATRP do HEMA, empregando o iniciador Cho-Br.

Para os polímeros iniciados pelo colesterol funcionalizado (Cho-Br), as massas

molares foram calculadas a partir da

$$M_{n,PHEMA} = \left(\frac{I_{3.6ppm}}{2} \right) \cdot 130,14 + 150 + 386,65$$

Equação 2 e dos espectros de RMN ¹H dos produtos (Figura 22 e Figura 23).

$$M_{n,PHEMA} = \left(\frac{I_{3.6ppm}}{2} \right) \cdot 130,14 + 150 + 386,65$$

Equação 2 - Cálculo da massa molar do PHEMA sintetizado por ATRP, iniciado por Cho-Br.

Na Equação 2 $I_{3.6ppm}$ é o valor da integral do sinal referente aos hidrogênios da porção álcool da unidade repetitiva do PHEMA integrado referente ao sinal do colesterol em 5,4 ppm. O valor **130,14** é a massa molar da unidade repetitiva do PHEMA; **150** é o valor dos terminais de cadeia adicionados com a funcionalização do BIBB (a massa molar total de 229,9 g mol⁻¹ menos o HBr que sai da molécula durante a substituição) e **386,65** é a massa molar do colesterol.

As massas molares de 2.822,6 g mol⁻¹ para o polímero Cho-PHEMA_{2,5}, com 15 unidades repetitivas e de 4.414,2 g mol⁻¹ para o polímero Cho-PHEMA₅, com 29 unidades repetitivas foram calculadas. Essas reações apresentaram rendimento gravimétrico de 48 e 88 %, respectivamente.

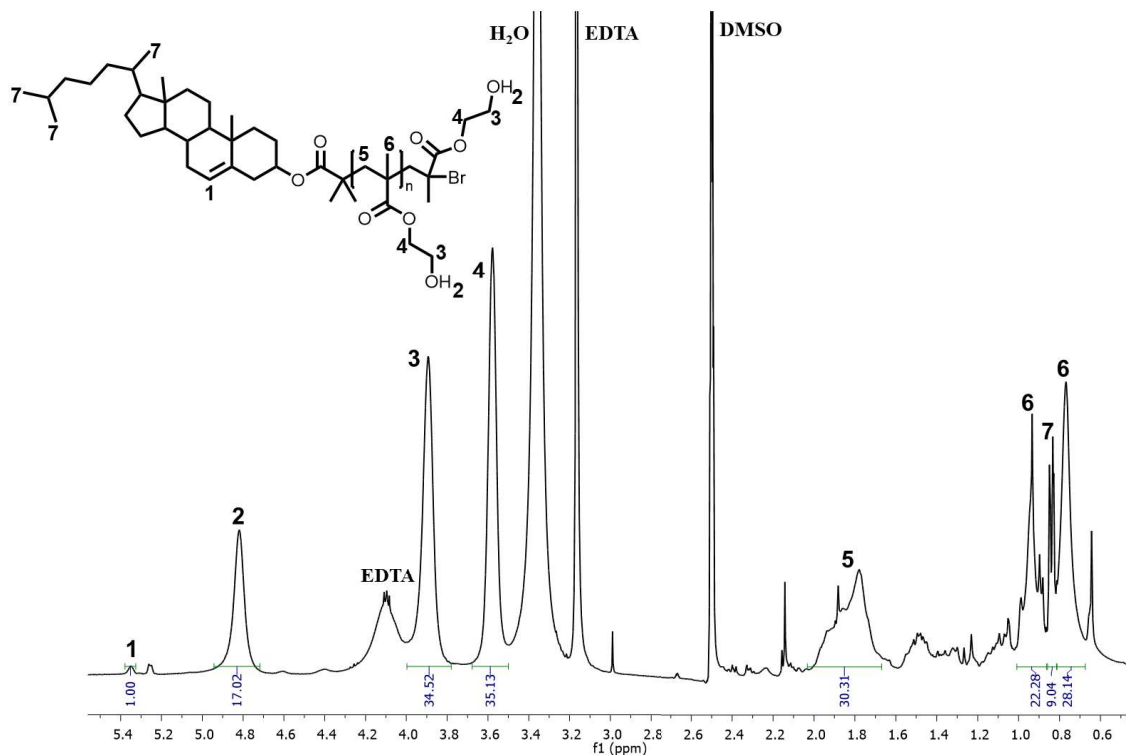


Figura 22 - Espectro de RMN ¹H do PHEMA iniciado por colesterol com massa teórica de 2.500 g mol⁻¹ (Cho-PHEMA_{2.5}). (400 MHz, DMSO-d₆)

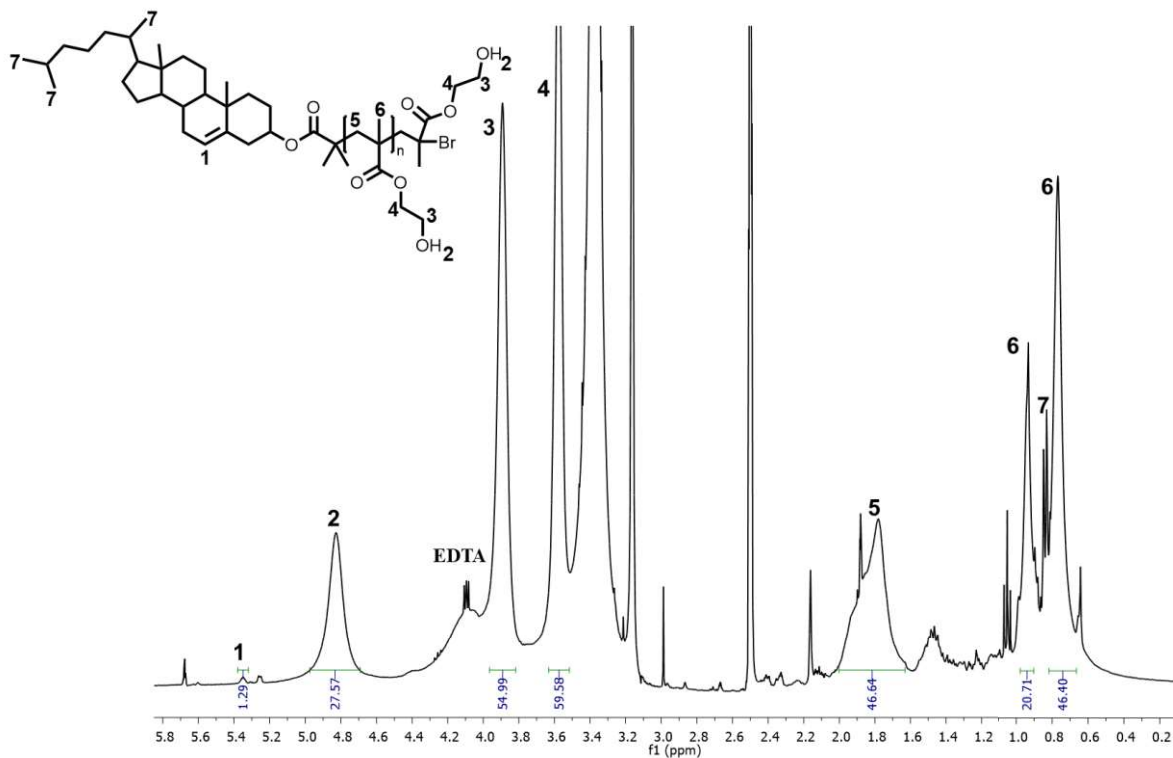


Figura 23 - Espectro de RMN ¹H do PHEMA iniciado por colesterol com massa teórica de 5.000 g mol⁻¹ (Cho-PHEMA₅). (400 MHz, DMSO-d₆)

Tabela 3 - Resumo dos resultados obtidos para os homopolímeros de PHEMA iniciados por Span80 e colesterol.

Entrada	Polímero	M_n teórico (g mol⁻¹)	M_n obtido (g mol⁻¹)	M_n braço (g mol⁻¹)	n^{a)}
1	Span-PHEMA _{2.5}	2.500	2.828,4	942,8	7,2
2	Span-PHEMA ₅	5.000	11.786,1	3.928,7	41
3	Cho-PHEMA _{2.5}	2.500	2.822,6	N.A	15
4	Cho-PHEMA ₅	5.000	4.414,2	N.A	29

a) Unidades repetitivas por cadeia polimérica; N.A: não aplicável

Como pode ser observado na Tabela 3 a massa molar do homopolímero Span-PHEMA₅ foi a mais distante daquela calculada teoricamente, o que pode indicar um descontrole da reação para esse iniciador quando maiores quantidades de monômero estão presentes.

4.1.2 Estudo cinético das reações de polimerização por ATRP

A cinética das reações de polimerização do PHEMA iniciadas por Cho-Br e Span-Br foram investigadas. Os resultados de conversão e massa molar foram calculados por análise de RMN¹H de alíquotas retiradas nos tempos mostrados no gráfico, os espectros foram integrados com exemplificado na Figura 63, no apêndice.

A conversão foi calculada a partir das integrais dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos do monômero HEMA (em 5.6 e 6.0 ppm) e das integrais dos sinais dos hidrogênios da cadeia lateral da unidade repetitiva do PHEMA (em 3.6 e 3.9 ppm), como mostrado na Equação 3.

$$\text{Conv. Pol.} = \left(\frac{I_{3.6\text{ppm}}}{I_{3.6\text{ppm}} + I_{6.1\text{ppm}}} \right) \cdot 100$$

Equação 3 - Cálculo da conversão polimérica utilizada para geração dos gráficos do estudo cinético.

As massas molares foram calculadas a partir das integrações dos sinais do RMN¹H da Equação 1 e Equação 2, anteriormente mostradas.

Na Figura 24 são apresentados os gráficos da conversão em função do tempo da reação (Figura 24A), da cinética da reação (Figura 24B) e da evolução da massa molar com a conversão para polimerização iniciada por Cho-Br (Figura 24C).

Nos gráficos é possível observar que a reação não segue o comportamento de reação controlada, a partir de 20 minutos de reação as conversões de monômero em polímero já são altas, de aproximadamente 80 %. Isso indica que as cadeias estão incorporando monômeros rapidamente, e há uma demora na formação da espécie dormente presente na ATRP, responsável pelo controle da reação. O gráfico da cinética da reação (Figura 24B) apresenta comportamento linear a partir de 20 minutos, porém observamos que o valor inicial no eixo y é de 0,6. A ATRP tem como comportamento típico o início da reação em zero e a curva aumenta gradualmente com o tempo de reação, apresentando assim, o controle na incorporação dos monômeros nas cadeias de polímeros porque a taxa da reação é constante.⁵⁸ As massas molares (Figura 24C) assim como a conversão já são altas mesmo em tempos menores.

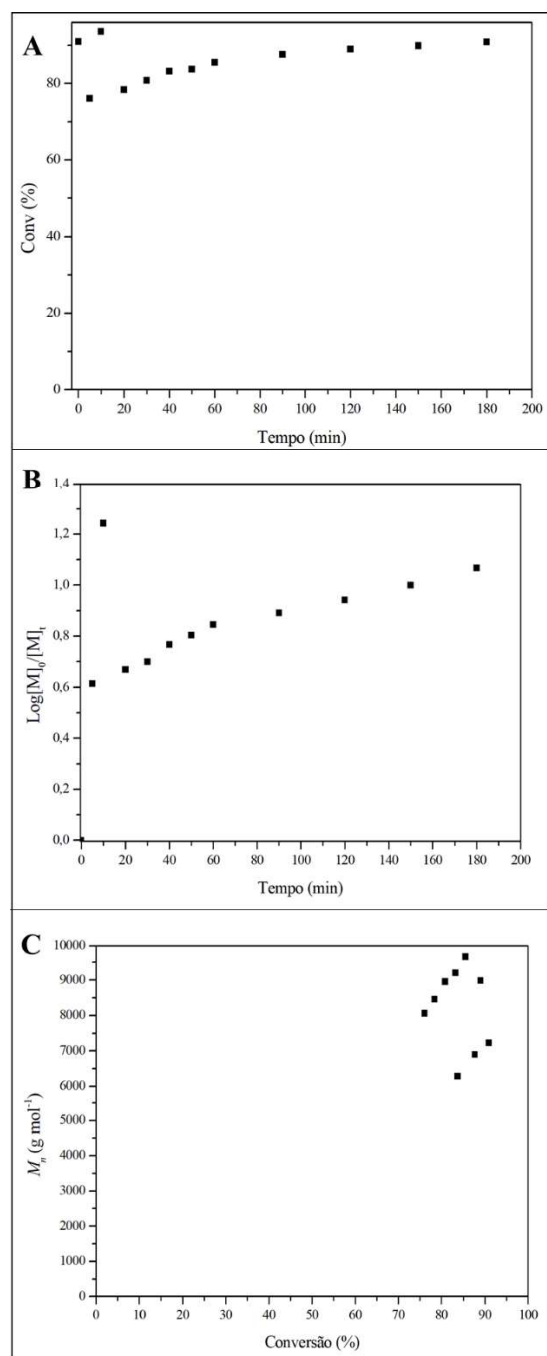


Figura 24 - Estudo cinético da reação de polimerização do PHEMA iniciada por Cho-Br.

Para essa reação as massas molares alcançadas não ultrapassam $10.000 \text{ g mol}^{-1}$, mesmo que a reação não seja controlada, a massa molar ainda se mantém em valores baixos. Indicando que essa reação segue o comportamento cinético de uma reação de polimerização radicalar.

A Figura 25 apresenta os gráficos gerados pela investigação cinética da reação de polimerização do PHEMA iniciado por Span-Br.

Para os homopolímeros iniciados por Span, observamos o mesmo comportamento de reação não controlada. As conversões (Figura 25A) atingidas na primeira hora de reação são de 90 %, a partir desse tempo elas se mantêm em torno desse valor. Apesar do gráfico que apresenta a cinética da reação (Figura 25B) ser linear nesse tempo, a curva não começa em zero, comportamento típico da ATRP.⁵⁸ As massas molares apresentadas para esse polímero são bem mais altas que as massas molares teóricas de 2.500 e 5.000 g mol⁻¹, indicando descontrole da reação no crescimento das cadeias de PHEMA a partir do Span-Br.

As análises de RMN¹H para esse experimento são realizadas com alíquotas do meio reacional, assim muitos sinais são vistos nos espectros e existe a dificuldade de determinação das integrais do sinal do polímero e do monômero.

Além disso, monômeros hidrofílicos passam pela polimerização ATRP de forma diferente de monômeros hidrofóbicos, por serem mais reativos, a reação não acontece de forma tão suave e controlada. A possibilidade de reações laterais está muito mais presente para esses monômeros, além de problemas como a complexação do metal de transição pela cadeia lateral do monômero, o que acarreta na perda de atividade do catalisador. Os monômeros hidrofílicos interagem facilmente com o metal de transição do complexo catalítico diminuindo a atividade desse metal ao longo da reação. Poucos metais de transição podem ser utilizados na polimerização dos monômeros hidrofílicos, como o cobre, o ferro e o rutênio. Entre eles o cobre tem se mostrado mais eficiente para essa aplicação.⁴⁷

Apesar da reação não ter o perfil e o controle esperado de uma ATRP, a polimerização foi parcialmente controlada principalmente após a iniciação rápida. Esse descontrole inicial da reação não inviabiliza o uso do produto final.

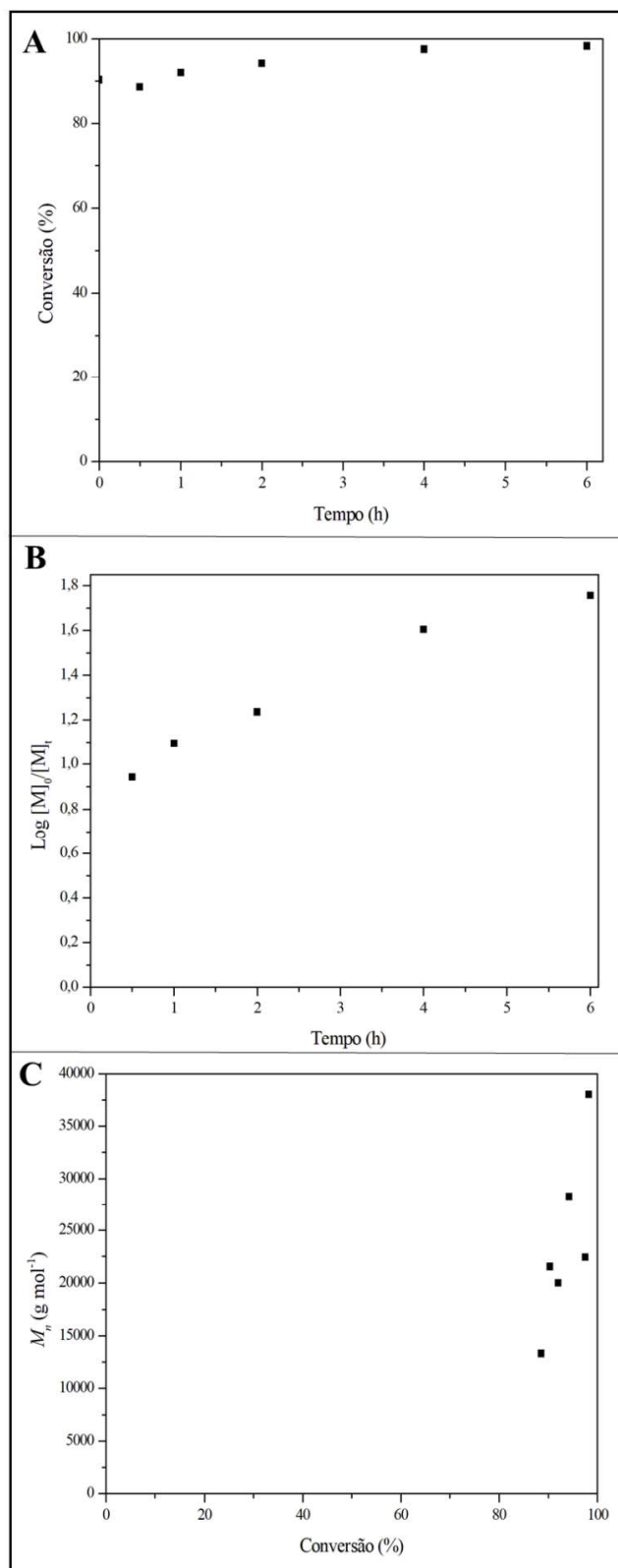


Figura 25 - Estudo cinético da reação de polimerização do PHEMA iniciada por Span-Br.

4.1.3 Análises térmicas dos homopolímeros

As curvas de DSC dos homopolímeros de PHEMA sintetizados a partir do Colesterol e Span80 funcionalizados são mostradas na Figura 26. Observa-se a fusão do polímero no primeiro aquecimento na faixa de temperatura de 160 a 190 °C (dados na Tabela 4) e a T_g do PHEMA em torno de 60 °C.

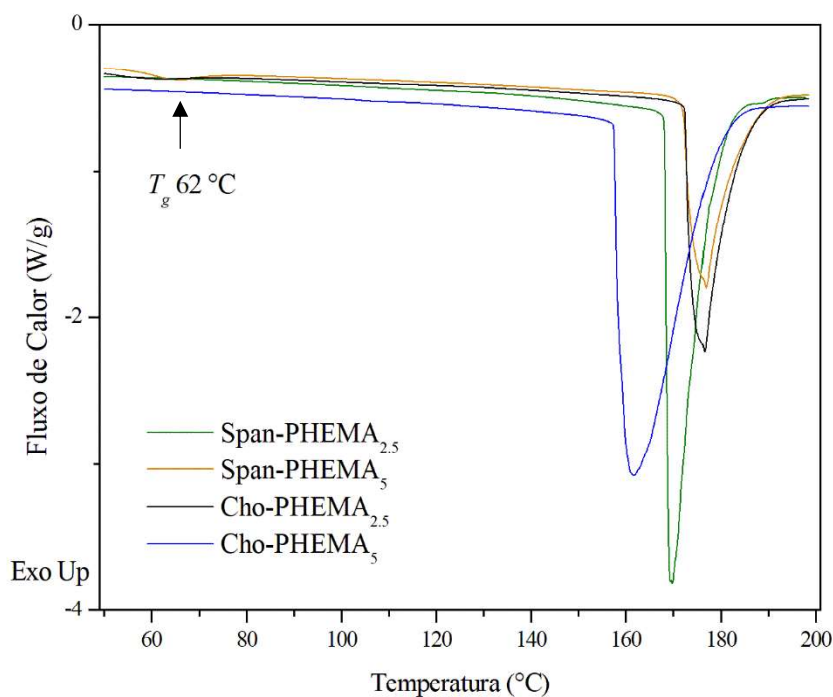


Figura 26 - Análise de DSC das amostras do homopolímero PHEMA, primeiro aquecimento. (10 °C min^{-1})

Como pode-se observar na Figura 26 e na Tabela 4 a temperatura e a entalpia de fusão variam para as diferentes massas de polímero e para os diferentes iniciadores. Entre os polímeros iniciados por Span80 (entradas 1 e 2 da Tabela 4) a entalpia de fusão é maior para o polímero que incorporou menos unidades repetitivas, Span-PHEMA_{2.5} (Figura 26, curva verde), indicando uma maior cristalinidade e a menor temperatura de fusão pode indicar a formação de cristais mais imperfeitos do que o polímero Span-PHEMA₅ que apresenta uma massa molar superior.

Para os polímeros iniciados por colesterol (entradas 3 e 4 da Tabela 4), o que apresentou maior entalpia de fusão e menor T_m foi o que incorporou mais unidades repetitivas, Cho-PHEMA₅ (Figura 26, curva azul).

No segundo aquecimento, não foi mais observada a fusão, somente é possível observar a T_g do PHEMA em aproximadamente 80 °C^{59,60} (Figura 27), indicando que o processo de cristalização não ocorre a partir do estado fundido (Figura 64, no apêndice).

Tabela 4 - Comparação entre as unidades repetitivas incorporados nos homopolímeros de PHEMA, a temperatura de fusão e o ΔH_m apresentados nas análises de DSC.

Entrada	Polímero	Unidades Repetitivas	T_m (° C)	ΔH_m (J g ⁻¹)
1	Span-PHEMA _{2,5}	7,2	169,9	122,7
2	Span-PHEMA ₅	41	176,9	67,4
3	Cho-PHEMA _{2,5}	15	177,0	81,0
4	Cho-PHEMA ₅	29	161,8	199,0

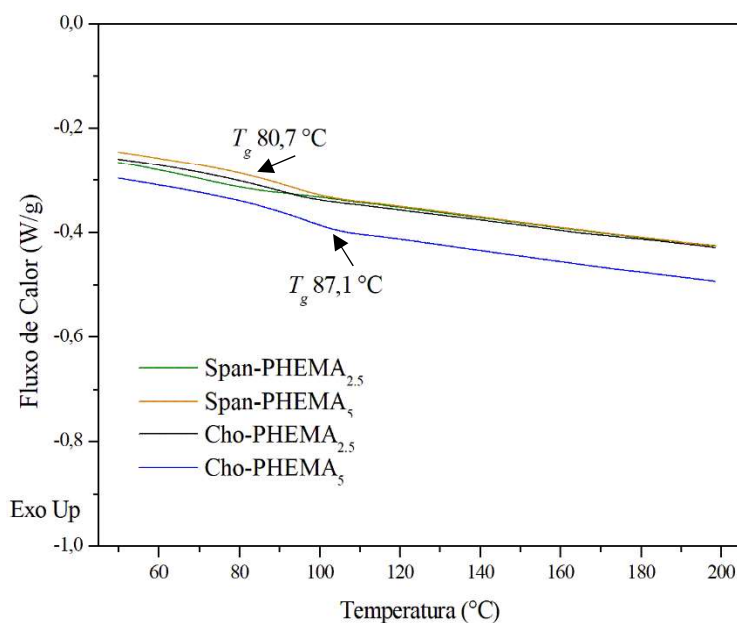


Figura 27 - Análise de DSC dos homopolímeros de PHEMA iniciados por colesterol e Span80, segundo aquecimento. (10 °C min⁻¹)

Inicialmente foi investigado o perfil de degradação dos iniciadores ATRP através da análise de TGA. O colesterol puro (Figura 28A) apresenta apenas uma perda de massa de quase 100 %⁶¹ entre as temperaturas de 225 a 400 °C; já o Cho-Br (Figura 28B) apresentou mais perdas de massa durante a análise (Tabela 5). A primeira perda de

massa, entre 25 e 140°C, correspondendo a 21,56 % refere-se à eliminação de água e HBr⁶². A segunda perda de massa, entre 140 e 226°C, de 12,28 % refere-se a perda das substituições da carbonila, equivalentes a aproximadamente 10 % da massa molar do iniciador. A terceira perda de massa de 60,69 % refere-se à decomposição da molécula de colesterol, que acontece em etapa única. A última perda de massa de 4,47 % pode ser referente ao sal inorgânico de trietilamina com bromo formado durante a reação.

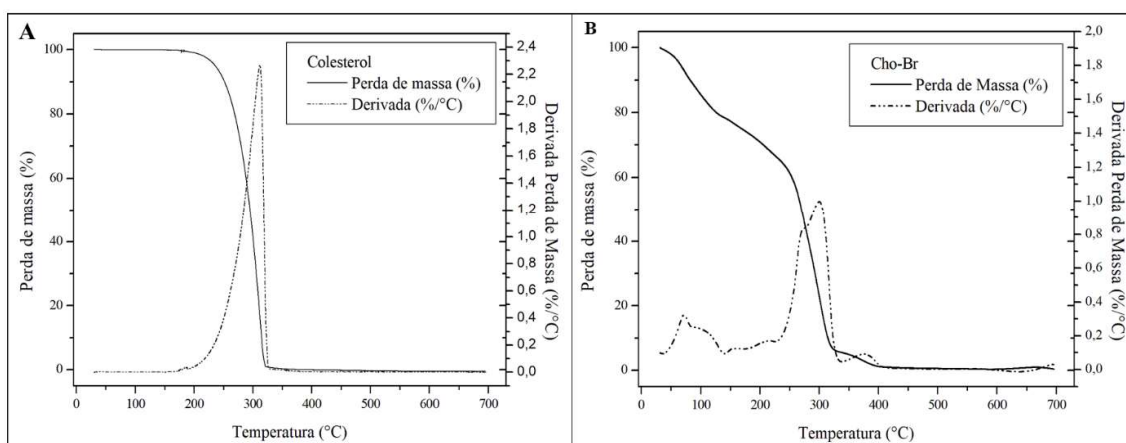


Figura 28 - Análise de TGA do colesterol puro e o colesterol funcionalizado com BIBB. (10 °C min⁻¹)

Tabela 5 - Dados de temperatura inicial e final de cada perda de massa apresentada pelo colesterol e pelo colesterol funcionalizado no TGA.

Entrada	Amostra	Perda de Massa	T _i (°C)	T _f (°C)
1	Cho	1	196,1	457
		2	31,8	140,6
2	Cho-Br	3	225,9	338,4
		4	338,4	413,2

Para o iniciador Span80 (Figura 29A) observa-se cinco perdas de massa⁶³ para a molécula pura (Tabela 6), as duas primeiras de 3,5 e 23,07 % indicam a decomposição do anel do surfactante, sendo aproximadamente 30 % da massa total do iniciador. A terceira perda, de 62,55 %, refere-se à decomposição da porção oleica do surfactante e as últimas duas perdas, de 4,02 e de 2,75 %, podem ser devido a impurezas contidas no Span80 pois, como citado na introdução, existem diferentes estruturas na composição desse surfactante, sendo o Span80 a majoritária.

A molécula funcionalizada Span-Br (Figura 29B) apresenta três perdas de massa, sendo a primeira equivalente a 35,15 % relacionada a saída de água, HBr⁶² e das funcionalizações dos terminais de cadeia. A segunda perda de massa, de 17,99 %, refere-se à decomposição do anel do surfactante e a terceira, de 38,61 %, referente à perda do BIBB das funcionalizações das hidroxilas do Span80.

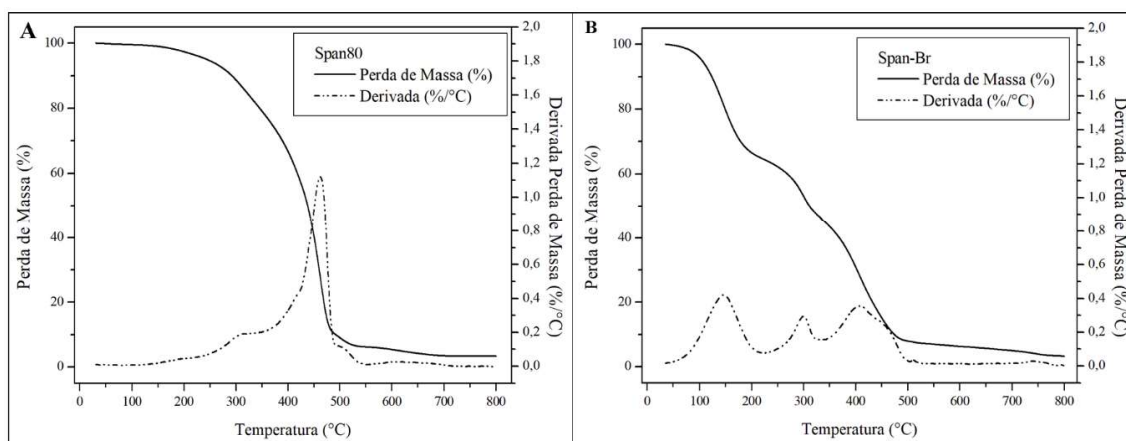


Figura 29 - Análise de TGA do Span80 puro e o Span funcionalizado com BIBB. (10 °C min⁻¹)

Tabela 6 - Dados de temperatura inicial e final de cada perda de massa apresentada pelo Span80 e pelo Span80 funcionalizado no TGA.

Entrada	Amostra	Perda de Massa	T _i (°C)	T _f (°C)
1	Span80	1	112	235
		2	235	348,3
		3	348,3	493
		4	493	555,3
		5	555,3	706,6
2	Span-Br	1	65,6	222,6
		2	222,6	332,2
		3	332,2	502,4

Para os polímeros de PHEMA iniciados por colesterol (Figura 30 e Tabela 7) o perfil de decomposição é semelhante, com três perdas de massa. A primeira de 5,1 e 8 % da perda de água e voláteis, HBr.⁵¹ As outras duas perdas de massa são referentes a decomposição do PHEMA, como citado na literatura, primeiramente o PHEMA é depolimerizado no seu monômero HEMA, e a seguir ele forma outras estruturas como etileno glicol, dietileno glicol e acetaldeído.⁵⁹

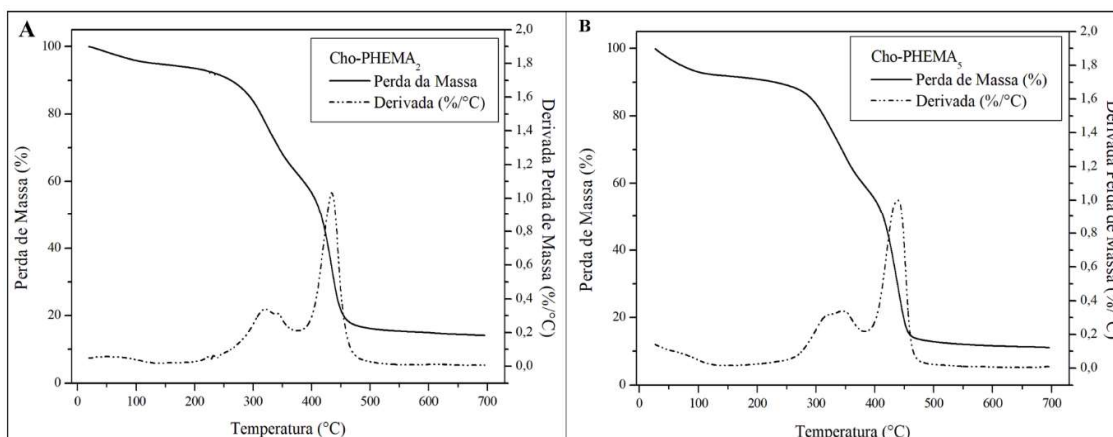


Figura 30 - Análise de TGA do PHEMA iniciado por colesterol. ($10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

Os polímeros de PHEMA iniciados por Span80 (Figura 31 e Tabela 7) apresentam perfil de degradação semelhantes entre si, os polímeros Span-PHEMA_{2.5} (Figura 31A) e Span-PHEMA₅ (Figura 31B) apresentam o perfil de três perdas de massa igual aos polímeros iniciados por colesterol,⁴⁹

Entretanto para o polímero Span-PHEMA_{2.5} (Figura 31A) ocorrem dois processos adicionais de perda de massa a temperaturas menores que 300 °C. A primeira perda de massa de 5,9 % refere-se a saída de HBr dos terminais de cadeia, a segunda de 4 % a decomposição do anel do surfactante, já que apresenta uma menor massa e, conseqüentemente, maior quantidade de iniciador.

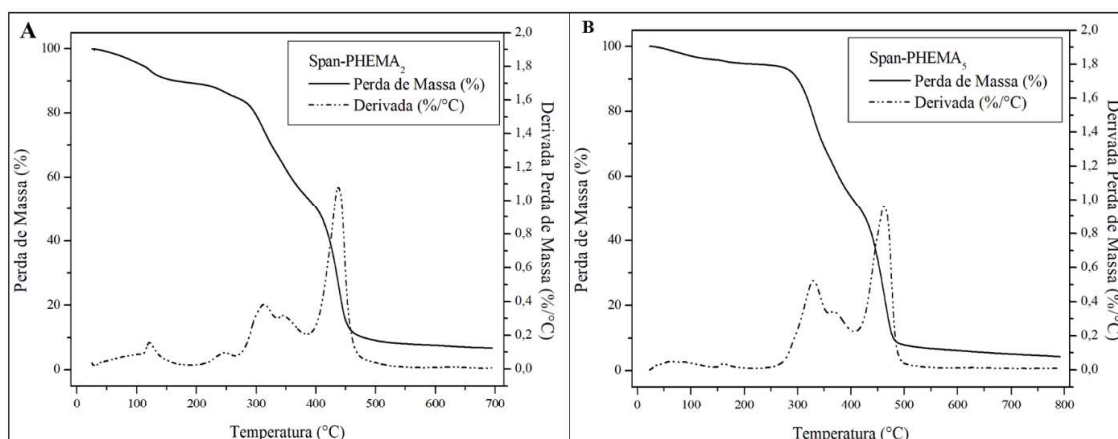


Figura 31 - Análise de TGA do PHEMA iniciado por Span80. ($10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

Tabela 7 - Dados de temperatura final e inicial das perdas de massa do TGA dos polímeros de PHEMA iniciados por colesterol e Span80.

Entrada	Amostra	Perda de Massa	T _i (°C)	T _f (°C)
1	Cho-PHEMA _{2,5}	1	23	135,3
		2	187,6	374,2
		3	374,2	545,5
2	Cho-PHEMA ₅	1	51,2	138,6
		2	185,6	384
		3	384	549,5
3	Span-PHEMA _{2,5}	1	264,2	334,8
		2	334,8	387,1
		3	387,1	497,2
4	Span-PHEMA ₅	1	247,9	358,4
		2	358,4	407,7
		3	407,7	528,7

4.1.4 Análise por microscopia óptica

Os homopolímeros foram analisados por microscópio óptico com aquecimento para observação da fusão, recristalização das amostras e, possível presença de transição líquido cristalino nos homopolímeros iniciados por colesterol. Assim como visto pelo DSC a amostra funde até a temperatura máxima de análise 250 °C, porém não foi observada nenhuma transição líquido-cristal para essas amostras e, também, não foi observada a cristalização após o resfriamento. Na Figura 32 e Figura 33 estão as fotos obtidas durante o aquecimento e posterior resfriamento. Como já observado pelas análises de DSC, a fusão do PHEMA só acontece no primeiro aquecimento. Após a eliminação da história térmica, o PHEMA passa a apresentar apenas a transição vítrea.

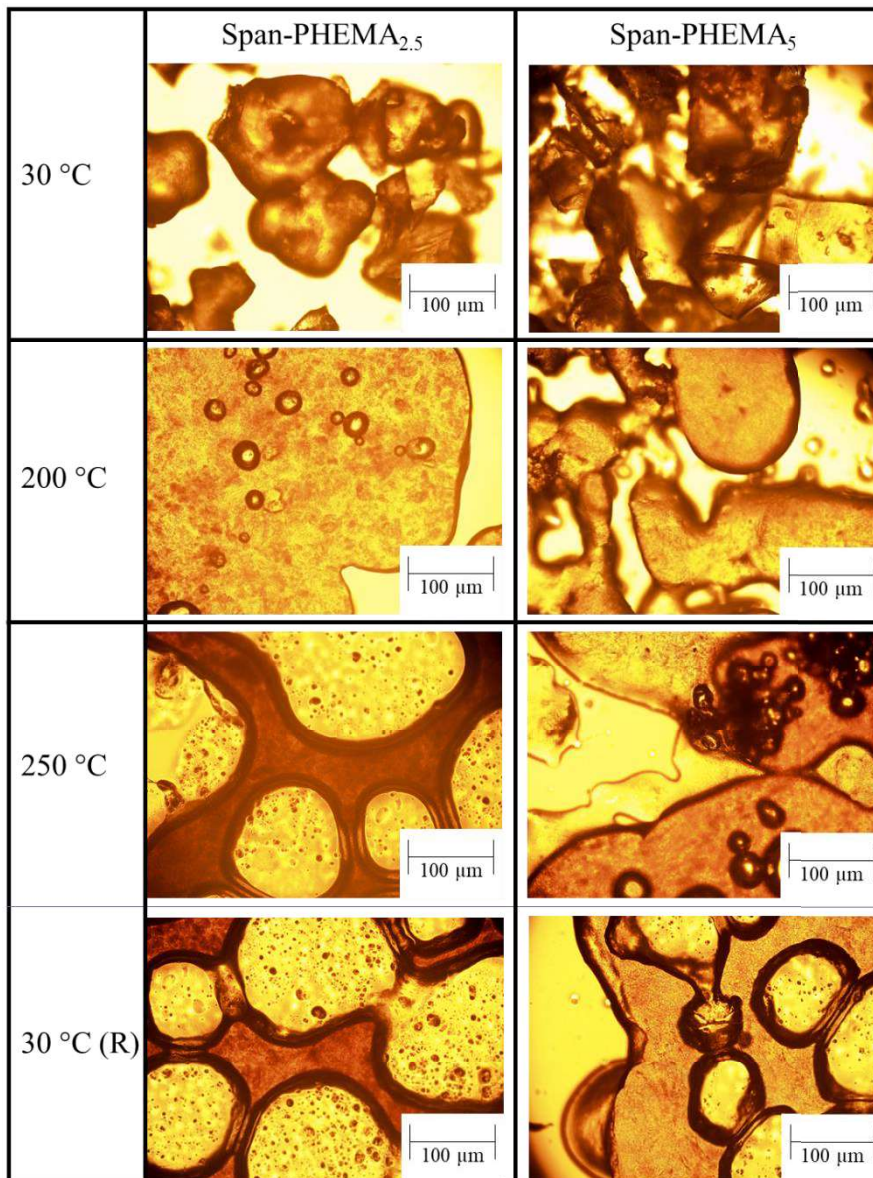


Figura 32 - Fotos das amostras dos polímeros Span-PHEMA em diferentes temperaturas no microscópio óptico. Fotos na escala de 100 μm .

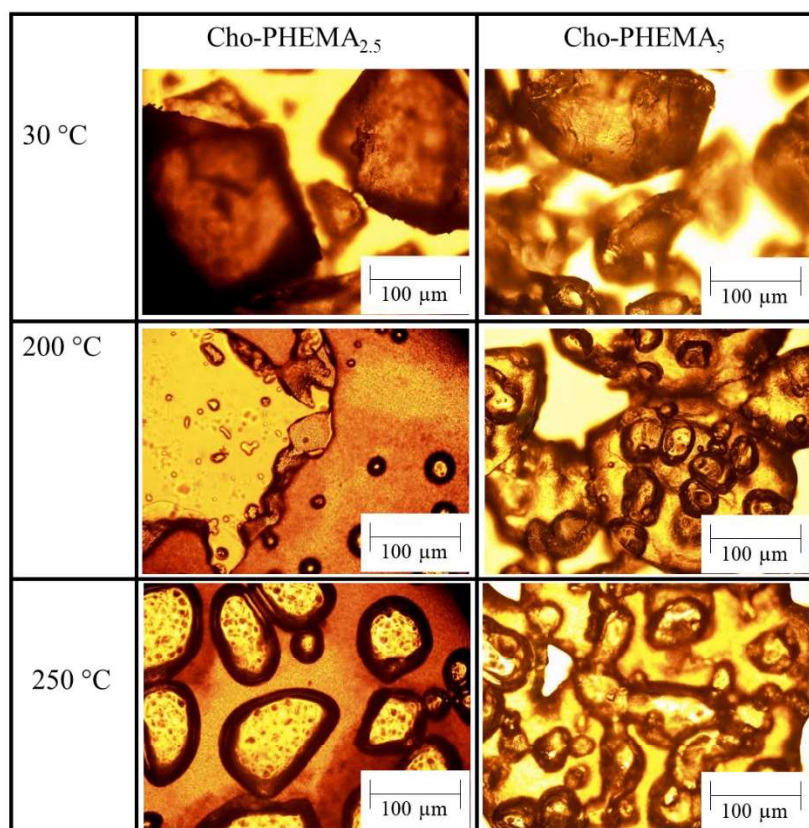


Figura 33 - Fotos das amostras dos polímeros Cho-PHEMA em diferentes temperaturas no microscópio óptico.

4.2 Síntese de copolímeros em bloco (PCL-*b*-PHEMA)

Na Tabela 8 são resumidos os copolímeros sintetizados de PCL-*b*-PHEMA, os iniciadores lipídicos e as massas molares alvo para cada um dos blocos e para o polímero final.

Tabela 8 - Resumo dos copolímeros desenvolvidos no trabalho e as massas molares alvo.

Entrada	Amostra	Iniciador (<i>Lipídeo</i>)	Porção hidrofóbica (<i>Lipídeo- PCL</i>)	M_n (g mol ⁻¹) alvo (<i>Porção hidrofóbica</i>)	M_n (g mol ⁻¹) alvo (<i>Porção hidrofilica PHEMA</i>)	M_n (g mol ⁻¹) total
1	Cho-PCL ₂ - PHEMA ₅	Colesterol	Colesterol- PCL	2.000	5.000	7.000
2	Cho-PCL ₅ - PHEMA _{2,5}	Colesterol	Colesterol- PCL	5.000	2.500	7.000
3	Span-PCL ₂ - PHEMA ₅	Span80	Span-PCL	2.000	5.000	7.000
4	Span-PCL ₅ - PHEMA _{2,5}	Span80	Span-PCL	5.000	2.500	7.000
5	Span- PCL ₁₀ - PHEMA _{2,5}	Span80	Span-PCL	10.000	2.500	12.000

4.2.1 Síntese dos macroiniciadores de PCL

As sínteses dos copolímeros em bloco PCL-*b*-PHEMA foram realizadas em três etapas. Começando pela síntese dos macroiniciadores de lipídeos-PCL, a primeira etapa se dá pela polimerização da ϵ -caprolactona (CL) por abertura de anel, iniciada por colesterol ou Span 80 (Figura 34). A seguir, a poli(ϵ -caprolactona) (PCL) foi funcionalizada com brometo de α -bromoisobutirila (BIBB) para inserir bromo no terminal de cadeia, tornando o polímero um macroiniciador para posterior polimerização ATRP do comonômero metacrilato de 2-hidroxietila (Figura 35).

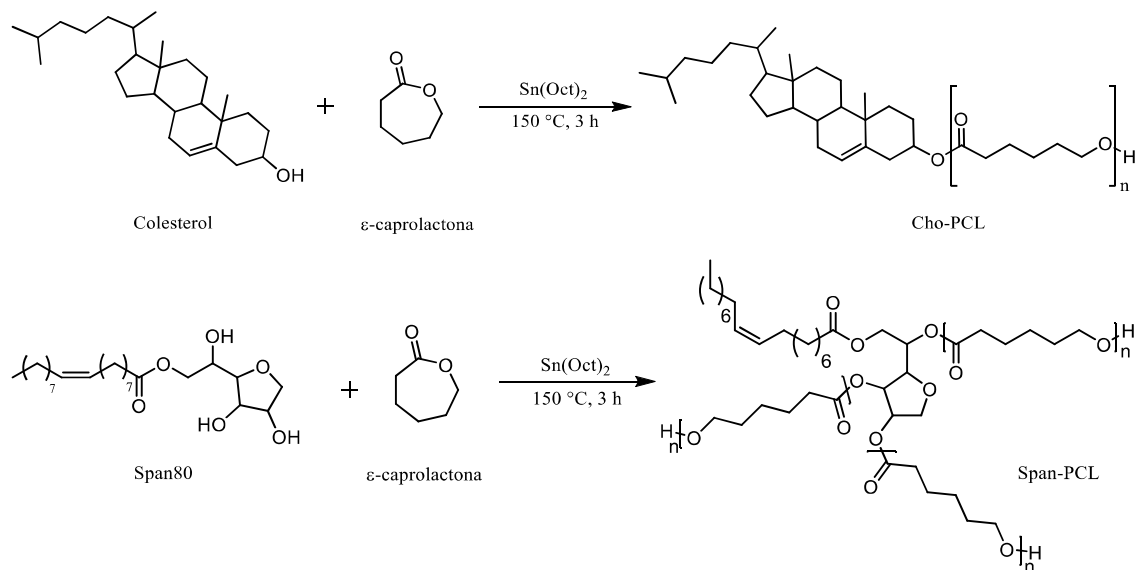


Figura 34 - Esquema de síntese da PCL, por abertura de anel, iniciada por Colesterol e Span80.

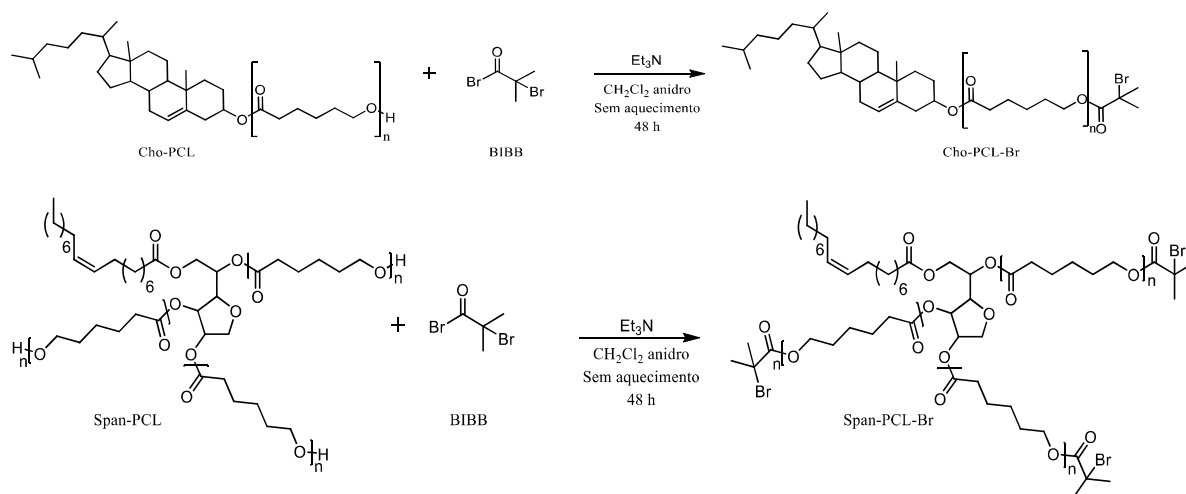


Figura 35 - Esquema da reação de funcionalização do terminal de cadeia da PCL com BIBB.

Os espectros de RMN ¹H com os sinais de hidrogênio atribuídos para os polímeros de PCL iniciados por colesterol (Cho-PCL₂ e Cho-PCL₅) são apresentados na Figura 36 e Figura 37.

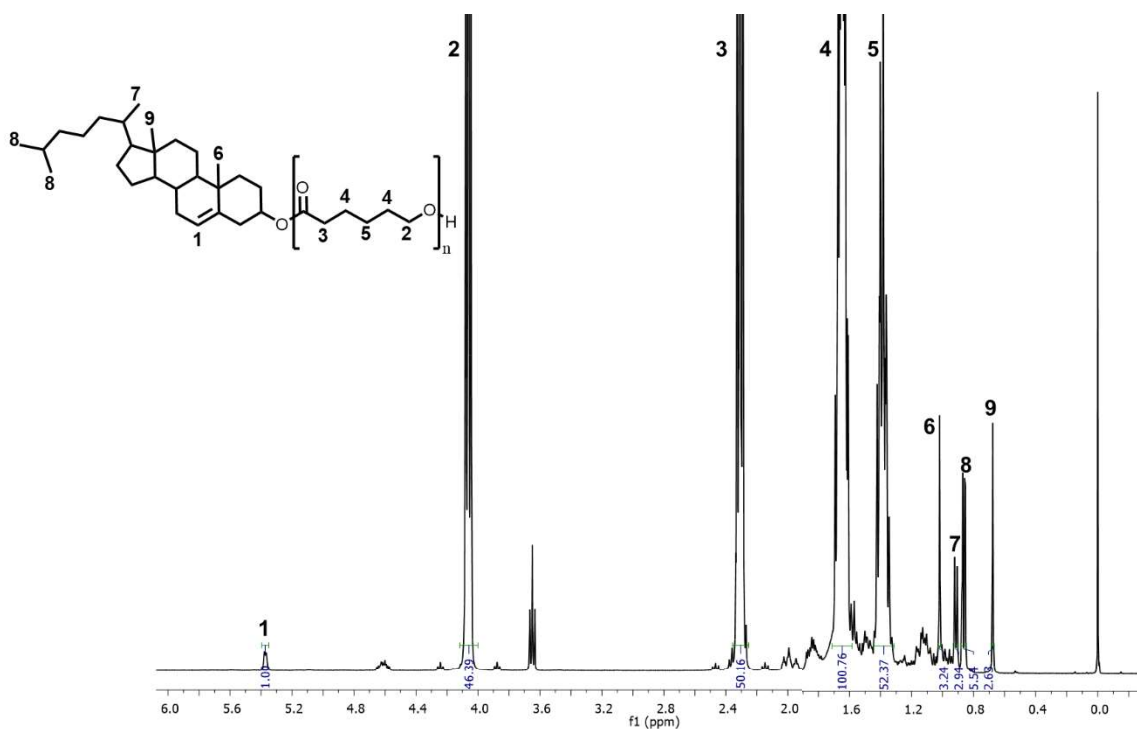


Figura 36 - RMN ^1H da PCL, polimerizada por ROP, iniciada por colesterol com massa molar teórica de 2.000 g mol^{-1} , Cho-PCL $_2$ (CDCl $_3$, 400 MHz)

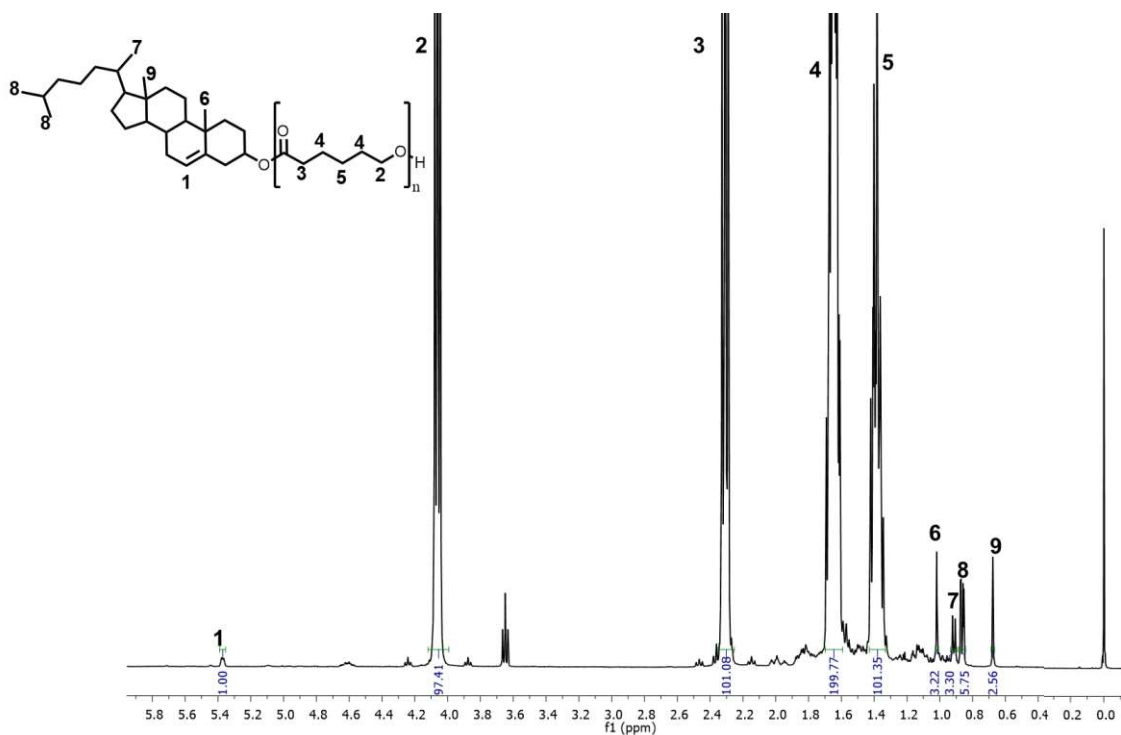


Figura 37 - RMN ^1H da PCL, polimerizada por ROP, iniciada por colesterol com massa molar teórica de 5.000 g mol^{-1} , Cho-PCL $_5$ (CDCl $_3$, 400 MHz).

Utilizando-se a Equação 4, é possível calcular a massa molar do bloco hidrofóbico Cho-PCL por RMN¹H.

$$M_{n,PCL} = \left(\frac{I_{2.3ppm}}{2} \right) \cdot 114,14 + 386,65$$

Equação 4 - Cálculo da massa molar do bloco hidrofóbico Cho-PCL.

Nesta equação, **I_{2.3ppm}** é a integral do sinal referente aos hidrogênios metilênicos (CH₂-CO) da unidade repetitiva da PCL integrado referente ao sinal do hidrogênio do colesterol em 5,4 ppm; **114,14** é a massa molar da unidade repetitiva da PCL e **386,65** é a massa molar do colesterol.

Para o Cho-PCL₂ obteve-se 3.034,1 g.mol⁻¹ com 24 unidades repetitivas e para o Cho-PCL₅ 5.945,8 g mol⁻¹ com 49,6 unidades repetitivas de ε-CL.

Os espectros de RMN ¹H apresentados nas Figura 38 e Figura 39 confirmam a funcionalização total do Cho-PCL-OH com BIBB, pela presença do sinal relativo aos hidrogênios metílicos em torno de 2 ppm. A massa molar dos macroiniciadores sintetizados foi recalculada empregando a Equação 5.

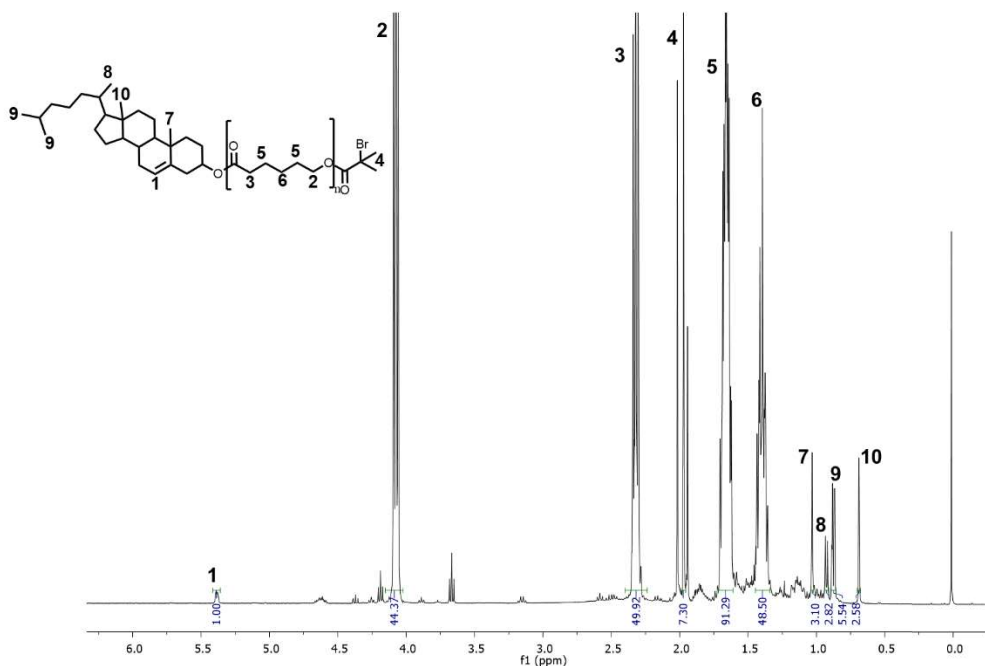


Figura 38 - Espectro de RMN ¹H do macroiniciador Cho-PCL₂-Br com a atribuição dos sinais. (400 MHz, CDCl₃)

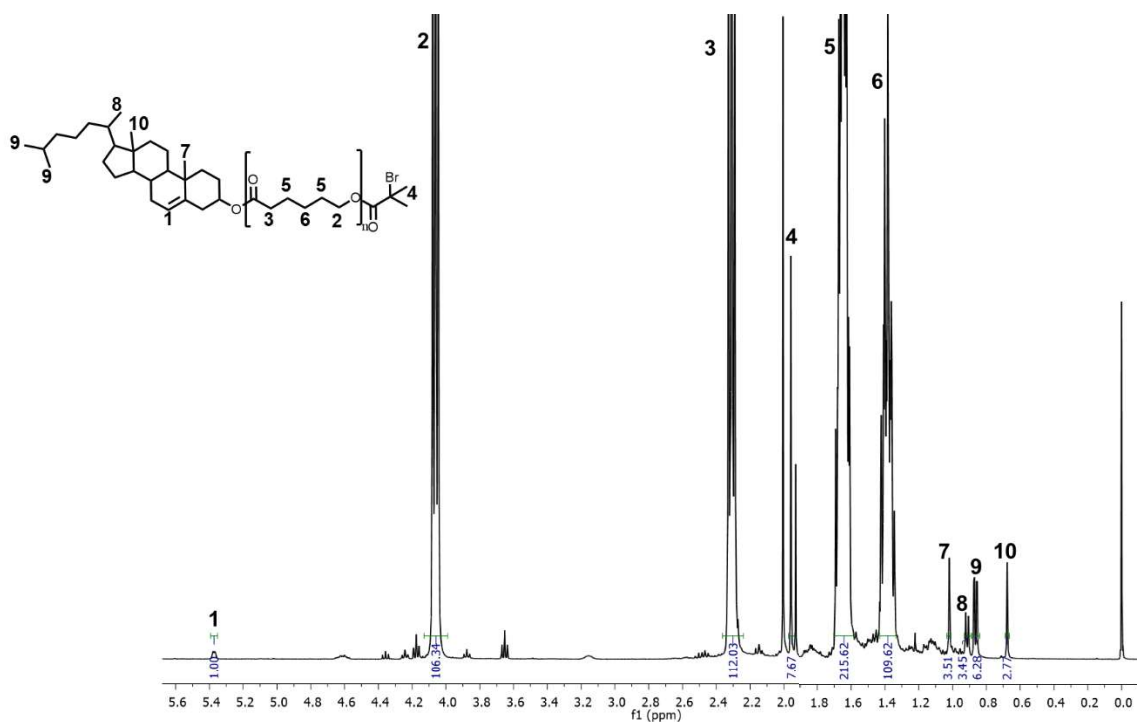


Figura 39 - Espectro de RMN ^1H do macroiniciador Cho-PCL₅-Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl₃)

A Equação 5 apenas adiciona o valor referente aos finais de cadeia do BIBB à Equação 4. Sendo **150** o valor referente a massa total do BIBB $229,9 \text{ g mol}^{-1}$ subtraindo-se o HBr perdido pela molécula durante a reação de substituição.

$$M_{n,PCL} = \left(\frac{I_{2.3ppm}}{2} \right) \cdot 114,14 + 150 + 386,65$$

Equação 5 - Cálculo de massa molar para o macroiniciador Cho-PCL-Br.

O macroiniciador Cho-PCL₂-Br apresentou massa molar de $3.068,8 \text{ g mol}^{-1}$ com 23,6 unidades repetitivas enquanto o macroiniciador Cho-PCL₅-Br apresentou massa molar de $6.605,5 \text{ g mol}^{-1}$ com 54,6 unidades repetitivas. Os rendimentos gravimétricos apresentados para as reações de funcionalização foram de 81 e 90 %, respectivamente.

Tabela 9 - Resumo das massas molares e unidades repetitivas calculadas para os blocos de Cho-PCL por RMN¹H.

Entrada	Polímero	M_n por RMN ¹ H (g mol ⁻¹)	Unidades repetitivas de PCL
1	Cho-PCL ₂	3.034,1	24,0
2	Cho-PCL ₅	5.945,8	49,6
3	Cho-PCL ₂ -Br	3.068,8	23,6
4	Cho-PCL ₅ -Br	6.605,5	54,6

Para comparação, foram realizadas análises de cromatografia por exclusão de tamanho desses blocos e os resultados são mostrados na Tabela 10, os gráficos de eluição dos polímeros Cho-PCL e Cho-PCL-Br são apresentados no apêndice (Figura 65 e Figura 66).

Tabela 10 - Comparação entre os valores de massa molar calculados por RMN¹H e por SEC para os blocos de Cho-PCL.

Entrada	Polímero	M_n (g mol ⁻¹)		
		RMN ¹ H	SEC	Dispersidade
1	Cho-PCL ₂	3.034,1	5.419	1,5
2	Cho-PCL ₅	5.495,8	6.697	1,8
3	Cho-PCL ₂ -Br	3.068,8	5.769	1,6
4	Cho-PCL ₅ -Br	6.605,5	9.802	1,8

Todos os valores de massa molar determinados por SEC apresentaram valores superiores aos calculados por RMN¹H, o que pode estar relacionado com o fato de que a curva de calibração dessa análise é feita a partir de padrões de poliestireno, que apresentam volume hidrodinâmico em solução diferente do PCL. Assim, nessa técnica, as massas molares obtidas são relativas. Além disso, é possível observar que após a funcionalização, o bloco Cho-PCL₂-Br apresenta massa molar semelhante, porém o bloco Cho-PCL₅-Br de maior cadeia, apresenta uma variação de massa mais significativa, indicando que o volume hidrodinâmico é maior, o que pode estar relacionado a algum processo de auto-organização no solvente da análise (THF).

Análises de MALDI-TOF foram feitas somente para os blocos Cho-PCL₂ e a Cho-PCL₅-Br, devido a uma limitação de quantidade de amostra disponível. Através dessa técnica é possível verificar as diferentes distribuições de massas molares devido a

presença de grupos terminais distintos. Os valores de massa molar obtidos são valores absolutos, pois dependem somente da razão m/z .

Os cálculos das massas molares médias das amostras pelas distribuições foram realizados através da divisão entre o somatório do produto das massas molares e intensidade do sinal pelo somatório das intensidades dos sinais presentes naquela distribuição de massa.

Na Figura 40 são apresentados os espectros de MALDI-TOF dessas amostras e na Tabela 11 são resumidos os valores de massas molares encontrados. É possível observar pelo menos três distribuições de massas molares. A curva em azul representa as cadeias contendo um OH terminal Cho-PCL-OCO(CH₂)₅OH, tomando como exemplo o sinal m/z a 1984,49 este corresponderia a uma cadeia com 14 unidades repetitivas de ϵ -CL ($14 \times 114,14 = 1597,96$) mais 386,65 (massa molar do colesterol) e apresenta uma massa molar numérica média de $2.171,1 \text{ g mol}^{-1}$. A curva em laranja representa as cadeias com terminal COOH, Cho-PCL-O(CH₂)₅COOH e apresenta massa molar média de $2.840,63 \text{ g mol}^{-1}$ a curva vermelha apresenta uma diferença de 18 m/z em relação à curva azul, indicando a perda de água durante a polimerização e resultando numa terminação insaturada Cho-PCL-OCO(CH₂)₃CH=CH₂ com massa molar média de $1.467,08 \text{ g mol}^{-1}$. A baixa intensidade dos sinais indica a menor ocorrência desse tipo de terminação e a distribuição de massa apresenta valor médio de $1.467,1 \text{ g mol}^{-1}$.

Para a amostra Cho-PCL₅-Br (Figura 40) observa-se o mesmo comportamento, mais de uma distribuição de massas para a amostra. O maior número de sinais deve-se a abundância natural dos isótopos de bromo (⁷⁹Br e ⁸¹Br). Observam-se diferenças entre as distribuições na ordem de 114 m/z , equivalente a unidade repetitiva de ϵ -CL e 80 m/z equivalente a perda de HBr, a qual pode ter acontecido durante a análise, conforme descrito na literatura.^{64,65} A distribuição referente à cadeia contendo o terminal OH é aquela mostrada em laranja, como exemplo o pico 3.721,9, subtraindo a massa molar do colesterol de 386,65 e de 150 dos finais de cadeia do BIBB se obtém 28 unidades repetitivas de PCL. Essa distribuição apresenta massa molar média de $3.740,0 \text{ g mol}^{-1}$.

1.66,67

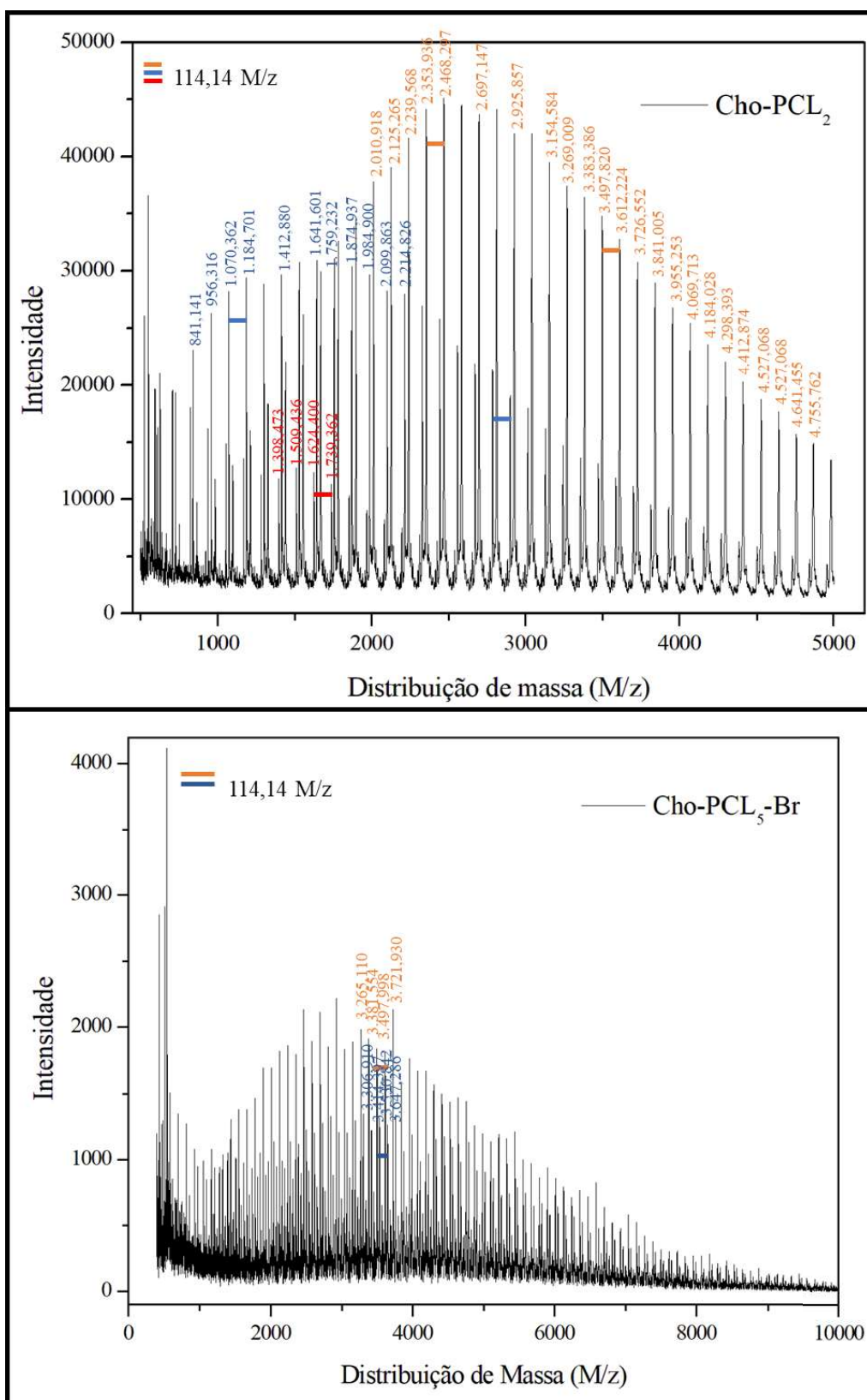


Figura 40 - Análise de MALDI-TOF dos polímeros Cho-PCL₂ e Cho-PCL₅-Br.

Tabela 11 - Comparação entre os valores de massa molar calculados por RMN¹H e encontrados por SEC e MALDI-TOF para os blocos de Cho-PCL.

Entrada	Polímero	M_n (g mol ⁻¹)		
		RMN ¹ H	SEC	MALDI-TOF
1	Cho-PCL ₂	3.034,1	5.419	2.171,1
2	Cho-PCL ₅	5.495,8	6.697	
3	Cho-PCL ₂ -Br	3.068,8	5.769	
4	Cho-PCL ₅ -Br	6.605,5	9.802	3.740,0

Como pode ser observado na Tabela 11, as massas molares encontradas por outros métodos para esses polímeros, indicam que a massa molar calculada por MALDI-TOF não é representativa para toda a amostra, devido as diferentes distribuições de massas molares encontradas.

Para os polímeros iniciados com Span 80, Span-PCL₂ Span-PCL₅, Span-PCL₁₀, seguiu-se o mesmo procedimento para determinação da massa molar, empregando o espectro de RMN ¹H (Figura 41, Figura 42 e Figura 43) e a Equação 6.

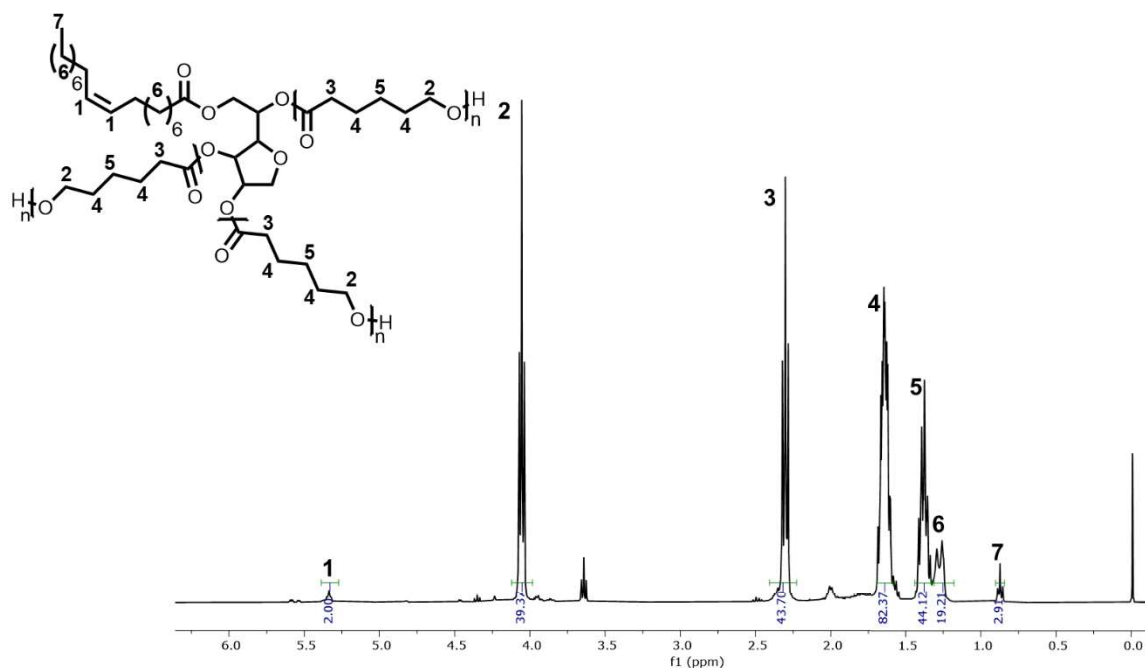


Figura 41 - Espectro de RMN ¹H da PCL, polimerizado por ROP, iniciado por Span 80 com massa teórica de 2.000 g mol⁻¹. (400 MHz, CDCl₃)

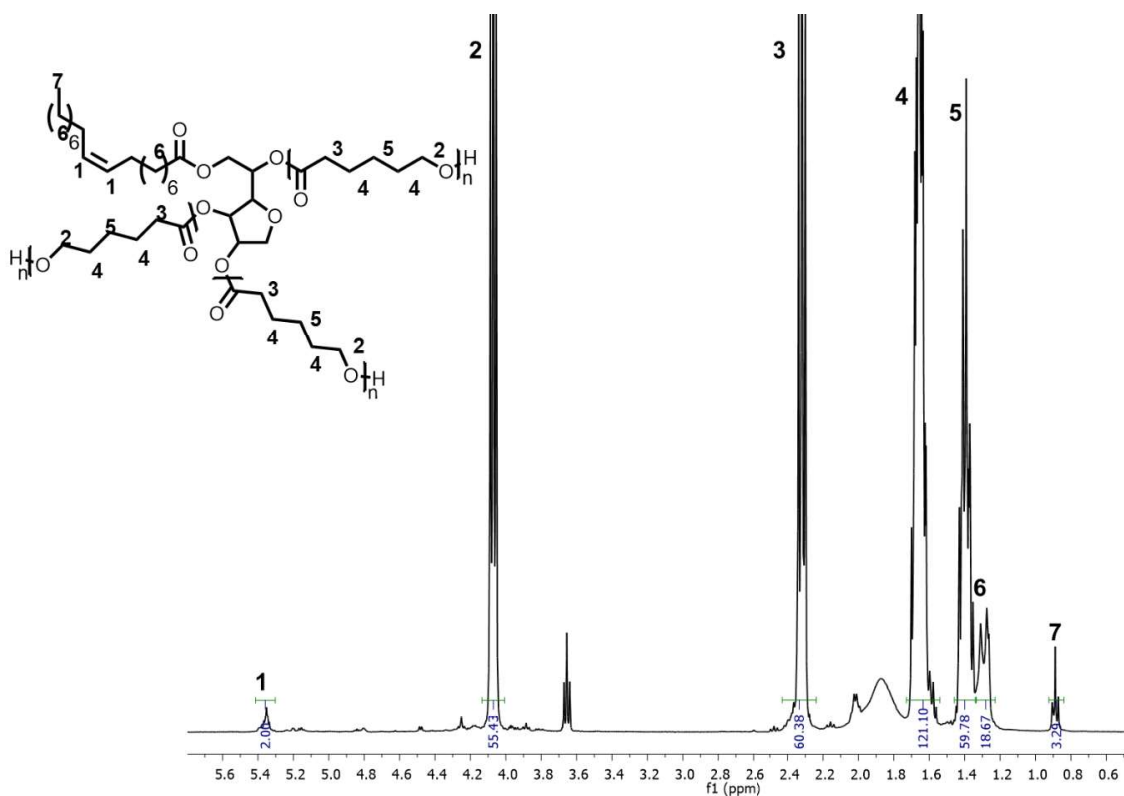


Figura 42 - Espectro de RMN ¹H da PCL, polimerizado por ROP, iniciado por Span 80 com massa teórica de 5.000 g mol⁻¹. (400 MHz, CDCl₃)

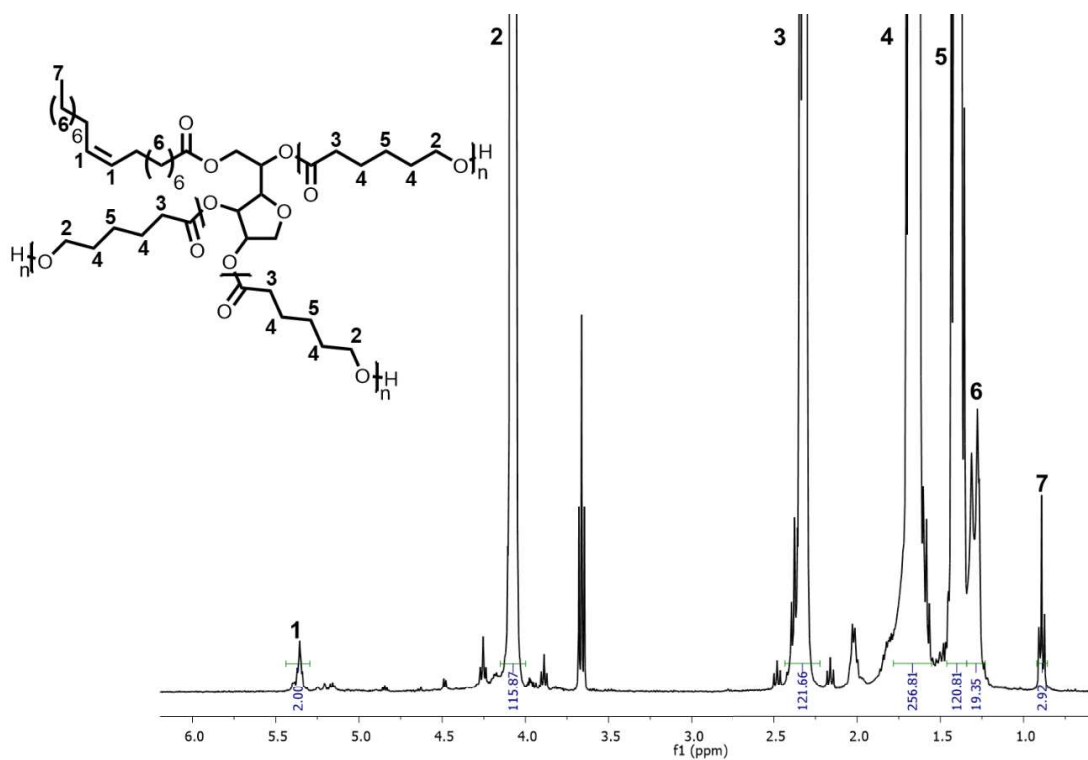


Figura 43 - Espectro de RMN ¹H da PCL, polimerizado por ROP, iniciado por Span 80 com massa teórica de 10.000 g mol⁻¹. (400 MHz, CDCl₃)

A Equação 6 mantém o cálculo utilizado para o bloco de PCL, porém como a integração do sinal em 5,4 ppm referente aos hidrogênios da dupla ligação do Span80 é 2 a relação dessa integral com a integral do sinal em 4,1 ppm referente aos hidrogênios da unidade repetitiva da PCL é direta.

$$M_{n,PCL} = I_{2.3ppm} \cdot 114,14 + 428,6$$

Equação 6 - Cálculo da massa molar dos polímeros Span-PCL.

O termo $I_{2.3ppm}$ é a integral do sinal referente aos hidrogênios metilênicos (CH₂-CO) da unidade repetitiva da PCL integrado referente ao sinal do Span 80 em 5,4 ppm; **114,14** é a massa molar da unidade repetitiva da PCL e **428,6** é a massa molar do Span80.

Obtém-se a massa molar de 4.922,3 g mol⁻¹ para o bloco Span-PCL₂ e 20,8 unidades repetitivas de PCL. Para o bloco Span-PCL₅ a massa obtida é de 6.755,4 g mol⁻¹ e 29 unidades repetitivas. Finalmente para o bloco Span-PCL₁₀ 13.654,0 g mol⁻¹ e 59,4 unidades repetitivas.

Após a reação de funcionalização dos polímeros com o iniciador ATRP, observa-se o aparecimento do sinal dos hidrogênios metílicos do BIBB no espectro de RMN¹H, em aproximadamente 1,95 ppm (Figura 44, Figura 45 e Figura 46). Com base na integral desse sinal, é possível calcular o grau de funcionalização de cada macroiniciador, assim como feito para o Span-Br. Para o Span-PCL₂-Br a funcionalização encontrada foi de 3,8, para o polímero Span-PCL₅-Br foi calculado uma funcionalização de 3 e Span-PCL₁₀-Br, uma funcionalização igual a 3,6 foi obtida. Com base nessas funcionalidades e empregando a Equação 7 foi recalculada a massa molar após a funcionalização. A molécula de Span80 só permite três funcionalizações, portanto, esse grau de funcionalização acima de três pode indicar a presença de cadeias de PCL que não foram iniciadas pelos OH presentes na molécula do iniciador Span80.

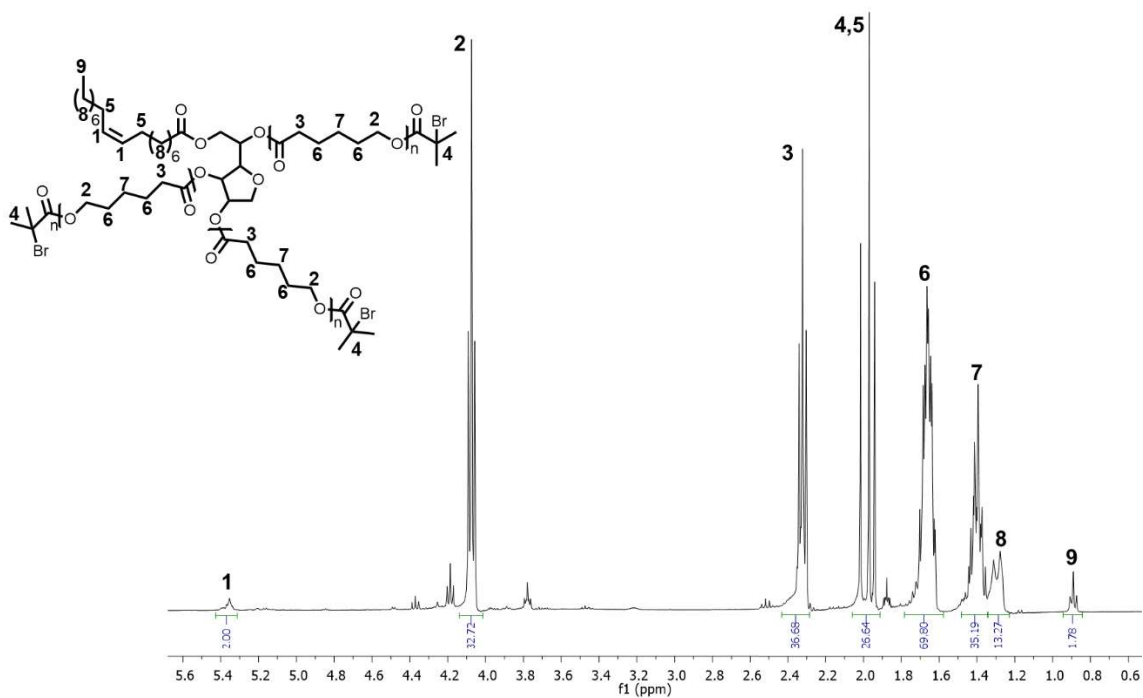


Figura 44 - Espectro de RMN ¹H do macroiniciador Span-PCL₂-Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl₃)

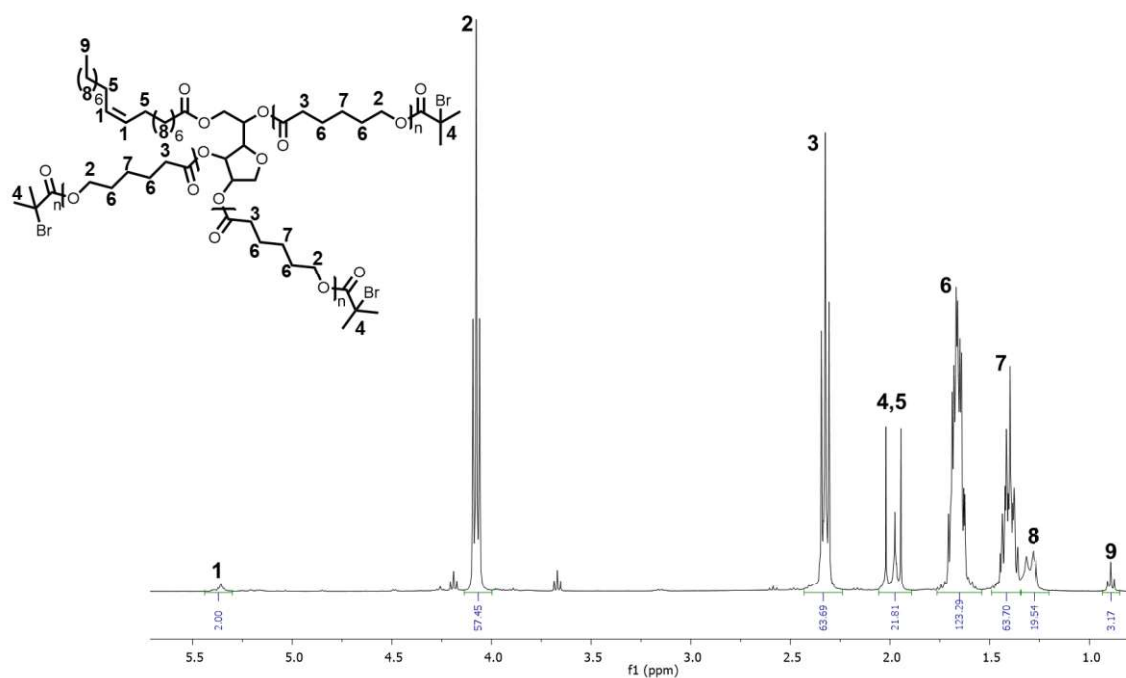


Figura 45 - Espectro de RMN ¹H do macroiniciador Span-PCL₅-Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl₃)

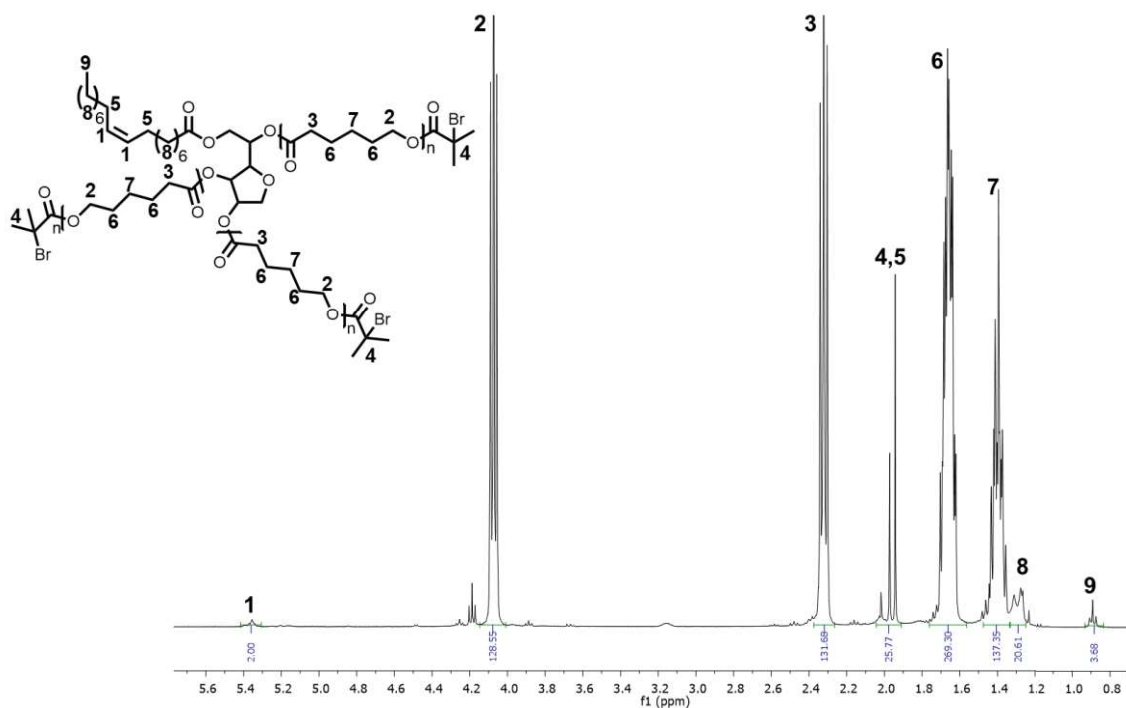


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do macroiniciador Span-PCL $_{10}$ -Br com os sinais atribuídos. (400 MHz, CDCl_3)

Para o cálculo da massa molar desses blocos após a funcionalização, um novo termo é adicionado à equação, o valor **150** refere-se a massa adicionada pelo BIBB no terminal de cadeia (a massa molar do BIBB $229,9 \text{ g mol}^{-1}$ menos o HBr liberado durante a reação de substituição) e o fator **f** refere-se ao grau de funcionalização do macroiniciador.

$$M_{n,PCL} = I_{2.3ppm} \cdot 114,14 + (150 \cdot f) + 428,6$$

Equação 7 - Cálculo de massa molar para o macroiniciador Span-PCL-Br.

Os outros termos seguem com mesmo significado da Equação 6, onde **$I_{2.3ppm}$** é a integral do sinal referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-CO}$) da unidade repetitiva da PCL integrado referente ao sinal do Span 80 em 5,4 ppm; **114,14** é a massa molar da unidade repetitiva da PCL e **428,6** é a massa molar do Span 80.

Para o macroiniciador Span-PCL₂-Br, a massa molar desse iniciador é de 5.185,3 g mol⁻¹, com 17,4 unidades repetitivas. O bloco Span-PCL₅-Br, apresentou uma massa molar de 8.148,2 g mol⁻¹ com 30 unidades repetitivas. Para o último bloco Span-PCL₁₀-Br a massa molar é de 15.998,6 g mol⁻¹ e 65 unidades repetitivas.

Os rendimentos gravimétricos apresentados nas reações de formação dos macroiniciadores Span-PCL-Br foram de 89,2, 75,4 e 80,2 %, respectivamente.

Na Tabela 12 são resumidas as massas molares alvos e as obtidas experimentalmente dos macroiniciadores de Span-PCL, as molares estimadas por braço de polímero levando em consideração o valor índice de funcionalização das cadeias e a quantidade de unidades repetitivas de ε-CL incorporadas nas cadeias poliméricas.

Tabela 12 - Resumo das massas molares obtidas para os macroiniciadores de PCL e a quantidade de unidade repetitiva em cadeia polimérica.

Entrada	Macroiniciador	M_n (g mol ⁻¹) ^a	M_n (g mol ⁻¹) ^b	M_n (g mol ⁻¹) ^c	U. R. ^d	f ^e
1	Span-PCL ₂	2.000	4.922,3	1.295,3	20,8	-
2	Span-PCL ₅	5.000	6.755,4	3.377,7	29	-
3	Span-PCL ₁₀	10.000	13.654,0	3.792,8	59,4	-
4	Span-PCL ₂ -Br	2.000	5.185,3	1.364,6	17,4	3,8
5	Span-PCL ₅ -Br	5.000	8.148,2	2.716,1	30	3
6	Span-PCL ₁₀ -Br	10.000	15.998,6	4.444,1	65	3,6

a. Valor teórico.

b. Valor experimental, calculado por RMN de ¹H.

c. Valor estimado por braço de polímero, calculado por RMN de ¹H, levando em consideração o valor de *f*.

d. Unidades repetitivas por braço de polímero.

e. Índice de funcionalização.

Assim como para os blocos de Cho-PCL, para os blocos de Span-PCL também foram feitas outras análises para comparação dos valores de massa molar com o resultado calculado por RMN¹H. Os valores de massa molar dos polímeros por SEC são mostrados na Tabela 13 e os gráficos de eluição dos polímeros Span-PCL (Figura 67) e Span-PCL-Br (Figura 68) são mostrados no apêndice.

Tabela 13 - Comparação entre as massas molares calculadas por RMN¹H e obtidas por análise de SEC dos blocos de Span-PCL.

Entrada	Polímero	M_n (g mol ⁻¹)		
		RMN ¹ H	SEC	Dispersidade
1	Span-PCL ₂	5.416,5	5.160	1,5
2	Span-PCL ₅	7.320,4	6.653/596	1,5/1,1
3	Span-PCL ₁₀	14.314,9	8.305	1,5
4	Span-PCL ₂ -Br	5.185,3	6.235	1,5
5	Span-PCL ₅ -Br	8.148,2	7.131	1,5
6	Span-PCL ₁₀ -Br	15.998,6	10.803	1,8

Ao contrário do observado para os polímeros Cho-PCL, os valores de massa molar determinados por SEC são comparáveis e, em sua maioria menores que as massas molares calculadas por RMN¹H. Visto que essa técnica se baseia no tamanho do volume hidrodinâmico da molécula, o fato do polímero ser construído em dois blocos a partir do macroiniciador Span80, e ter arquitetura ramificada, faz com que o polímero assumira em solução uma conformação mais compactada levando a um menor volume hidrodinâmico e, conseqüentemente, menor massa molar.

Esses blocos também foram analisados por espectrometria de massas do tipo MALDI-TOF(Tabela 14). Devido a uma limitação de quantidade de amostra essa análise foi realizada para os blocos, Span-PCL₂-Br, Span-PCL₅ e Span-PCL₁₀. Na Figura 47 é possível observar a maior quantidade de picos nessas análises que para as com os polímeros iniciados por colesterol. Isso deve-se a mistura de estruturas que compõe o Span80, como as moléculas com diferentes substituições apresentam massas molares diferentes, é mais difícil de encontrar a distribuição de massas que se refere ao polímero com a terminação OH, passível de substituição. O polímero Span-PCL₂-Br há somente uma distribuição de massas, com intervalos de 114,14 m/z, além dos picos relacionados a perda de HBr assim como para a amostra de Cho-PCL₅-Br. Essa amostra apresenta massa molar média de 1.577,35 g mol⁻¹. Para o polímero Span-PCL₅ é observado duas distribuições de massa molares mais evidentes destacadas em laranja e azul na Figura 47. A distribuição de maior intensidade (laranja) apresenta massa molar

média de 2.978,93 g mol⁻¹ e a distribuição menos intensa (azul) apresenta massa molar média de 3.368,51 g mol⁻¹. Para o polímero Span-PCL₁₀ a análise apresenta uma distribuição com picos bastante intensos, e outras menos intensas. Para a curva em laranja, mas evidente na imagem, a massa molar média calculada é de 3.369,7 g mol⁻¹.

Tabela 14 - Comparação entre as massas molares calculadas por RMN¹H e obtidas por análise de SEC e de MALDI-TOF dos blocos de Span-PCL.

Entrada	Polímero	<i>M_n</i> (g mol ⁻¹)		
		RMN ¹ H	SEC	MALDI-TOF
1	Span-PCL ₂	5.416,5	5.160	
2	Span-PCL ₅	7.320,4	6.653	2.979,0
				3.368,5
3	Span-PCL ₁₀	14.314,9	8.305	3.369,7
4	Span-PCL ₂ -Br	5.185,3	6.235	1.577,4
5	Span-PCL ₅ -Br	8.148,2	7.131	
6	Span-PCL ₁₀ -Br	15.998,6	10.803	

Esses dados mostram que as amostras de polímero Span-PCL não são completamente homogêneas, as cadeias cresceram de forma não uniforme durante a reação. Os blocos podem conter uma distribuição de massa molar alargada que abrange todos esses valores encontrados nas diferentes análises e possíveis cadeias de PCL iniciadas sem Span80.

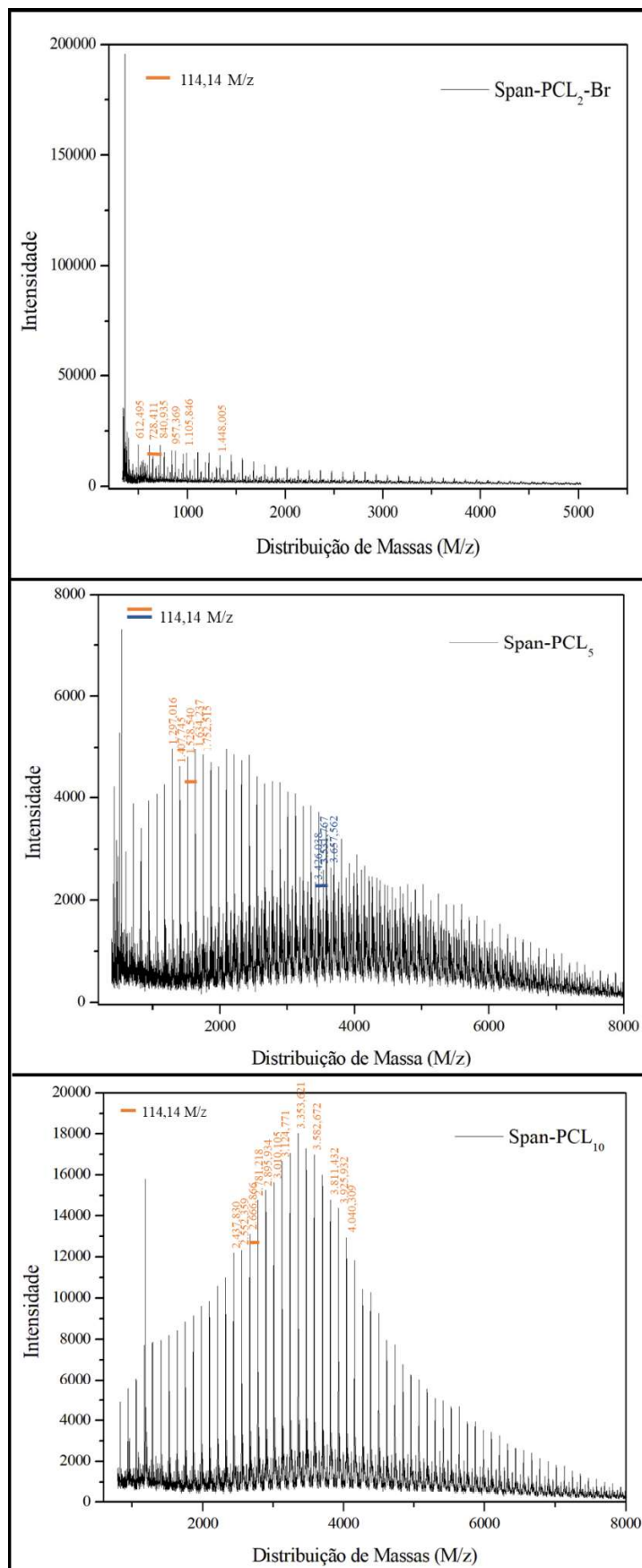


Figura 47 - Análises de MALDI-TOF dos polímeros Span-PCL: Span-PCL₂-Br, Span-PCL₅ e Span-PCL₁₀.

4.2.1 Síntese dos copolímeros em bloco PCL-*b*-PHEMA por ATRP

A terceira e última etapa das sínteses foi a polimerização do metacrilato de 2-hidroxieta (HEMA) por ATRP, utilizando os macroiniciadores de PCL (Figura 48).

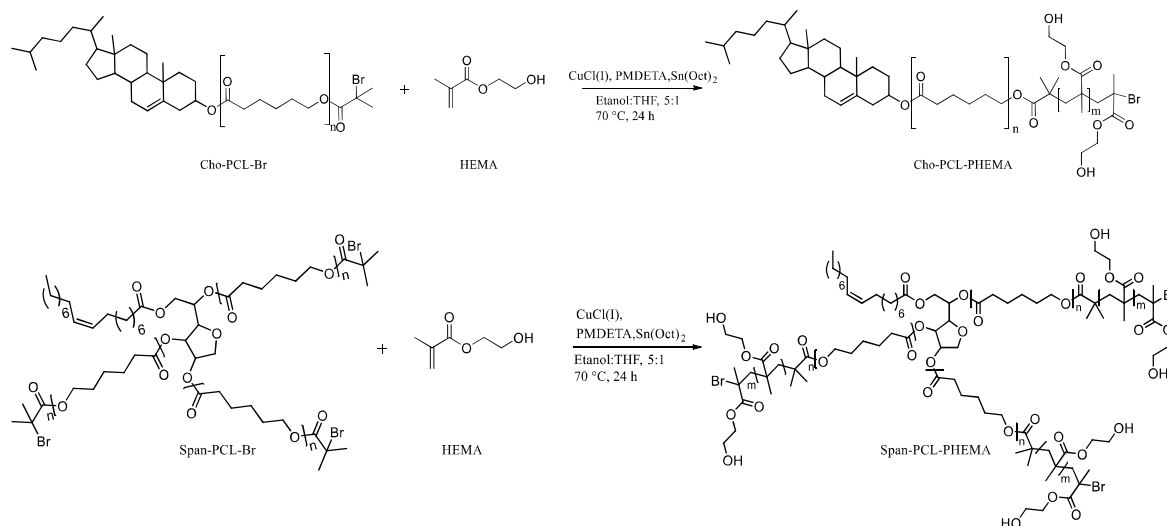


Figura 48 - Esquema da polimerização do HEMA, por ATRP, iniciado pelos macroiniciadores de PCL funcionalizados.

Para essa reação utilizou-se as condições otimizadas das reações de polimerização ATRP iniciadas por Span-Br e Cho-Br. (Tabela 2).

Considerando a baixa solubilidade dos macroiniciadores (Cho-PCL-Br e Span-PCL-Br) em etanol, o solvente utilizado para a reação foi uma mistura de etanol e THF na proporção de 5 para 1.

Para calcular a massa molar final dos polímeros iniciados por Cho-PCL-Br utilizou-se os espectros de RMN ¹H (Figura 49 e Figura 50) e a Equação 8. A Equação 8 é baseada nas outras equações já utilizadas anteriormente para o cálculo da massa molar dos polímeros iniciados por colesterol (Equação 2, Equação 4 e Equação 5).

$$M_{n,Cho-PCL-b-PHEMA} = \left[\left(\frac{I_{2.3ppm}}{2} \right) \cdot 114,14 \right] + \left[\left(\frac{I_{3.6ppm}}{2} \right) \cdot 130,14 \right] + 150 + 386,65$$

Equação 8 - Cálculo da massa molar do polímero final Cho-PCL-*b*-PHEMA, calculado a partir dos espectros de RMN ¹H.

Onde os termos onde $I_{2,3\text{ppm}}$ é a integral do sinal referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-CO}$) da unidade repetitiva da PCL integrado referente ao sinal do hidrogênio do colesterol em 5,4 ppm; $114,14$ é a massa molar da unidade repetitiva da PCL; $I_{3,6\text{ppm}}$ é o valor da integral do sinal referente aos hidrogênios da porção álcool da unidade repetitiva do PHEMA integrado referente ao sinal do colesterol em 5,4 ppm; $130,14$ é a massa molar da unidade repetitiva do PHEMA; 150 é o valor do terminal de cadeia adicionado com a funcionalização do BIBB (a massa molar total de $229,9 \text{ g mol}^{-1}$ menos o HBr) e $386,65$ é a massa molar do colesterol.

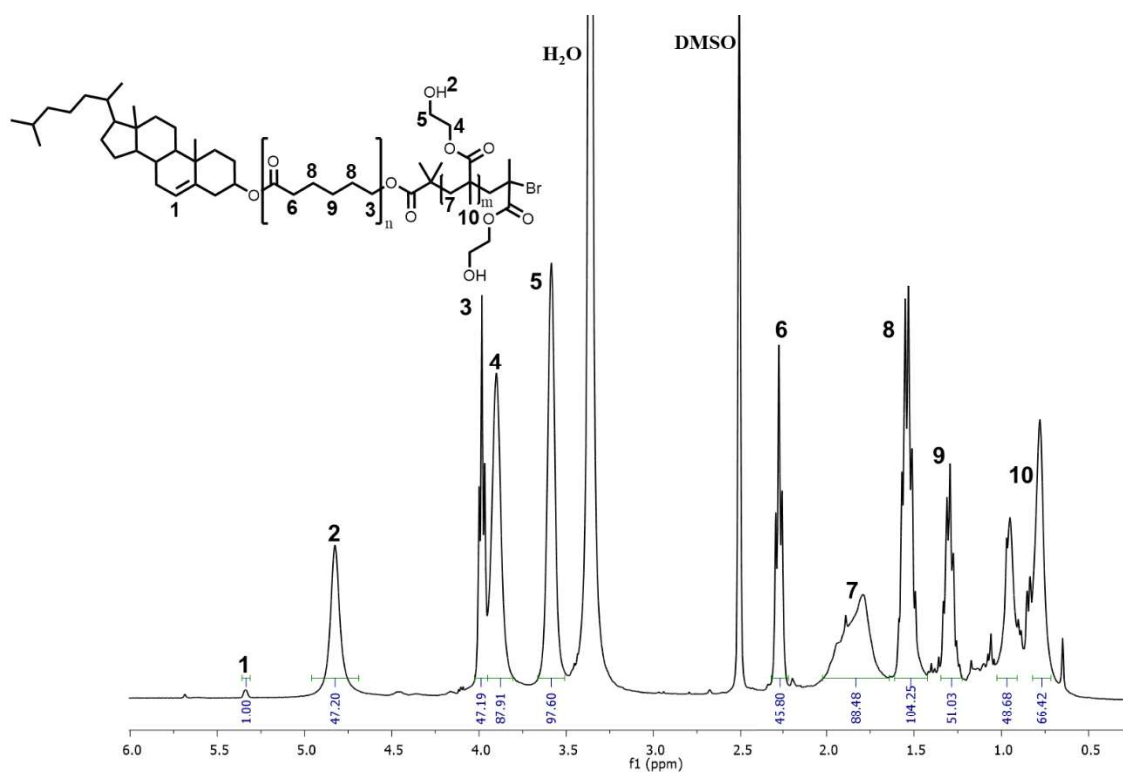


Figura 49 - Espectro de RMN ^1H do polímero Cho-PCL₂-b-PHEMA₅, com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO- d_6)

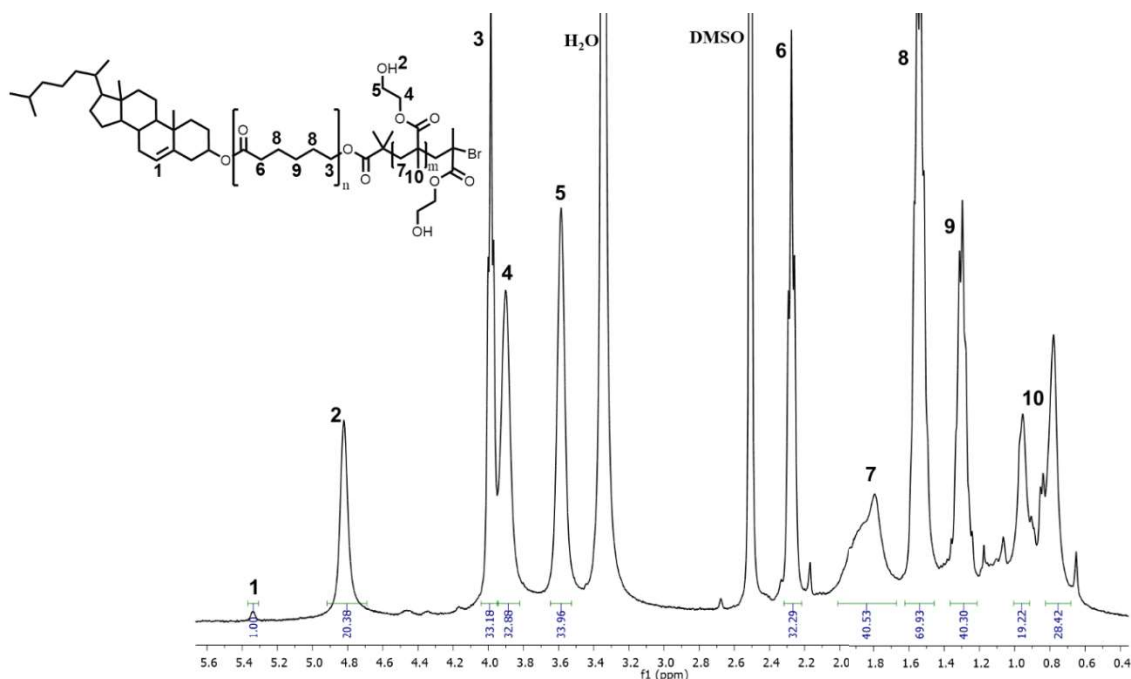


Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do polímero Cho-PCL₅-b-PHEMA_{2.5}, com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO- d_6)

Como mostrado na Tabela 15, obteve-se a massa molar de $9.580,6 \text{ g mol}^{-1}$ para o polímero Cho-PCL₂-PHEMA₅ com 23,2 unidades repetitivas de PCL e 46,2 de PHEMA e para o polímero Cho-PCL₅-PHEMA₂ 4.640 g mol^{-1} com 16,4 unidades repetitivas de PCL e 16,7 de PHEMA. Os rendimentos gravimétricos apresentados por essas reações ATRP foram de 80 e 65 %, respectivamente.

O polímero Cho-PCL₂-PHEMA₅ atingiu uma massa molar próxima da esperada teoricamente, porém o polímero Cho-PCL₅-PHEMA_{2.5} apresentou uma massa molar bastante baixa e mesmo com a reprodução dessa reação não foi possível atingir a massa molar desejada. Inclusive, observou-se, por RMN, uma diminuição da massa molar para o bloco de PCL após a reação de ATRP. Essa diminuição das unidades repetitivas que aparecem na análise de RMN ^1H pode ocorrer devido a auto-organização da molécula do polímero em DMSO, solvente utilizado para essas análises.

Para os polímeros iniciados por Span-PCL-Br a copolimerização do HEMA só foi atingida com o macroiniciador Span-PCL₂ que apresentou uma funcionalidade igual

a 3,8. Nesse caso utilizou-se o mesmo método para o cálculo de massa molar a partir dos espectros de RMN ^1H (Figura 51, Figura 69 e Figura 70) e a Equação 9.

$$M_{n,Span-PCL-b-PHEMA} = [I_{2.3ppm} \cdot 114,14] + [I_{3.9ppm} \cdot 130,14] + (150 \cdot f) + 428,6$$

Equação 9 - Cálculo da massa molar do polímero final Span-PCL-*b*-PHEMA, calculado a partir dos espectros de RMN ^1H .

Onde os termos onde $I_{2.3ppm}$ é a integral do sinal referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-CO}$) da unidade repetitiva da PCL integrado referente ao sinal dos hidrogênios vinílicos do Span80 em 5,4 ppm; **114,14** é a massa molar da unidade repetitiva da PCL; $I_{3,6ppm}$ é o valor da integral do sinal referente aos hidrogênios da porção álcool da unidade repetitiva do PHEMA integrado referente ao sinal do Span80 em 5,4 ppm; **130,14** é a massa molar da unidade repetitiva do PHEMA; **150** é o valor dos terminais de cadeia adicionados com a funcionalização do BIBB (a massa molar total de $229,9 \text{ g mol}^{-1}$ menos o HBr) e **428,6** é a massa molar do Span80 e *f* a funcionalidade do macroiniciador.

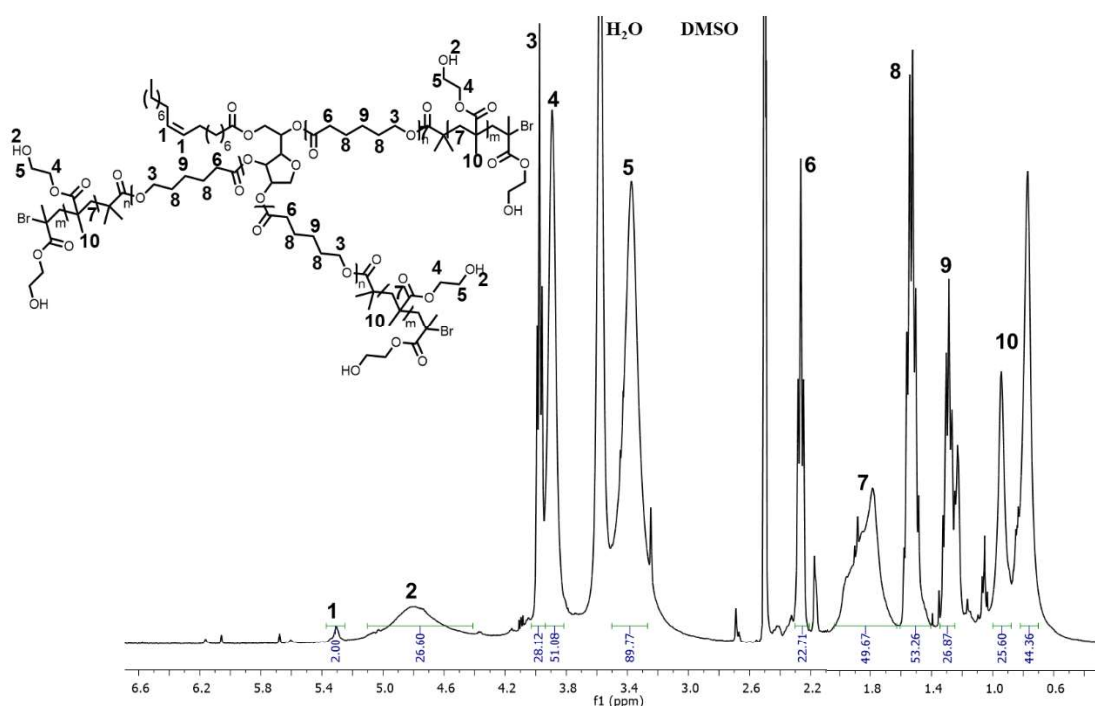


Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do polímero Span-PCL₂-*b*-PHEMA₅, com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO- d_6)

Levando em consideração a funcionalização dos polímeros calculou-se a massa molar de 10.238,3 g mol⁻¹, cada braço com massa molar estimada de 2.694,3 g mol⁻¹ para o polímero Span-PCL₂-*b*-PHEMA₅ com 12,7 unidades repetitivas de PCL e 35,2 de PHEMA. O rendimento gravimétrico da reação de ATRP foi de 71 %.

Para os macroiniciadores Span-PCL₅ e Span-PCL₁₀, mesmo com uma funcionalização de 3 ou mais não foi possível observar os sinais de formação do bloco de PHEMA (Figura 69 e Figura 70, em anexo). Indicando limitação da técnica para maiores massas molares, os finais de cadeia ficam menos disponíveis para reagir como iniciadores na reação de ATRP.

Tabela 15 - Resumo das massas molares obtidas para os polímeros finais sintetizados.

Entrada	Copolímero	M_n (g mol ⁻¹)	Unidades Repetitivas			Rend. Gravimétrico (%)
			PCL (macroiniciadores)	PCL	PHEMA	
1	Cho-PCL ₂ - PHEMA ₅	9.580,62	23,6	23,2 33% mol	46,2 67% mol	80
2	Cho-PCL ₅ - PHEMA _{2,5}	4.640	54,6	16,4 50% mol	16,7 50% mol	65
3	Span-PCL ₂ - PHEMA ₅	10.238,3	17,4	12,7 27% mol	35,2 73% mol	71

Na *Tabela 15*, comparando-se as unidades repetitivas de PCL dos macroiniciadores e dos polímeros finais é possível observar a diminuição das unidades repetitivas da PCL em relação ao macroiniciador, as integrações dos espectros de RMN ¹H indicam que não houve perda de unidades repetitivas da PCL durante a reação, o que pode indicar algum tipo de agregação em DMSO, solvente utilizado para as análises de RMN dos copolímeros. Como o DMSO deuterado absorve água durante seu uso, a amostra de copolímero ao ser dissolvida se organiza, de forma a compactar o bloco hidrofóbico, formado pela PCL. Assim as unidades repetitivas desse bloco não são detectadas na análise de RMN.

4.2.3 Análises térmicas dos copolímeros em bloco (PCL-b-PHEMA)

As análises térmicas dos homopolímeros de PCL-Br foram realizadas inicialmente na faixa de temperatura de -80 a 200 °C, pois a transição vítrea da PCL acontece abaixo de -40 °C. Entretanto, não foi possível observar a T_g deste segmento e decidiu-se realizar as medidas a partir de -40 °C (Figura 71, em anexo).

As análises de DSC dos macroiniciadores de PCL apresentam a cristalização no resfriamento em torno de 10 a 15 °C e o pico de fusão no aquecimento em torno de 50 °C, como já mostrados na literatura.⁶⁸

Na Figura 52 são apresentadas as curvas de DSC do segundo aquecimento para os macroiniciadores de PCL iniciados por colesterol. É observado que os valores de entalpia (Tabela 16) dos dois fenômenos são bastante próximos para os dois polímeros, mesmo com a diferença de massa molar entre eles, indicando grau de cristalinidade semelhante. Tanto a fusão quanto a cristalização do macroiniciador com maior quantidade de unidades repetitivas, Cho-PCL₅-Br, são deslocados para temperaturas maiores, indicando que as cadeias maiores de PCL conseguem se organizar com maior facilidade, o que é dificultado para o Cho-PCL₂-Br devido a presença do colesterol que atua como uma impureza.

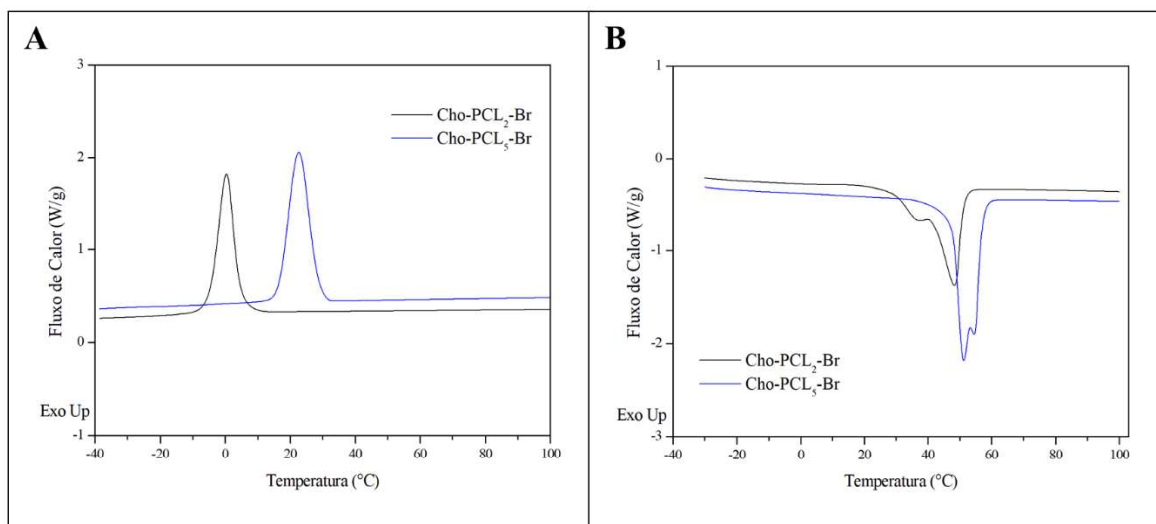


Figura 52 - Análise de DSC dos macroiniciadores Cho-PCL-Br A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min⁻¹)

As análises de DSC para os macroiniciadores de Span-PCL-Br são apresentados na Figura 53 e os dados referente às análises na Tabela 16. Quanto maior as cadeias de

PCL, maior o ΔH_c e o ΔH_m para as amostras, indicando um aumento de cristalinidade com o aumento da cadeia. Da mesma forma que os macroiniciadores Cho-PCL-Br, a presença do lipídio Span80 provoca uma dificuldade da cristalização do PCL, levando a menores temperaturas de fusão e cristalização para os macroiniciadores de menor massa molar. Para Span-PCL₂-Br ocorrem dois picos de cristalização indicando que uma distribuição de massas mais alargada para esse polímero que para os outros dois, o que corrobora os valores diferentes de massa molar encontrados por RMN¹H, SEC e MALDI-TOF. Indicando uma falta de homogeneidade para esse polímero.

Entretanto, em relação a fusão todos os macroiniciadores apresentam mais de um pico de fusão indicando formação de cristais com diferentes organizações, o que pode estar relacionado a uma distribuição assimétrica do tamanho dos braços de PCL

O grau de cristalinidade da PCL nos macroiniciadores (Tabela 16, X_c) é maior para os iniciados por colesterol que para os iniciados por Span80, como cada amostra de colesterol polimeriza uma única cadeia, é mais fácil para que essa cadeia se organize em cristais, que as duas cadeias geradas pelo Span80, o grau de cristalinidade diminui de aproximadamente 45 % para aproximadamente 35 %.

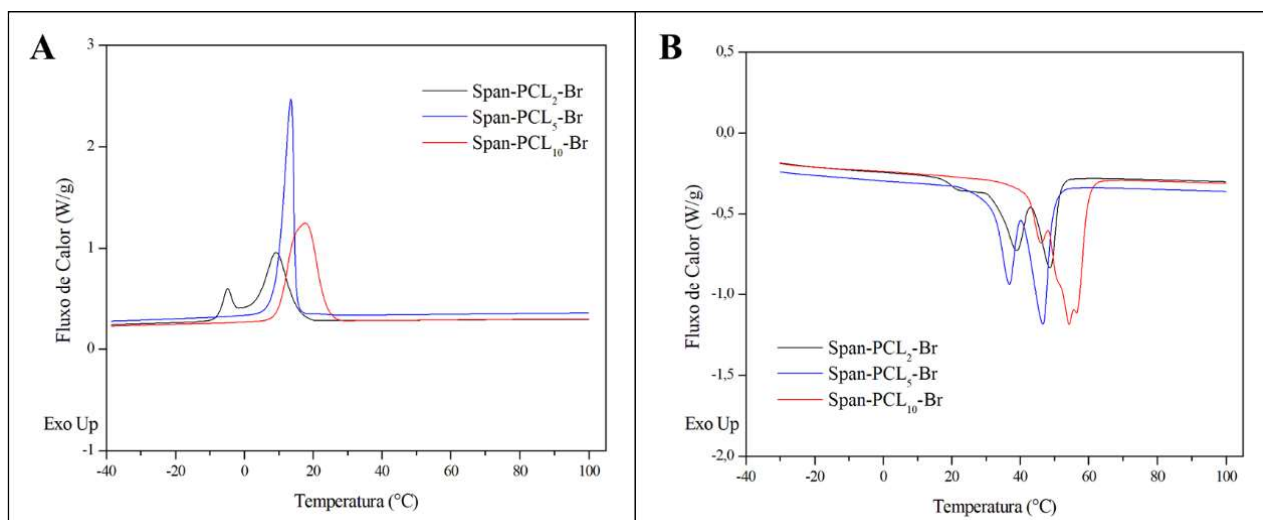


Figura 53 - Análise de DSC dos macroiniciadores Span-PCL-Br, A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min⁻¹)

Tabela 16 - Dados das análises de DSC dos macroiniciadores de PCL.

Entrada	Macroiniciador	M_n (g mol ⁻¹)	Unidades Repetitivas	T_m (°C)	ΔH_m (J g ⁻¹)	X_c^{a69} (%)	T_c (°C)	ΔH_c (J g ⁻¹)
1	Cho-PCL ₂ -Br	3.068,8	23,6	48,4	64,8	45,5	-0,6	57,5
2	Cho-PCL ₅ -Br	6.605,5	54,6	52,9	64,7	45,4	19,4	63,4
3	Span-PCL ₂ -Br	5.185,3	18,4	48,7	45,9	32,2	9,8	44,4
4	Span-PCL ₅ -Br	8.148,2	32	39,8	51,1	35,9	12,4	47,4
5	Span-PCL ₁₀ -Br	15.998,6	66,6	46,7	55,3	38,8	18,4	55

a. $X_c = (\Delta H_m / 142.4) \times 100$

Nas Figura 54 e na Figura 55 são apresentadas as curvas de DSC dos copolímeros PCL-*b*-PHEMA iniciados por colesterol e Span80. Na Tabela 17 são resumidos os dados referentes às análises juntamente com a massa molar e as unidades repetitivas de cada copolímero.

Como esperado, os picos de cristalização e fusão da PCL são bem menos intensos para os polímeros que contém cadeias menores de PCL e maiores de PHEMA. Quanto mais unidades repetitivas de PHEMA presentes no copolímero mais interferência na cristalização da PCL, fazendo com que essas cadeias não consigam se organizar para cristalizar.

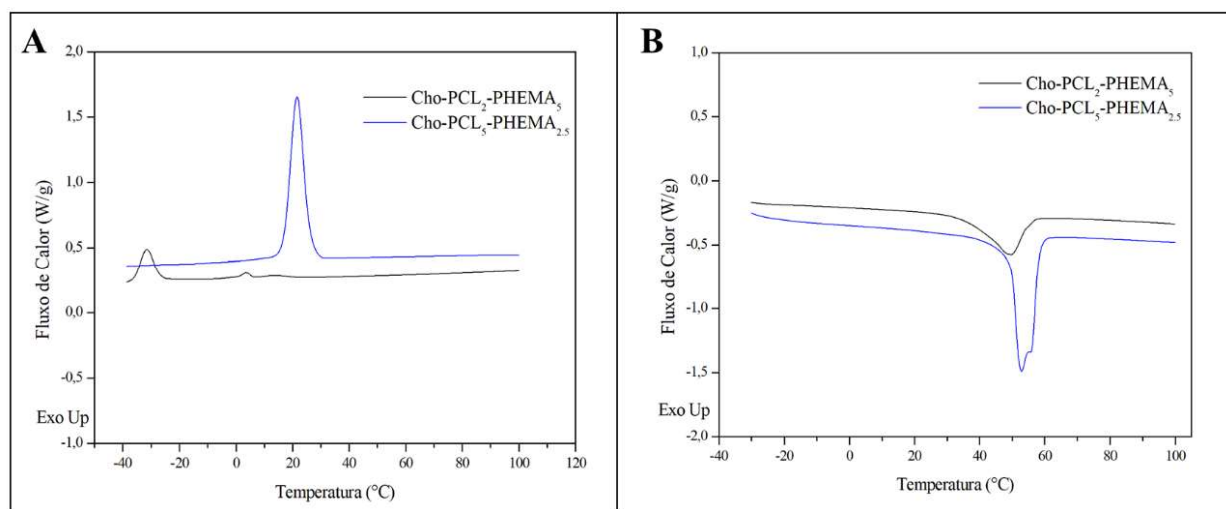


Figura 54 - Análise de DSC dos copolímeros Cho-PCL-PHEMA A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min⁻¹)

Para o copolímero iniciado por Span80 (Figura 55), Span-PCL₂-PHEMA₅, observa-se o mesmo comportamento, quando o PHEMA está presente, os sinais de cristalização da PCL não são observados. Porém, é observado um pequeno pico de

fusão, isso acontece porque a cristalização nesse polímero é tão dificultada que vai ocorrendo lentamente, e o fenômeno não é observado na curva de cristalização. Porém no aquecimento é observado a fusão dos poucos cristais formados, na Tabela 17 podemos observar que o índice de cristalização desse polímero diminuiu de 32,2 % (Tabela 16) para 2,5 %.

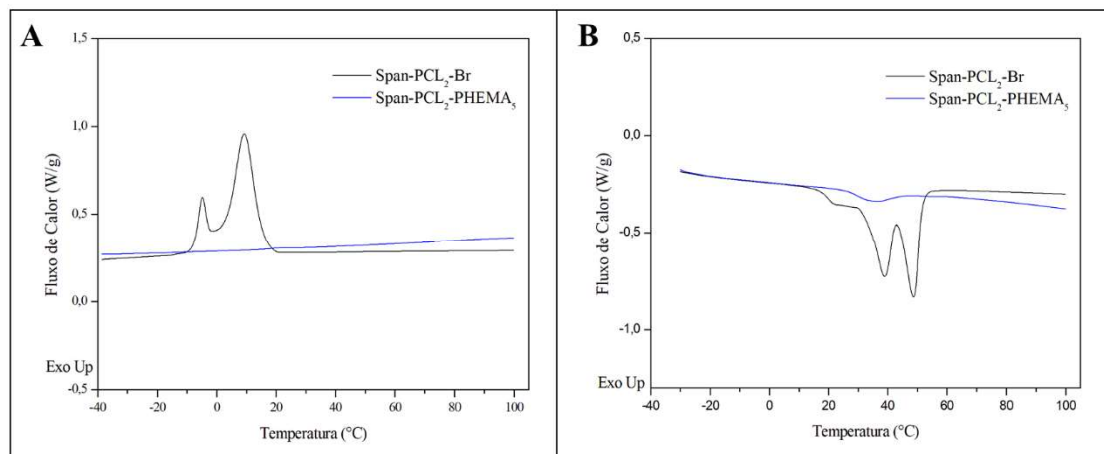


Figura 55 - Análise de DSC dos copolímeros Span-PCL-PHEMA A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento. (10 °C min⁻¹)

Tabela 17 - Dados das análises de DSC dos copolímeros PCL-b-PHEMA.

Entrada	Copolímero	M_n (g mol ⁻¹)	Composição (% molar)		T_m (°C)	ΔH_m (J g ⁻¹)	X_c^{b69} (%)	T_c (°C)	ΔH_c (J g ⁻¹)
			PCL	PHEMA					
1	Cho-PCL ₂ - PHEMA ₅	9.580,6	33	67	49,2	23	5,7	-31,6	8,1
							0,6	3,8	0,8
2	Cho-PCL ₅ - PHEMA _{2.5}	4.640	50	50	52,9	45,2	31,7	43,9	43,7
3	Span-PCL ₂ - PHEMA ₅	10.238,3	30	70	33,2	3,5	2,5	N.O.	N.O.

a. N.O. = não observado.

b. $X_c = (\Delta H_m / 142.4) \times 100$

Foi investigado os perfis de degradação dos macroiniciadores (Tabela 18) e dos copolímeros (Tabela 19), a PCL apresenta decomposição em apenas uma etapa por TGA.⁷⁰

Os macroiniciadores de colesterol Cho-PCL₂-Br e Cho-PCL₅-Br apresentam três perdas de massa (Figura 56), as primeiras de 7 e 6,2% referem-se a perda de água e HBr, assim como para os iniciadores Cho-Br e Span-Br. A segunda perda de massa de

12 e 4,7 % referem-se à decomposição dos terminais de cadeia de BIBB e dos anéis do colesterol. A última perda de massa, de maior porcentagem, 77,6 e 72 % é referente a decomposição da PCL, que acontece em uma única etapa.

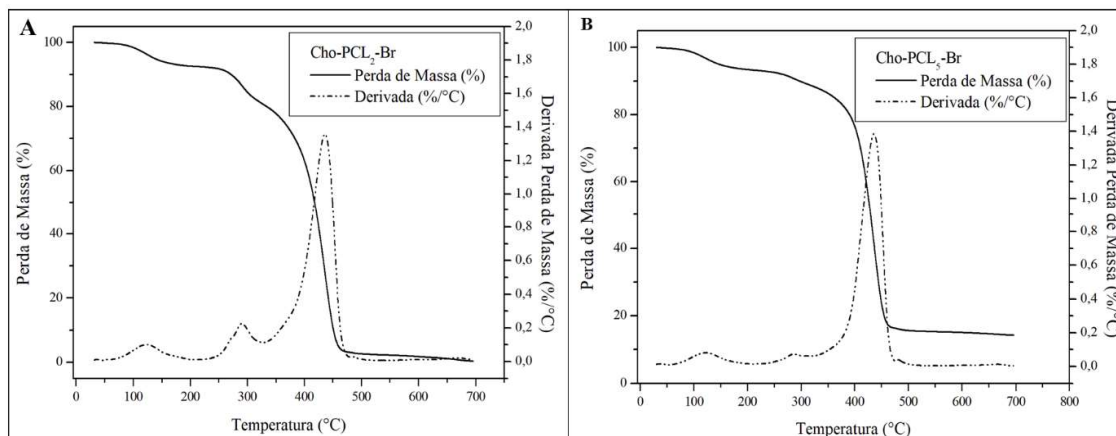


Figura 56 - Análise de TGA dos macroiniciadores Cho-PCL-Br. ($10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

Os macroiniciadores de Span80 (Figura 57) apresentam também três perdas de massa, porém a intensidade das duas primeiras perdas diminui conforme aumenta a massa molar de PCL, ficando o perfil cada vez mais parecido com o da degradação do polímero puro, já que essa perda está relacionada a eliminação de HBr dos terminais de cadeia e a amostra Span-PCL₂-Br, apresenta também a maior funcionalidade.

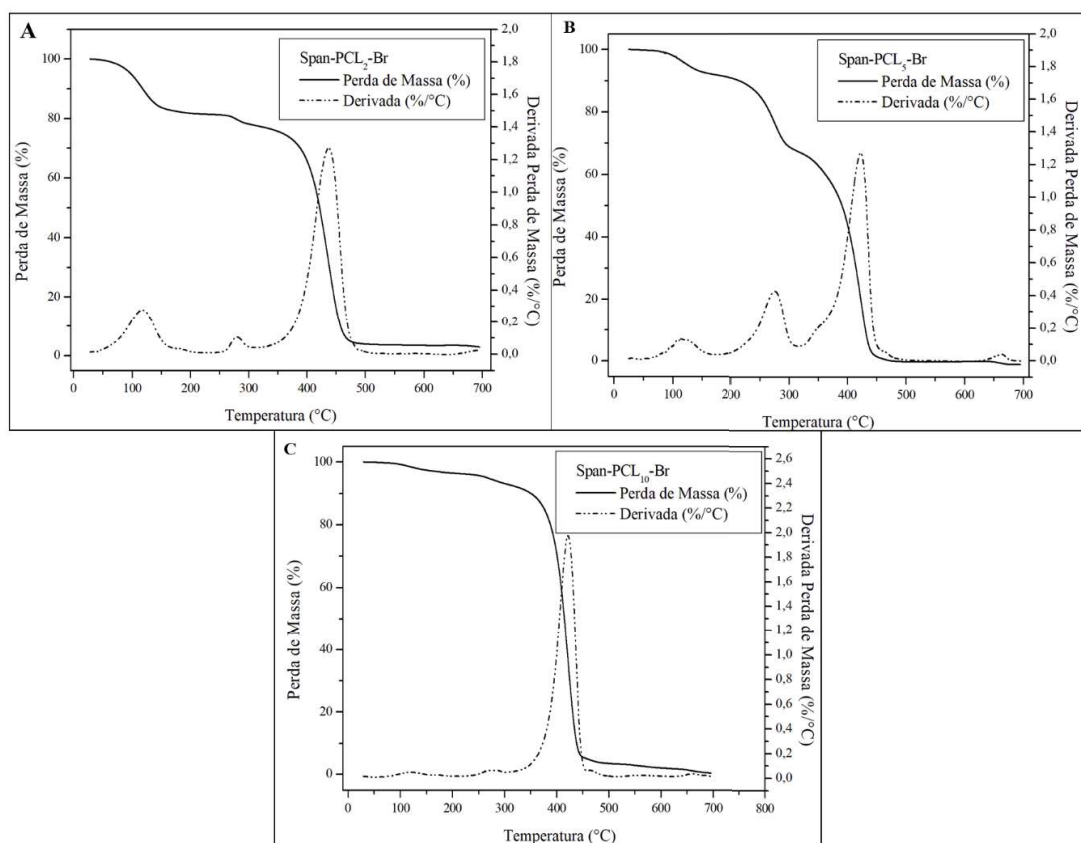


Figura 57 - Análise de TGA dos macroiniciadores Span-PCL-Br. ($10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

Tabela 18 - Dados de temperatura inicial e final para as perdas de massa por TGA dos macroiniciadores de PCL funcionalizados.

Entrada	Amostra	Perda de Massa	Ti (°C)	Tf (°C)
1	Cho-PCL ₂ -Br	1	67,1	206,7
		2	206,7	326
		3	326	513,8
2	Cho-PCL ₅ -Br	1	64,5	205,4
		2	223,3	307,3
		3	329,2	503,9
3	Span-PCL ₂ -Br	1	52,6	175
		2	245,8	310,6
		3	328,5	504
4	Span-PCL ₅ -Br	1	73,1	212
		2	247	331,8
		3	331	480
5	Span-PCL ₁₀ -Br	1	64,3	154
		2	232,4	303,7
		3	324,2	464,8

Os copolímeros de Cho-PCL-*b*-PHEMA (Figura 58) apresentaram perfis de decomposição parecidos de acordo com sua composição mássica. Quanto maior a cadeia de PHEMA presente mais próximo ao perfil desse polímero é a degradação, que acontece em duas etapas sendo a primeira a decomposição do PHEMA, em seus monômeros. E a segunda, e a quarta perda de massa referente ao final da decomposição do PCL.^{59,70}

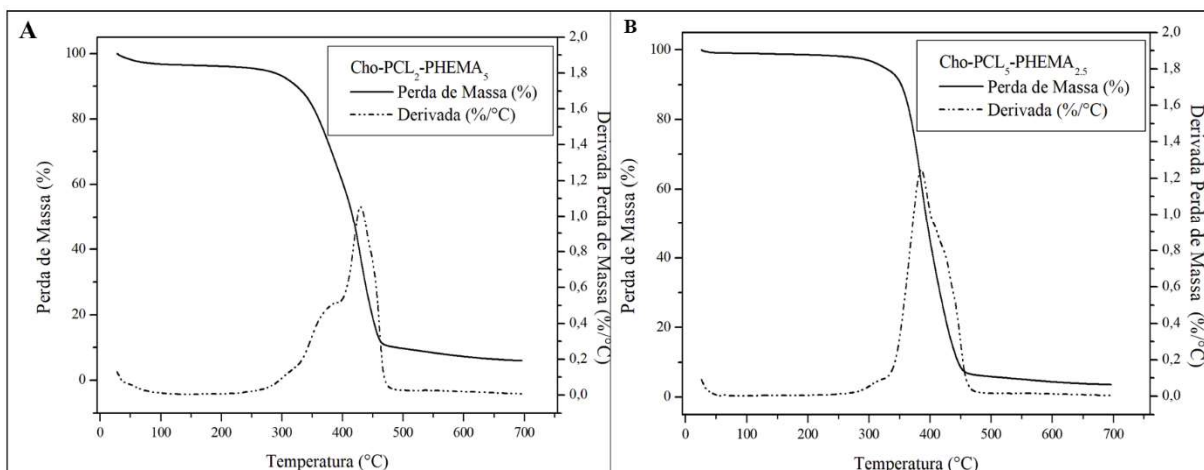


Figura 58 - Análise de TGA dos copolímeros Cho-PCL-*b*-PHEMA. ($10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

Para os polímeros iniciados por Span80 (Figura 59), observa-se o perfil de degradação em três etapas do Span-PCL₂-PHEMA₅, duas perdas de massa referentes ao PHEMA e uma referente a degradação da PCL, mesclando o perfil de degradação dos dois homopolímeros. As análises de TGA dos polímeros que não copolimerizaram o PHEMA são apresentadas no apêndice, na Figura 72 onde é observado somente o perfil de degradação da PCL.

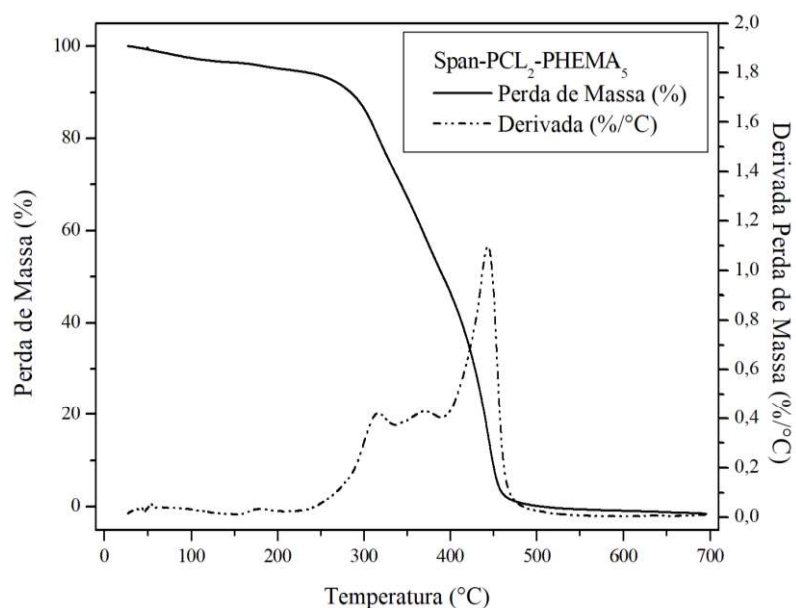


Figura 59 - Análise de TGA dos copolímeros Span-PCL-*b*-PHEMA. (10 °C min⁻¹)

Tabela 19 - Dados de temperatura inicial e final para as perdas de massa por TGA dos copolímeros PCL-*b*-PHEMA iniciados por Colesterol e Span80.

Entrada	Amostra	Perda de Massa	T _i (°C)	T _f (°C)
1	Cho-PCL ₂ -PHEMA ₅	1	328,5	397,3
		2	397,3	502
2	Cho-PCL ₅ -PHEMA _{2.5}	1	243	501,9
		Span-PCL ₂ -PHEMA ₅	1	214
3	Span-PCL ₂ -PHEMA ₅	2	337	391,4
		3	391,4	536,3

As análises térmicas de DSC e TGA dos copolímeros em bloco de PCL e PHEMA são coerentes com as massas molares e unidades repetitivas calculadas por RMN ¹H.

4.2.4 Análises por microscopia óptica dos macroiniciadores e polímeros.

As imagens de microscópio óptico referentes aos macroiniciadores de Cho-PCL e Span-PCL (Figura 60 e Figura 61) apresentam fusão em temperaturas próximas a 50 °C, como vistos anteriormente nas análises de DSC. Após o resfriamento, eles apresentam cristalização na forma de esferulitas, observa-se que a presença das

moléculas de lipídeos afeta o padrão de cristalização, principalmente para as amostras com menor quantidade de PCL, corroborando com os dados de DSC.

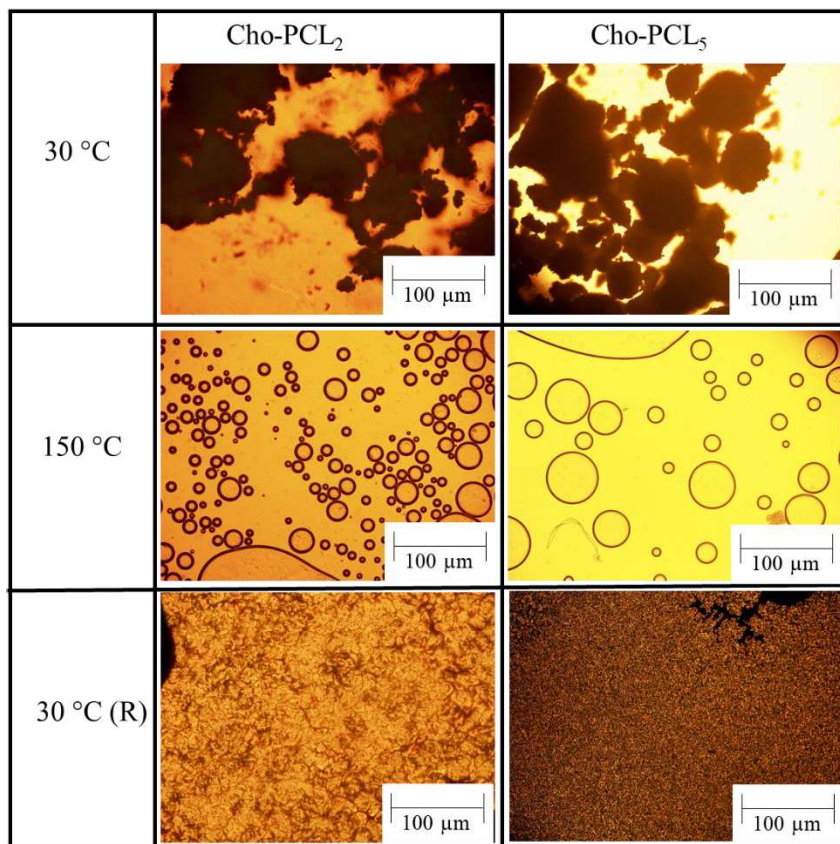


Figura 60 - Imagens de microscópio óptico dos blocos de macroiniciador de Cho-PCL. Fotos na escala de 100 μm.

Para os polímeros finais de PCL-*b*-PHEMA (Figura 61 e Figura 62) observa-se a fusão completa dessas amostras, porém nenhuma transição líquido cristalina é observada. Além disso, os polímeros que são compostos de PHEMA mudam o perfil de cristalização no resfriamento, quanto maior o bloco desse polímero, mais o perfil de cristalização difere das esferulitas típicas da cristalização da PCL.

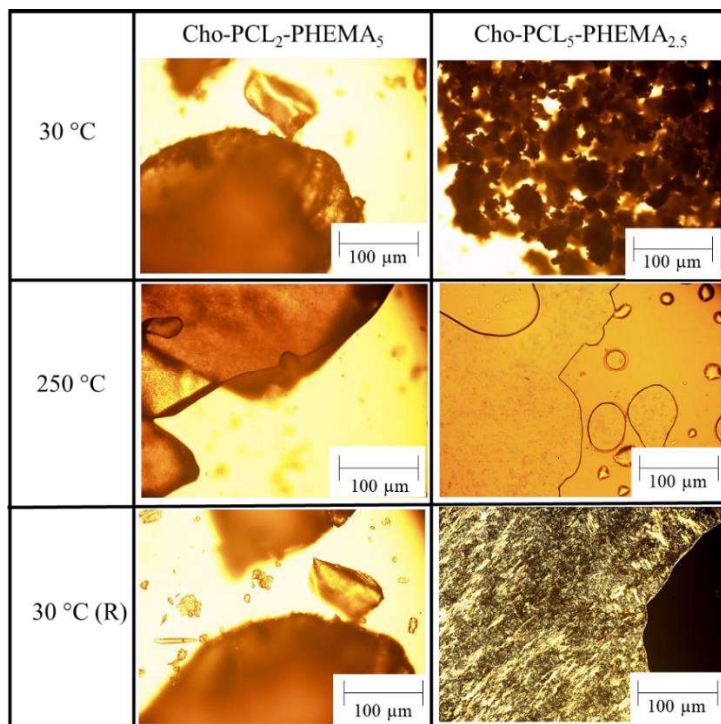


Figura 61 - Imagens de microscópio óptico dos polímeros de Cho-PCL-PHEMA. Fotos na escala de 100 μm .

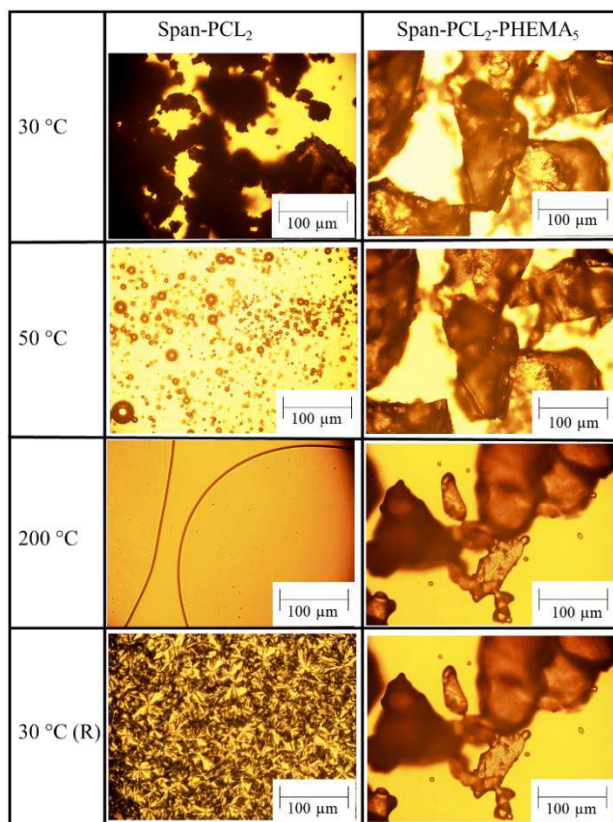


Figura 62 - Imagens de microscópio óptico dos polímeros de Span-PCL₂-PHEMA₅. Fotos na escala de 100 μm .

4.3 Análises de detecção de cobre dos polímeros obtidos por ATRP (FAAS)

Após as reações de polimerização do PHEMA por ATRP os produtos foram precipitados em solução aquosa de E.D.T.A., com o intuito de retirar o cobre presente no meio reacional. A presença desse metal nos polímeros finais seria um impeditivo para uma possível aplicação biológica, considerando a quantidade de cobre mais alta utilizada para polimerizar monômeros hidrofílicos. Após a secagem dos polímeros foram realizadas análises de detecção de cobre e os resultados são mostrados na Tabela 20. Os desvios padrões entre as alíquotas utilizadas foram muito próximos a zero, indicando homogeneidade da amostra. O polímero Cho-PHEMA2.5 (Tabela 20, entrada 3) apresentou a maior quantidade de cobre residual após a precipitação, já para os copolímeros o que apresenta maior quantidade de cobre é o iniciado por Span80 (Tabela 21, entrada 3) indicando que o método de retirada de cobre foi menos efetivo para esse polímero.

Tabela 20 – Teor de cobre encontrado nas amostras do homopolímero PHEMA iniciado pelos lipídeos.

Entrada	Polímero	Cobre	
		g/g (%)	SD
1	Span-PHEMA _{2.5}	0,0057	0,001
2	Span-PHEMA ₅	0,017	0,001
3	Cho-PHEMA _{2.5}	0,048	0,002
4	Cho-PHEMA ₅	0,011	0,001

Tabela 21 - Quantificação do cobre residual nos polímeros finais de lipídeos-PCL-b-PHEMA.

Entrada	Polímero	Cobre	
		g/g (%)	SD
1	Cho- PCL ₂ - PHEMA ₅	0,008	0,000
	Cho- PCL ₅ - PHEMA _{2.5}	0,014	0,000
3	Span- PCL ₂ - PHEMA ₅	0,052	0,001

Os níveis de toxicidade do cobre para usos biológicos não foram encontrados na literatura, porém há artigos publicados onde são utilizados polímeros sintetizados por ATRP catalisada por cobre em sistemas de liberação controlada de drogas.⁷¹

O cobre é um metal pouco tóxico para o ser humano e normalmente sinais de intoxicação aguda são apresentadas somente quando existem altas doses desse metal no organismo. Casos de envenenamento por esse metal são raros, mas quando acontecem a pessoa intoxicada pode apresentar falência múltipla dos órgãos.⁷²

Assim, tanto os homopolímeros de PHEMA quanto os copolímeros de PCL-b-PHEMA obtidos nesse trabalho podem ser testados para auto-organização e a possível liberação controlada de drogas hidrofóbicas. Mesmo contendo ainda um resquício de cobre nos produtos finais, esse resultado não inviabiliza o uso *in vivo*, além disso, todos os componentes utilizados para a síntese já são relatados para uso no corpo humano.

5. CONCLUSÕES

Esse trabalho apresentou a síntese de polímeros e copolímeros anfífilicos com dois tipos de arquitetura, linear e estrela.

A partir do colesterol, um lipídeo natural, foi possível obter facilmente um polímero hidrofílico e um copolímero em bloco com arquitetura linear.

Apesar da dificuldade de quantificar a massa molar dos polímeros iniciados por Span80, foi possível obter tanto o polímero hidrofílico quanto o copolímero em bloco mesmo que para apenas um dos macroiniciadores sintetizados (Span-PCL₂-PHEMA₅). Existem poucos registros de polímeros iniciados por substâncias do tipo Span na literatura e nenhum registro utilizando o Span80 como iniciador ATRP ou ROP.

A construção desse polímero é algo inédito que abre diversas possibilidades de síntese com um iniciador comercial e de baixo custo.

Esses polímeros têm grande potencial para serem empregados como carreadores de drogas, sua característica anfífilica confere a eles o potencial de auto-organização em solução aquosa e todos os componentes, iniciadores e monômeros já são amplamente utilizados *in vivo*.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Materiais

Os reagentes ϵ -caprolactona (CL), *N,N,N',N'',N'''* – Pentametildietilenotriamina (PMDETA), metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA), removedor de inibidores hidroquinona e éter monometil hidroquinona, brometo de α -bromoisobutirila 98 % (BIBB), hexametiltrietilenotetramina (HMTETA), Octanoato de Estanho, hidreto de cálcio (CaH), alumina, sílica e colesterol 92 % foram adquiridos da *Sigma-Aldrich*. O Span 80 foi adquirido da *TCI*. O E.D.T.A foi adquirido da marca Nuclear. O ácido acético glacial da marca Neon. Os solventes tetraidrofurano (THF) P.A., hexano P.A., etanol P.A., éter etílico P.A., diclorometano (DCM) P.A., Anisol P.A. e DMSO P.A. foram utilizados das marcas e/ou Nuclear, Sigma-Aldrich, Neon e Química Moderna.

6.2 Purificações

6.2.1 Purificação monômero metacrilato de 2-hidroxieta (HEMA)

O metacrilato de 2-hidroxieta (HEMA) foi purificado em coluna com três camadas, sílica, alumina e uma pequena camada de removedor de inibidores para retirar os inibidores de polimerização contido nesses monômeros.

6.2.2 Destilação do N,N,N',N'',N''' – Pentametildietilenotriamina (PMDETA)

O PMDETA foi destilado, para retirada de contaminantes e subprodutos que são originados a partir da oxidação da amina, a pressão reduzida utilizando hidreto de cálcio como secante.

6.2.3 Purificação do cloreto de cobre (I) (CuCl)

O cloreto de cobre oxida ao entrar em contato com ar, assim conforme o uso essa substância precisa ser purificada para voltar a ser CuCl(I). Para isso, o sal foi solubilizado em ácido acético, à temperatura ambiente e sob agitação por 18 horas. Após esse tempo, o sal remanescente foi lavado com etanol, filtrado e posteriormente lavado novamente com éter etílico P.A., filtrado e seco em bomba de alto vácuo.⁷³

6.2.4 Recristalização do colesterol

A fim de dirimir a formação de subprodutos durante a polimerização por abertura de anel, o colesterol adquirido, o qual apresentava pureza de 92 %, foi recristalizado pela solubilização à quente em etanol absoluto e a posterior formação dos cristais durante o resfriamento. Os cristais formados foram filtrados e lavados com éter etílico P.A. e secos em estufa a 90 °C por 2 horas e 40 °C por mais 18 horas.⁷⁴

6.3 Metodologia das reações

6.3.1 Funcionalização do iniciador Span 80 com BIBB, formando o iniciador Span-Br

Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera inerte, solubilizou-se o Span 80 (2 g, 4,67 mmol) em DCM anidro, seguido da adição de 1,95 mL de trietilamina (1,4 g, 14 mmol). O balão foi colocado sob agitação em banho de gelo e adicionado, gota-a-

gota, uma solução contendo 1,8 mL de BIBB (3,3 g, 14 mmol) diluídos em 18 mL de DCM ao balão, também sob atmosfera inerte. Após a adição total do reagente o balão foi retirado do banho de gelo, selado e deixado sob agitação magnética por 48 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de funil com algodão e o solvente evaporado. O produto seco foi solubilizado em THF e novamente filtrado. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo. O rendimento dessa reação foi de aproximadamente 90 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.3 (m, 2H); 4.6 – 3.2 (m, 8H); 2.4 (m, 2H); 2.0 (m, 9H); 1.95 (s, 19H); 1,65 (m, 2H); 1,3 (m, 20); 0,88 (t, 3H).

6.3.2 Funcionalização do iniciador colesterol com BIBB, formando o iniciador Cho-Br

O colesterol (1 g, 2,6 mmol) foi solubilizado em DCM anidro, adicionou-se ao balão 411 µL de trietilamina (298,4 mg, 2,95 mmol) e o sistema foi selado e colocado em banho de gelo sob atmosfera inerte. Em seguida, 371 µL de BIBB (690 mg, 2,95 mmol) solubilizados em DCM anidro foram adicionados gota-a-gota à solução do colesterol, também sob atmosfera inerte. Após a adição a reação foi retirada do banho de gelo, vedada e deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 48 horas. O sólido formado foi filtrado por funil de vidro com algodão e o DCM removido em evaporador rotatório. O produto seco foi solubilizado em THF, novamente filtrado e o solvente removido em evaporador rotatório, complementando-se a secagem em bomba de alto vácuo. O rendimento dessa reação foi de 96 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.4 (s, 1H); 1.94 (m, 6H); 1.4 (m, 2H); 1.0 (s, 2H); 0.92 (d, 2H); 0.87 (dd, 4H).

6.3.3 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Span-Br para formação do polímero Span-PHEMA com X_n teórico = 25 e 50

O iniciador Span-Br (300 mg, 0,34 mmol) foi solubilizado em etanol P.A. Para a solução catalítica misturou-se 136 mg de cloreto de cobre (I) (1,37 mmol), 573 µL de PMDETA (475,5 mg, 2,74 mmol) e o monômero HEMA (1,04 mL, 1,12 g, 8,6 mmol

para $X_n = 25$; 2,1 mL, 2,23 mg, 17,1 mmol para $X_n = 50$) solubilizados em etanol P. A. A solução foi colocada sob agitação em vórtex por 5 minutos para dissolução do sal de cobre.

O balão contendo o iniciador foi purgado com gás inerte por 5 minutos e a solução foi transferida para o balão juntamente com o restante do solvente. Adicionou-se ao balão 222 μ L de octanoato de estanho (278 mg, 0,7 mmol) solubilizados em THF. O sistema foi borbulhado por 10 minutos com gás inerte, colocado sob agitação magnética e aquecimento de 70 °C por 24 horas.

Após o tempo de reação o polímero foi precipitado em 200 mL de solução aquosa contendo 2 g de E.D.T.A. Após a precipitação o polímero foi filtrado e lavado com água, seco em estufa a 40 °C por aproximadamente 18 horas e armazenado em frasco de plástico. O rendimento dessas reações foram de 82 e 55 % para $X_n = 25$ e $X_n = 50$, respectivamente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.3 (m, 2H); 4.8 (s, 1H); 3.9 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 1.8 (m, 8H); 0.78 (m, 3H).

6.3.4 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Cho-Br para formação do polímero Cho-PHEMA com X_n teórico = 25 e 50

O iniciador Cho-Br (300 mg, 0,6 mmol) foi solubilizado em THF. Para a solução catalítica misturou-se 111 mg de cloreto de cobre (I) (1,12 mmol), 468 μ L de PMDETA (388,2 mg, 2,24 mmol) e o monômero HEMA (1,7 mL, 1,82 g, 14 mmol para $X_n = 25$; 3,4 mL, 3,64 g, 28 mmol para $X_n = 50$) solubilizados em etanol P.A. A solução foi colocada sob agitação em vórtex por 5 minutos para dissolução do sal de cobre.

O balão contendo o iniciador foi purgado com gás inerte por 5 minutos e a solução foi transferida juntamente com o restante do solvente. Adicionou-se ao balão 363 μ L de octanoato de estanho (454 mg, 1,12 mmol) solubilizados em THF. O sistema foi borbulhado por 10 minutos com gás inerte, colocado sob agitação magnética e aquecimento a 70 °C por 24 horas.

Após o tempo de reação o polímero foi precipitado em 200 mL de solução aquosa contendo 1,67 g de E.D.T.A. Após a precipitação o polímero foi filtrado e lavado com água, seco em estufa a 40 °C por aproximadamente 18 horas e armazenado

em frasco de plástico. O rendimento dessas reações foram de 48 e 87,7 % para $X_n = 25$ e $X_n = 50$, respectivamente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.4 (s, 1H); 4.8 (s, 1H); 3.9 (s, 2H); 3.6 (s, 2H); 1.94 (m, 8H); 0.78 (m, 3H).

6.3.5 Polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona iniciada por colesterol para formação do polímero Cho-PCL com X_n teórico = 20 e 50.

O colesterol recristalizado (580 mg, 1,5 mmol para $X_n=20$; 232 mg, 0,6 mmol para $X_n=50$) foi pesado em um balão de fundo redondo, seguido da adição de 2,91 mL de ϵ -caprolactona (3 g, 26,3 mmol) e 24 μL do octanoato de estanho (30 mg, 0,07 mmol), sob atmosfera inerte. A mistura foi colocada sob agitação e aquecimento a 150 $^\circ\text{C}$, por 3 horas. O produto foi resfriado e solubilizado em THF com adição de algumas gotas de água para descomplexação do catalisador. Após 10 minutos sob agitação à temperatura ambiente o polímero foi precipitado em hexano, filtrado e seco em estufa a 40 $^\circ\text{C}$ por aproximadamente 18 horas. O rendimento dessas reações foram de 83,4 e 92,5 % para $X_n = 20$ e $X_n = 50$, respectivamente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.4 (s, 1H); 4.1 (t, 2H); 2.3 (t, 2H); 1.6 (m, 4H); 1.4 (m, 2H); 1.0 (s, 2H); 0.92 (d, 2H); 0.87 (dd, 4H); 0,68 (s, 3H).

6.3.6 Polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona iniciada por Span 80 para formação do polímero Span-PCL com X_n teórico = 20, 50 e 100.

O Span 80 (644 mg, 1,5 mmol para $X_n=20$; 257,3 mg, 0,6 mmol para $X_n=50$ e 100) foi pesado em um balão de fundo redondo, para o qual também foi transferida a ϵ -caprolactona (3 g, 26,3 mmol ($X_n = 20$ e 100) ou 1,5 g, 1,46 mL ($X_n = 50$)) e 24 μL de octanoato de estanho (30 mg, 0,07 mmol). O balão foi fechado sob atmosfera inerte e a mistura foi colocada sob agitação e aquecimento a 150 $^\circ\text{C}$ por 3 h. O produto foi resfriado, solubilizado em THF e adicionou-se gotas de água para descomplexação do catalisador. Após agitação de 10 minutos o produto foi precipitado em hexano, filtrado e

seco em estufa a 40 °C por aproximadamente 18 horas. Os rendimentos para essas reações foram 96,5, 88,3 e 87 % para $X_n = 20$, 50 e 100, respectivamente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.3 (m, 2H); 4.1 (t, 2H); 2.3 (t, 2H); 1.6 (m, 4H); 1.4 (m, 2H); 1.3 (m, 20H); 0,85 (t, 3H)

6.3.7 Funcionalização do macroiniciador Cho-PCL (X_n teórico = 20 ou 50) com BIBB, formando o macroiniciador Cho-PCL-Br

Os polímeros Colesterol-PCL₂ (2,92 g, 0,96 mmol) e Colesterol-PCL₅ (2,98 g, 0,53 mmol) foram solubilizados em DCM anidro, seguido da adição da trietilamina (267,6 μL, 194,3 mg, 1,92 mmol para Colesterol-PCL₂; 147 μL, 106,8 mg, 1 mmol para Colesterol-PCL₅)., O sistema fechado foi colocado em banho de gelo e BIBB (242,4 μL, 451 mg, 1,92 mmol para Colesterol-PCL₂; 133,3 μL, 247,9 mg, 1 mmol para Colesterol-PCL₅) diluído em DCM anidro foi adicionado gota-a-gota à solução do polímero sob atmosfera inerte. Após esta adição o balão contendo a mistura reacional foi retirado do banho de gelo, vedado e deixado sob agitação magnética, sem aquecimento, por 48 horas. O DCM foi evaporado em evaporador rotatório, sendo o produto remanescente resolubilizado em THF e filtrado para remoção do sal orgânico precipitado. O solvente THF foi removido em evaporador rotatório, complementando-se a secagem em bomba de alto vácuo, o produto seco foi armazenado longe da luz, em geladeira. O rendimento dessas reações foram de 81 e 90,4 % para $X_n = 20$ e $X_n = 50$, respectivamente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.4 (s, 1H); 4.1 (t, 2H); 2.3 (t, 2H); 1.94 (m, 6H); 1.6 (m, 4H); 1.4 (m, 2H); 1.0 (s, 2H); 0.92 (d, 2H); 0.87 (dd, 4H); 0,7 (s, 3H).

6.3.8 Funcionalização do macroiniciador Span-PCL (X_n teórico = 20, 50 e 100) com BIBB, formando o macroiniciador Span-PCL-Br

Os polímeros Span-PCL₂ (2,87 g, 1 mmol), Span-PCL₅ (1 g, 0,14 mmol) e Span-PCL₁₀ (2,4 g, 0,3 mmol) foram solubilizados em DCM anidro e a trietilamina (559 μL, 405,6 mg, 4 mmol para Span-PCL₂; 80,2 μL, 58,2 mg, 0,58 mmol para Span-PCL₅ e 171,4 μL, 124,5 mg, 1,23 mmol para Span-PCL₁₀) foi adicionada ao balão. Em seguida

o sistema fechado foi colocado em banho de gelo e uma solução de BIBB (519,6 μL , 967 mg, 4 mmol para Span-PCL₂; 72,6 μL , 135,1 mg, 0,58 mmol para Span-PCL₅ e 155 μL , 288,5 mg, 1,23 mmol para Span-PCL₁₀) diluído em DCM anidro foi adicionado gota-a-gota à solução do polímero sob atmosfera inerte. Após a adição a reação foi retirada do banho de gelo, vedada e deixada sob agitação magnética, sem aquecimento, por 48 horas. O diclorometano foi removido em evaporador rotatório, o produto remanescente foi solubilizado em THF e filtrado para remoção de precipitados. O solvente foi novamente evaporado em evaporador rotatório, complementando-se a secagem em bomba de alto vácuo. Os polímeros foram armazenados em congelador longe da luz. Os rendimentos dessa reação foram de 89,2, 95 e 97,5 % para $X_n = 20$, 50 e 100, respectivamente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5.3 (m, 2H); 4.1 (t, 2H); 2.3 (t, 2H); 2.0 (m, 9H), 1.94 (m, 16H); 1.6 (m, 4H); 1.4 (m, 2H); 1.3 (m, 2H); 0,88 (t, 3H).

6.3.9 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Span-PCL-Br para formação do polímero Span-PCL-PHEMA, com X_n teórico = 25 e 50

O iniciador funcionalizado Span-PCL₂-Br (1,5 g, 0,63 mmol) ou Span-PCL₅-Br (0,5 g, 0,05 mmol) ou Span-PCL₁₀-Br (1 g, 0,12 mmol) foi solubilizado em THF. Para a solução catalítica misturou-se o cloreto de cobre (I) (249 mg, 2,5 mmol para Span-PCL₂-Br; 19,5 mg, 0,2 mmol para Span-PCL₅-Br; 49 mg, 0,5 mmol para Span-PCL₁₀-Br), o PMDETA (872 mg, 1,05 mL, 5 mmol para Span-PCL₂-Br; 68,3 mg, 82,4 μL , 0,4 mmol para Span-PCL₅-Br; 172 mg, 207 μL , 1 mmol para Span-PCL₁₀-Br), o monômero HEMA (4,1 g, 3,8 mL, 31,4 mmol para Span-PCL₂-Br; 160,4 mg, 150 μL , 1,2 mmol para Span-PCL₅-Br; 407,4 mg, 376 μL , 3 mmol para Span-PCL₁₀-Br) e etanol P.A. A solução foi colocada em agitação em vórtex até a completa solubilização do sal. O balão com a solução de iniciador foi purgado por 5 minutos com gás inerte e a solução catalítica foi adicionada ao balão. Em seguida, foi adicionado de octanoato de estanho (510 mg, 407,4 μL , 1,26 mmol para Span-PCL₂-Br; 40 mg, 32 μL , 0,1 mmol para Span-PCL₅-Br; 100 mg, 80,3 μL , 0,2 mmol para Span-PCL₁₀-Br) solubilizados em THF. O sistema foi borbulhado por 10 minutos com gás inerte, colocado sob agitação e aquecimento a 70 °C por 24 horas.

Após o tempo de reação os polímeros foram precipitados em solução aquosa contendo E.D.T.A (3,7 g; 273,4 mg e 737,2 mg, respectivamente para Span-PCL₂-PHEMA₅, Span-PCL₅-PHEMA_{2.5} e Span-PCL₁₀-PHEMA_{2.5}). Os polímeros foram filtrados e lavados com água deionizada e seco em estufa a 40 °C por aproximadamente 18 horas. Os rendimentos desses polímeros foram de 70,6, 58,2 e 80,8 % para Span-PCL₂-PHEMA₅, Span-PCL₅-PHEMA_{2.5} e Span-PCL₁₀-PHEMA_{2.5}, respectivamente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.3 (m, 2H); 4.8 (s, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 1.8 (m, 8H); 1.5 (m, 4H); 1.3 (m, 2H); 0.78 (m, 3H).

6.3.10 Polimerização do metacrilato de 2-hidroxietila por ATRP iniciado por Cho-PCL-Br para formação do polímero Cho-PCL-PHEMA, com X_n teórico = 25 e 50

O iniciador Cho-PCL₂-Br (1,1 g, 0,35 mmol) ou Cho-PCL₅-Br (1,5 g, 0,23 mmol) foi solubilizado em THF. Para a solução catalítica misturou-se o cloreto de cobre (I) (69 mg, 0,7 mmol para Cho-PCL₂-Br; 46,4 mg, 0,5 mmol para Cho-PCL₅-Br), o PMDETA (241 mg, 290 μL, 1,4 mmol para Cho-PCL₂-Br; 162 mg, 195,4 μL, 0,94 mmol para Cho-PCL₅-Br), o monômero HEMA (2,26 g, 2,1 mL, 17,3 mmol para Cho-PCL₂-Br; 761,3 mg, 709,5 μL, 5,8 mmol para Cho-PCL₅-Br) e etanol P.A. A solução foi colocada em agitação em vórtex até a completa solubilização do sal. A solução de iniciador foi purgada por 5 minutos com gás inerte e a solução catalítica foi adicionada ao balão.

Ao balão de reação foi adicionado o octanoato de estanho (281 mg, 225 μL, 0,7 mmol para Cho-PCL₂-Br; 190 mg, 151,6 μL, 0,5 mmol para Cho-PCL₅-Br) solubilizado em THF. O sistema foi borbulhado por 10 minutos com gás inerte, colocado sob agitação e aquecimento a 70 °C por 24 horas.

Após o tempo de reação o polímero foi precipitado em solução aquosa contendo 1 g de E.D.T.A. (1 g; 700 mg). Os polímeros foram filtrados e lavados com água deionizada e seco em estufa a 40 °C por aproximadamente 18 horas. Os rendimentos desses polímeros foram de 64,7 e 79,9 % para Cho-PCL₂-PHEMA₅, Cho-PCL₅-PHEMA_{2.5}, respectivamente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.4 (m, 1H); 4.8(s, 1H); 4.1 (t, 2H); 3.9 (s, 2H); 3.6 (s, 2H); 2.3 (t, 2H); 1.9 (m, 6H); 1.8 (m, 2H); 1.3 (m, 2H); 0.87 (d, 3H).

6.4 Caracterizações

6.4.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos no espectrômetro Bruker BioSpin de 400 Hz (Instituto de Química – UFRGS). As análises foram realizadas em tubos de 5 mm de diâmetro interno utilizando CDCl_3 contendo tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e DMSO deuterado, como solventes. Os deslocamentos químicos (δ) são fornecidos em parte por milhão (ppm), a partir do sinal do TMS ($\delta = 0.0$ ppm) para o CDCl_3 e do DMSO ($\delta = 2.5$ ppm) para o DMSO deuterado. As multiplicidades foram colocadas entre parênteses e foram atribuídas como: *s* = singleto; *d* = dubleto; *t* = tripleto; *dd* = duplo dubleto; e *m* = multipeto. Além disso, constam nas atribuições o número de hidrogênios deduzido da integral relativa obtida dos espectros.

6.4.2 Análise Termogravimétrica (TGA)

As análises termogravimétricas foram realizadas no TGA modelo Q50 (*TA instruments*), localizado no Instituto de Química UFRGS. Os polímeros analisados foram secos e pulverizados antes de serem acondicionados em um porta-amostra de platina, com massas variando entre 5 e 7 mg. As análises foram realizadas na faixa de 25 °C a 700 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} e em atmosfera de nitrogênio.

6.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises foram realizadas no DSC modelo Q20 (*TA instruments*), localizado do Instituto de Química UFRGS. Os polímeros foram utilizados secos e pulverizados em amostras com massa entre 5 e 7 mg, em porta amostras do tipo Tzero Hermética de alumínio. As amostras foram aquecidas na faixa de temperatura de -40 °C a 200 °C, na taxa de 10 °C min^{-1} . E resfriadas a 10 °C min^{-1} na faixa de 200 °C até -40 °C, em atmosfera de nitrogênio.

6.4.4 Detecção de Cobre (FAAS)

Amostras de 100 mg foram digeridas com ácido nítrico sob aquecimento de 120 °C por 3 horas e então filtradas (n=2).

As análises foram realizadas por Absorção Atômica com Chama (FAAS), no equipamento Perkin-Elmer – Analyst 200, utilizando lâmpadas de cátodo oco do tipo LUMINA Hollow Cathode Lamp – Perkin-Elmer). Utilizou-se o modo chama ar-acetileno de 10 e 2,5 L min⁻¹ e as amostras foram introduzidas com sistema de nebulização sem espaçador. As medidas foram realizadas no comprimento de onda de 324,75 nm com uso de corretor de fundo (modo AA-BG) e queimador de 10 cm de comprimento.

6.4.5 Comportamento térmico por microscopia óptica

O comportamento térmico das amostras foi acompanhado pelo microscópio óptico Olympus BX 41 com placa de aquecimento Mettler Toledo FP-90 F 982 T. Aproximadamente 2 mg de amostras previamente pulverizadas e homogeneizadas foram dispostas em placas de vidro, e colocadas em placa de aquecimento. Sendo observadas pelo microscópio sem luz polarizada. Sendo aquecidas de 30 a 250 °C na taxa de 10 °C min⁻¹, a posteriormente resfriada até 30 °C. Durante o processo de aquecimento e resfriamento foi passada luz polarizada foi passada através da amostra, para observação da formação de cristais.

6.4.6 Determinação da massa molar por MALDI-TOF

As amostras foram analisadas em um sistema de ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplado a analisador de massa de tempo de voo (MALDI-TOF/TOF) Autoflex Speed da marca Brüker localizado na centra analítica do Instituto de Química da UFRGS. Todas as amostras foram dissolvidas em THF e foi utilizada a matriz de acetonitrila e ácido 2,5-dihidroxibenzóico (DHB).

6.4.7 Determinação da massa molar por SEC

As análises de SEC foram realizadas no GPCmax VE2001 (*Viscotek*) com detector de índice de refração. A massa molar média (M_n) e a distribuição de massas molares (M_w/M_n) foram determinadas através da comparação com uma curva padrão de

poliestireno. As amostras foram solubilizadas em THF e filtradas em filtro de PVDF com poro de 0.45 μm e analisadas em fluxo de THF de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ a 45 $^{\circ}\text{C}$.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Wang P, Li N, Guo C, Li S. The Effect of Topology on Block Copolymer Nanoparticles: Linear versus Star Block Copolymers in Toluene. *Polymers*. **2022**, *14*, 3691.
2. Nagase K, Okada A, Matsuda J, Ichikawa D, Hattori Y, Kanazawa H. A thermoresponsive cationic block copolymer brush-grafted silica bead interface for temperature-modulated separation of adipose-derived stem cells. *Colloids Surf. B*. **2022**, *220*, 112928.
3. Alaimo D, Beigbeder A, Dubois P, Broze G, Jérôme C, Grignard B. Block, random and palm-tree amphiphilic fluorinated copolymers: Controlled synthesis, surface activity and use as dispersion polymerization stabilizers. *Polym. Chem*. **2014**, *5*, 5273.
4. Ostanin SA, Kalinin A V., Bratsyhin YY, Saprykina NN, Zuev V V. Linear/ladder-like polysiloxane block copolymers with methyl-, trifluoropropyl- and phenyl-siloxane units for surface modification. *Polymers*. **2021**, *13*, 2063.
5. Shi AC. Frustration in block copolymer assemblies. *J. of Phys. Condens*. **2021**, *33*, 253001.
6. Lang C, Kumar M, Hickey RJ. Influence of block sequence on the colloidal self-assembly of poly(norbornene)-: Block -poly(ethylene oxide) amphiphilic block polymers using rapid injection processing. *Polym. Chem*. **2020**, *11*, 375.
7. Rahman MA, Sha Y, Jui MS, Lamm ME, Ma Y, Tang C. Facial Amphiphilicity-Induced Self-Assembly (FAISA) of Amphiphilic Copolymers. *Macromol*. **2019**, *52*, 9526.
8. Jehser M, Likos CN. Aggregation shapes of amphiphilic ring polymers: from spherical to toroidal micelles. *Colloid and Polym. Sci*. **2020**, *298*, 735.
9. Klein T, Gruschwitz F V., Rogers S, Hoepfner S, Nischang I, Brendel JC. The influence of directed hydrogen bonds on the self-assembly of amphiphilic polymers in water. *J. of Colloid and Interface Sci*. **2019**, *557*, 488.
10. Ekapakul N, Irikura K, Ajiro H, Choochottiros C. Star-shaped polycaprolactone/chitosan composite hydrogels: fabrication and characterization. *Polym. Int*. **2020**, *69*, 584.
11. Pazarçeviren E, Erdemli Ö, Keskin D, Tezcaner A. Clinoptilolite/PCL-PEG-PCL composite scaffolds for bone tissue engineering applications. *J. Biomater. Appl*. **2017**, *31*, 1148.
12. Bou-Francis A, Piercey M, Al-Qatami O, Mazzanti G, Khattab R, Ghanem A. Polycaprolactone blends for fracture fixation in low load-bearing applications. *J. Appl. Polym. Sci*. **2020**, *137*, 48940.

13. Park SY, Kim SY, Kim T, Ahn H, Chung I. Syntheses of biodegradable polymer networks based on polycaprolactone and glutamic acid. *Polym. Adv. Technol.* **2019**, *30*, 872.
14. Atset S, Curtin S, Trinh P, Bryant, Stephanie RB. Degradable poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-co-polycaprolactone Hydrogels for Tissue Engineering Scaffolds. *Biomacromolecules.* **2008**, *9*, 3370.
15. Sun X, Liu X, Li C, Wang Y, Liu L, Su F, Li S. Self-assembled micelles prepared from poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) and poly(ϵ -caprolactone/glycolide)-poly(ethylene glycol) block copolymers for sustained drug delivery. *J. Appl. Polym. Sci.* **2018**, *135*, 45732.
16. Dikici BA, Dikici S, Reilly GC, MacNeil S, Claeysens F. A novel bilayer polycaprolactone membrane for guided bone regeneration: Combining electrospinning and emulsion templating. *Mater.* **2019**, *12*, 2643.
17. Carvalho LT, Moraes RM, Alves GM, Lacerda TM, Santos JC, Santos AM, Medeiros SF. Synthesis of amphiphilic pullulan-graft-poly(ϵ -caprolactone) via click chemistry. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *145*, 701.
18. Eatemadi A, Daraee H, Aiyelabegan HT, Negahdari B, Rajeian B, Zarghami N. Synthesis and Characterization of Chrysin-loaded PCL-PEG-PCL nanoparticle and its effect on breast cancer cell line. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *84*, 1915.
19. Lee JH, Youm JS, Ju HT, Kim JC. Influence of N-vinyl-2-pyrrolidone and methacrylic acid on thermal curing process of 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogel. *J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, *137*,1.
20. Dai H, Zhang Y, Ma L, Zhang H, Huang H. Synthesis and response of pineapple peel carboxymethyl cellulose-g-poly (acrylic acid-co-acrylamide)/graphene oxide hydrogels. *Carbohydr. Polym.* **2019**, *215*, 366.
21. Wichterle O, Lím D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature.* **1960**, *185*, 63.
22. Nunvářová K, Charvátová B, Šlouf M, Hermanová S, Merna J. Synthesis of amphiphilic copolymers based on dendritic polyethylene grafted by polyhydroxyethylmethacrylate and polyhydroxypropylmethacrylate and their use for construction of nanoparticles. *Eur. Polym. J.* **2019**, *115*, 193.
23. Cerda-Sumbarda YD, Zapata-Gonzalez I, Licea-Claverie A, Zizumbo-Lopez A, F. Ramos-de Valle L, Espinoza-Martínez A. Poly(hexylacrylate)Core-poly(ethyleneglycol methacrylate)Shell nanogels as fillers for poly(2-hydroxyethyl methacrylate) nanocomposite hydrogels. *Polym. Eng. Sci.* **2019**;59:170.
24. Siddiqa AJ, Shrivastava NK, Ali Mohsin ME, Abidi MH, Shaikh TA, El-Meligy MA. Preparation of letrozole dispersed pHEMA/AAm-g-LDPE drug release system: In-vitro release kinetics for the treatment of endometriosis. *Colloids Surf. B.* **2019**, *179*, 445.

25. Dagys L, Klimkevičius V, Klimavicius V, Aidas K, Makuška R, Balevicius V. CP MAS kinetics in soft matter: Spin diffusion, local disorder and thermal equilibration in poly(2-hydroxyethyl methacrylate). *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2020**, *105*, 101641.
26. McMurry J. Química Orgânica. Cengage CTP. Matos RM, editor. **2011**.
27. Qurat-ul-Ain, Zia KM, Zia F, Ali M, Rehman S, Zuber M. Lipid functionalized biopolymers: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *93*, 1057.
28. Yang M, Ma F, Guan M. Role of steroid hormones in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites.* **2021**, *11*, 320.
29. Coniglio S, Shumskaya M, Vassiliou E. Unsaturated Fatty Acids and Their Immunomodulatory Properties. *Biology.* **2023**, *12*, 279.
30. Hennessy AA, Ross PR, Fitzgerald GF, Stanton C. Sources and Bioactive Properties of Conjugated Dietary Fatty Acids. *Lipids.* **2016**, *51*, 377.
31. Aryal KP, Ekanayaka TK, Gilbert S, Dowben PA, Jeong HK. Fluorescent detection of cholesterol using p-Sulfonatocalix[4]arene functionalized carbon nanotubes and thermally reduced graphite oxide composites. *Chem. Phys. Lett.* **2020**, *738*, 136856.
32. Alagappan M, Immanuel S, Sivasubramanian R, Kandaswamy A. Development of cholesterol biosensor using Au nanoparticles decorated f-MWCNT covered with polypyrrole network. *Arab. J. Chem.* **2020**, *13*, 2001.
33. Scholtysek P, Shah SWH, Müller SS, Schöps R, Frey H, Blume A, Kressler J. Unusual triskelion patterns and dye-labelled GUVs: consequences of the interaction of cholesterol-containing linear-hyperbranched block copolymers with phospholipids. *Soft Matter.* **2015**, *11*, 6106.
34. Xu Y, Zi Y, Lei J, Mo X, Shao Z, Wu Y, Tian Y, Li D, Mu C. pH-Responsive nanoparticles based on cholesterol/imidazole modified oxidized-starch for targeted anticancer drug delivery. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *233*, 115858.
35. Ilkar S, Doganci E, Uyanik C, Yilmaz F. Heterobifunctional poly (ϵ - caprolactone): Synthesis of α -cholesterol- ω -pyrene PCL via combination of ring-opening polymerization and “ click ” chemistry. *React. Funct.* **2016**, *99*, 49.
36. Farooq A, Shafaghat H, Jae J, Jung SC, Park YK. Enhanced stability of bio-oil and diesel fuel emulsion using Span 80 and Tween 60 emulsifiers. *J. Environ. Manage.* **2019**, *231*, 694.
37. Taokaew S, Ofuchi M, Kobayashi T. Size distribution and characteristics of chitin microgels prepared via emulsified reverse-micelles. *Mater.* **2019**, *12*, 1160.
38. Hong IK, Kim SI, Lee SB. Effects of HLB value on oil-in-water emulsions: Droplet size, rheological behavior, zeta-potential, and creaming index. *J. Ind. Eng. Chem.* **2018**, *67*, 123.

39. Omokawa Y, Miyazaki T, Walde P, Akiyama K, Sugahara T, Masuda S, Inada A, Ohnishi Y, Saeki T, Kato K. In vitro and in vivo anti-tumor effects of novel Span 80 vesicles containing immobilized Eucheuma serra agglutinin. *Int. J. Pharm.* **2010**, 389, 157.
40. Kato K, Walde P, Koine N, Imai Y, Akiyama K, Sugahara T. Molecular composition of nonionic vesicles prepared from span 80 or span 85 by a two-step emulsification method. *J. Dispers. Sci. Technol.* **2006**, 27, 1217.
41. Maghraby GMM El, Williams AC, Barry BW. Oestradiol skin delivery from ultradeformable liposomes : refinement of surfactant concentration. *Int J. Pharm.* **2000**, 196, 63.
42. Kopanichuk I V., Vedenchuk EA, Koneva AS, Vanin AA. Structural properties of span 80/tween 80 reverse micelles by molecular dynamics simulations. *J. Phys. Chem. B.* **2018**, 122, 8047.
43. Nuyken O, Pask SD. Ring-opening polymerization-An introductory review. *Polymers.* **2013**, 5, 361.
44. Albertsson AC, Varma IK. Recent developments in ring opening polymerization of lactones for biomedical applications. *Biomacromolecules.* **2003**, 4, 1466.
45. Lecomte P, Jérôme C. Recent Developments in Ring-Opening Polymerization of Lactones. *Adv. Polym. Sci.* **2012**, 245, 173.
46. Matyjaszewski K. The Matyjaszewski Polymer Group. <https://www.cmu.edu/maty/chem/fundamentals-atrp/atrp.html>
47. He W, Jiang H, Zhang L, Cheng Z, Zhu X. Atom transfer radical polymerization of hydrophilic monomers and its applications. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 2919.
48. Gaynor SG, Matyjaszewski K. Functionalized polymers by atom transfer radical polymerization. *ACS Symp. Ser.* **2000**, 768, 347.
49. Carrey FA, Sundberg RJ. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms.* 5th ed. New York; **2007**.
50. Xu JP, Ji J, Chen WD, Shen JC. Novel biomimetic surfactant: Synthesis and micellar characteristics. *Macromol. Biosci.* **2005**, 5, 164.
51. Gao M, Yang Y, Bergfel A, Huang L, Zheng L, Bowden TM. Self-assembly of cholesterol end-capped polymer micelles for controlled drug delivery. *J. Nanobiotechnology.* **2020**, 18, 1.
52. Ilkar Erdagi S, Doganci E, Uyanik C, Yilmaz F. Heterobifunctional poly(ϵ -caprolactone): Synthesis of α -cholesterol- ω -pyrene PCL via combination of ring-opening polymerization and “click” chemistry. *React. Funct.* **2016**, 99, 49.

53. Thauvin C, Schwarz B, Delie F, Allémann E. Functionalized PLA polymers to control loading and/or release properties of drug-loaded nanoparticles. *Int. J. Pharm.* **2018**, *548*, 771.
54. Lee H II, Jakubowski W, Matyjaszewski K, Yu S, Sheiko SS. Cylindrical core - Shell brushes prepared by a combination of ROP and ATRP. *Macromol.* **2006**, *39*, 4983.
55. Atzet S, Curtin S, Trinh P, Bryant S, Ratner B. Degradable poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-co-polycaprolactone hydrogels for tissue engineering scaffolds. *Biomacromolecules.* **2008**, *9*, 3370.
56. Li C, Wang B, Liu Y, Cao J, Feng T, Chen Y, Luo X. Synthesis and evaluation of star-shaped poly(ϵ -caprolactone)-poly (2-hydroxyethyl methacrylate) as potential anticancer drug delivery carriers. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2013**, *24*, 741.
57. Mosnáčková K, Mrlík M, Mičušík M, Kleinová A, Sasinková V, Popelka A, Opálková Šišková A, Kasák P, Dworak CL, Mosnáček J. Light-Responsive Hybrids Based on Carbon Nanotubes with Covalently Attached PHEMA- g-PCL Brushes. *Macromol.* **2021**, *54*, 2412.
58. Krys P, Matyjaszewski K. Kinetics of Atom Transfer Radical Polymerization. *Eur. Polym. J.* **2017**, *89*, 482.
59. Liu T, Zhang W, Wang J, Zhang Y, Wang H, Sun F, Cai L. Improved dimensional stability and mold resistance of bamboo via in situ growth of poly(hydroxyethyl methacrylate-N-isopropyl acrylamide). *Polymers.* **2020**, *12*, 1584.
60. Aouak T, Saeed WS, Al-Hafi NM, Al-Odayni AB, Alghamdi AA, Bedja I. Poly (2-hydroxyethylmethacrylate -co-methylmethacrylate)/lignocaine contact lens preparation, characterization, and in vitro release dynamic. *Polymers.* **2019**, *11*, 917.
61. Dai Y, Zhong J, Li J, Liu X, Wang Y, Qin X. Interaction mechanism of cholesterol/ β -cyclodextrin complexation by combined experimental and computational approaches. *Food Hydrocoll.* **2022**, *130*, 107725.
62. Camilo APR, de Almeida P, Petzhold CL, Felisberti MI. Thermal degradation of poly(alkyl methacrylate) synthesized via ATRP using 2,2,2-tribromoethanol as initiator. *Polym. Deg. Stab.* **2018**, *158*, 1.
63. Kishore RSK, Pappenberger A, Dauphin IB, Ross A, Buergi B, Staempfli A, Mahler HC. Degradation of polysorbates 20 and 80: Studies on thermal autoxidation and hydrolysis. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100*, 721.
64. Borman CD, Jackson AT, Bunn A, Cutter AL, Irvine DJ. Evidence for the low thermal stability of poly(methyl methacrylate) polymer produced by atom transfer radical polymerisation. *Polym. Comm.* **2000**, *41*, 6015.

65. Matyjaszewski K, Nakagawa Y, Jasieczek CB. Polymerization of n-Butyl Acrylate by Atom Transfer Radical Polymerization. Remarkable Effect of Ethylene Carbonate and Other Solvents. *Macromol.* **1998**, *31*, 1535.
66. Velázquez A, Grande D, Elizalde LE. Evaluation of halogen chain-end functionality in 2-bromo-2-methylpropanoate esters of poly(oxyalkylene) polymers by MALDI-TOF spectroscopy. *Polym. Bull.* **2021**, *78*, 5641.
67. Moreno A, Jezorek RL, Liu T, Galià M, Lligadas G, Percec V. Macromonomers, telechelics and more complex architectures of PMA by a combination of biphasic SET-LRP and biphasic esterification. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 1885.
68. França DC, Morais DD, Bezerra EB, Araújo EM, Ramos Wellen RM. Photodegradation mechanisms on poly(ϵ -caprolactone) (PCL). *Mater. Res.* **2018**, *21*, 1.
69. Jacoby CG, Sbardelotto JH, Daitx T da S, Dalberto BT, Mauler RS, Schneider PH. Poly(ϵ -caprolactones) Initiated by Chiral Compounds: A New Protocol to Support Organocatalysts. *Catalysts.* **2023**, *13*, 164.
70. Herrera-Kao WA, Loria-Bastarrachea MI, Pérez-Padilla Y, Cauich-Rodríguez J V., Vázquez-Torres H, Cervantes-Uc JM. Thermal degradation of poly(caprolactone), poly(lactic acid), and poly(hydroxybutyrate) studied by TGA/FTIR and other analytical techniques. *Polym. Bull.* **2018**, *75*, 4191.
71. Demirel E, Yuksel Durmaz Y. PEGylated reduced graphene oxide as nanoplatform for targeted gene and drug delivery. *Eur. Polym. J.* **2023**, *186*, 111841.
72. Pohanka M. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body. *Bratisl. Med. J.* **2019**, *120*, 397.
73. Bontempo D, Li RC, Ly T, Brubaker CE, Maynard HD. One-step synthesis of low polydispersity, biotinylated poly(N-isopropylacrylamide) by ATRP. *Chem. Comm.* **2005**, *37*, 4702.
74. Radin N, Gramza AL. Standard of Purity for Cholesterol. *Clin. Chem.* **1963**, *9*, 121.

8. APÊNDICES

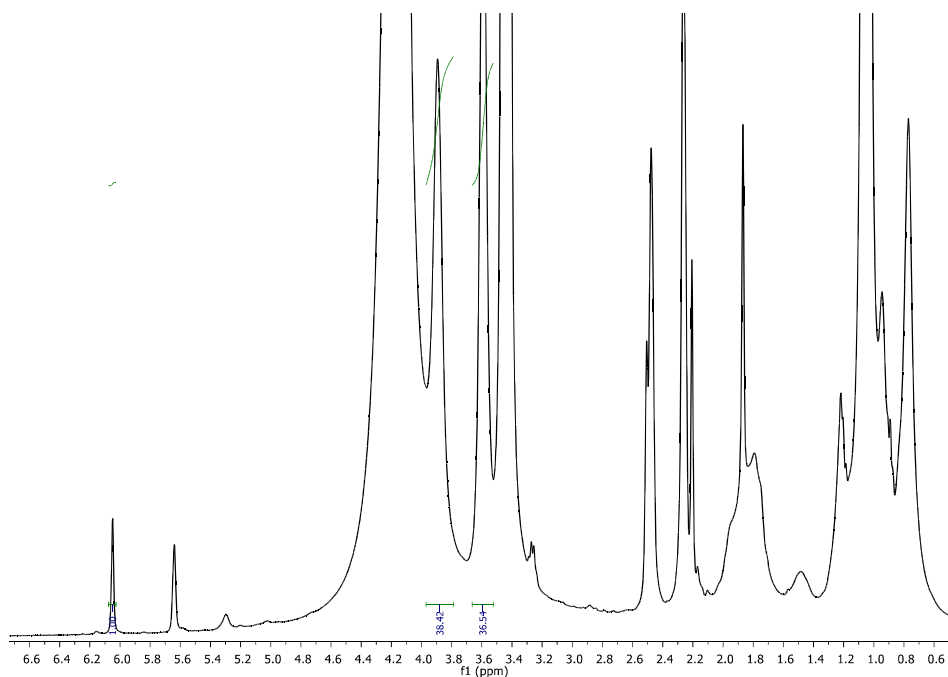


Figura 63 - Análise de RMN ^1H da alíquota retirada da reação de polimerização do polímero Span-PHEMA₅ em 4 horas de reação, com os sinais utilizados para os cálculos integrados.

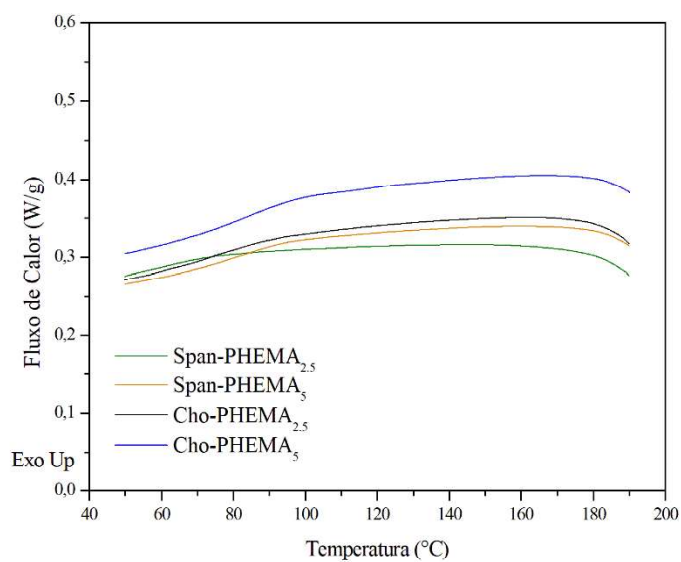


Figura 64 - Análise de DSC das amostras do homopolímero PHEMA, primeiro resfriamento. ($10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$)

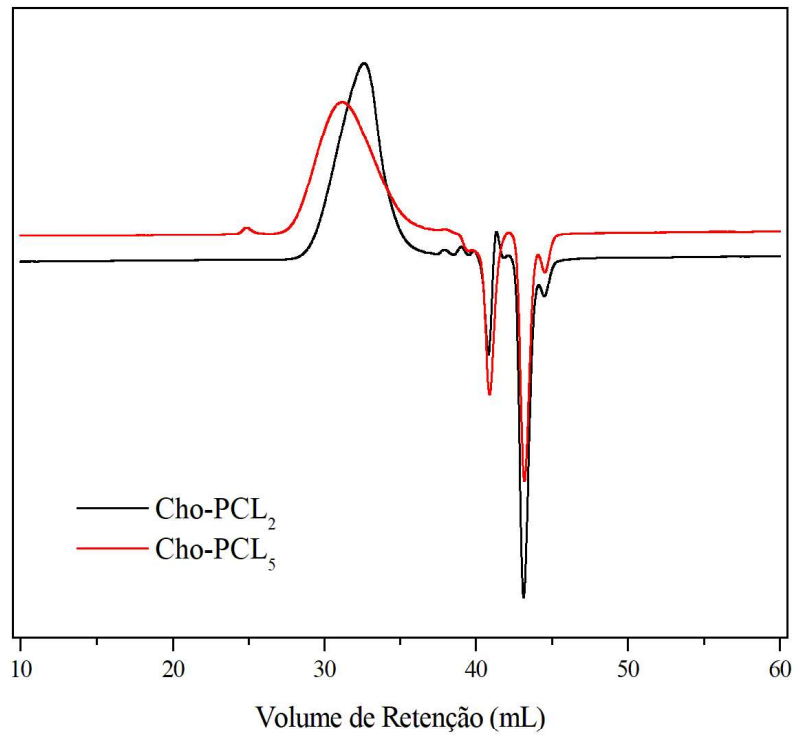


Figura 65 - Análise de SEC dos polímeros Cho-PCL.

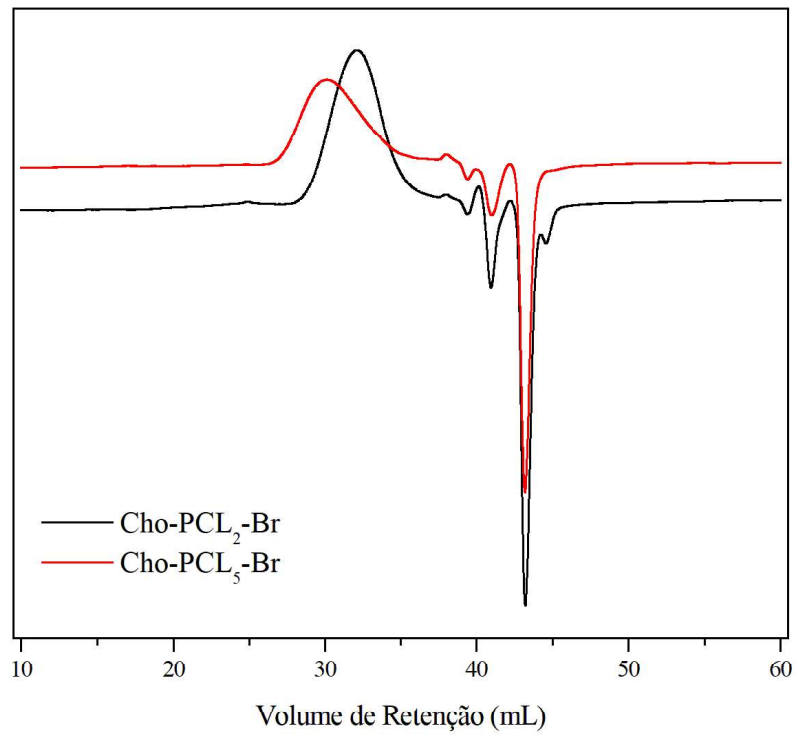


Figura 66 - Análise de SEC dos macroiniciadores Cho-PCL-Br.

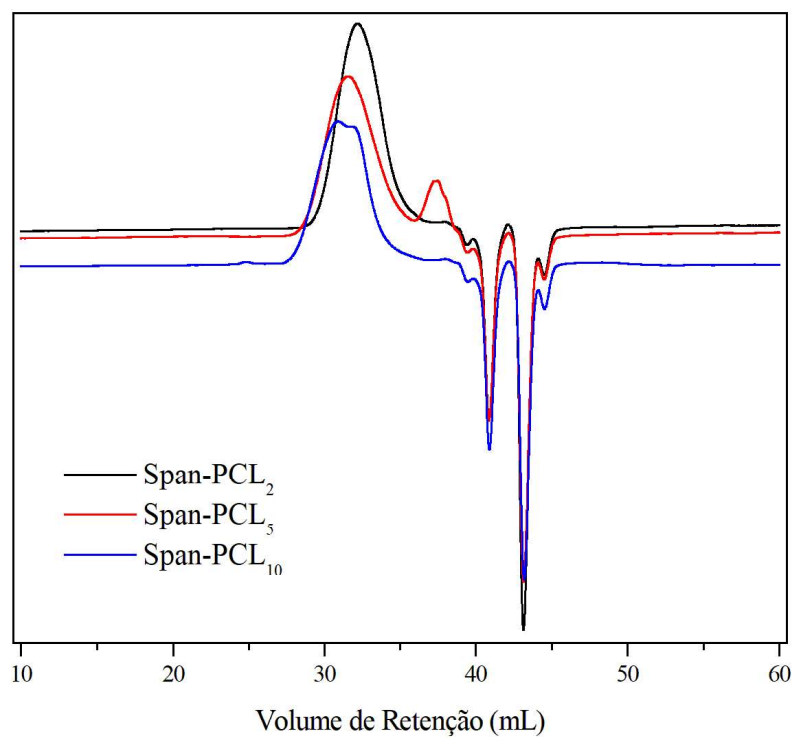


Figura 67 - Análise de SEC dos polímeros Span-PCL.

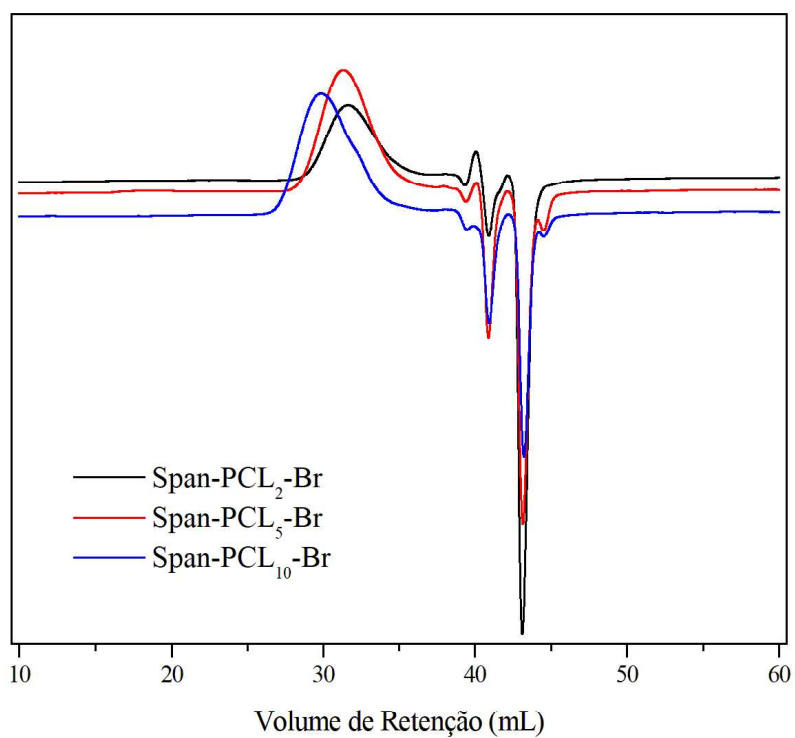


Figura 68 - Análise de SEC dos macroiniciadores Span-PCL-Br.

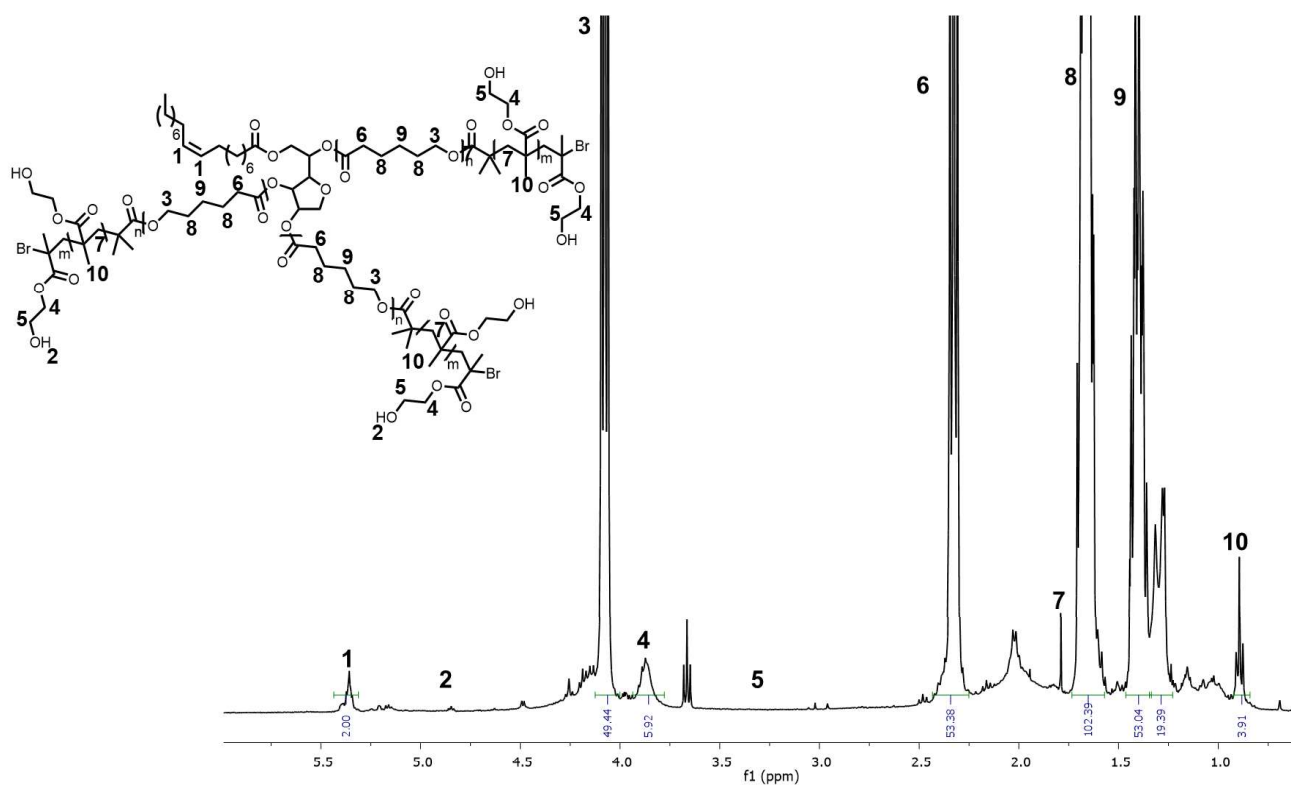


Figura 69 - Espectro de RMN ¹H do polímero Span-PCL₅-b-PHEMA_{2.5}, com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO)

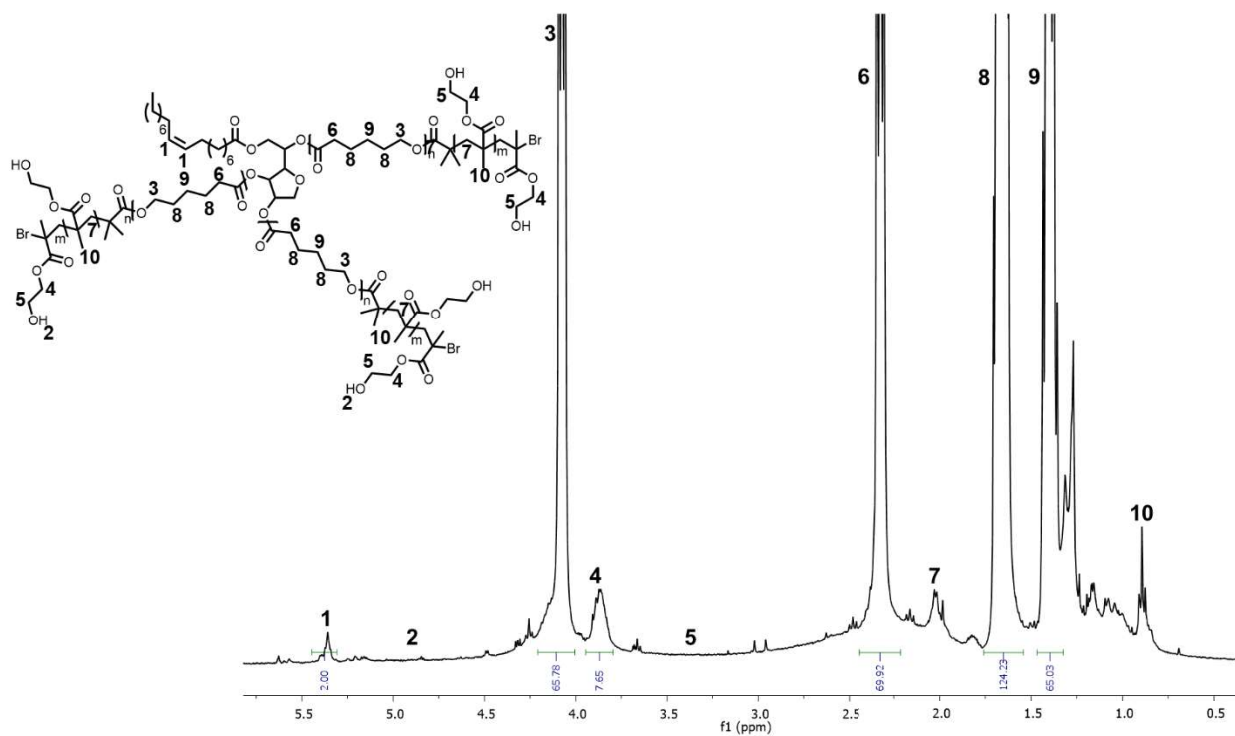


Figura 70 - Espectro de RMN ¹H do polímero Span-PCL₁₀-b-PHEMA_{2.5}, com os sinais atribuídos e integrados. (400 MHz, DMSO)

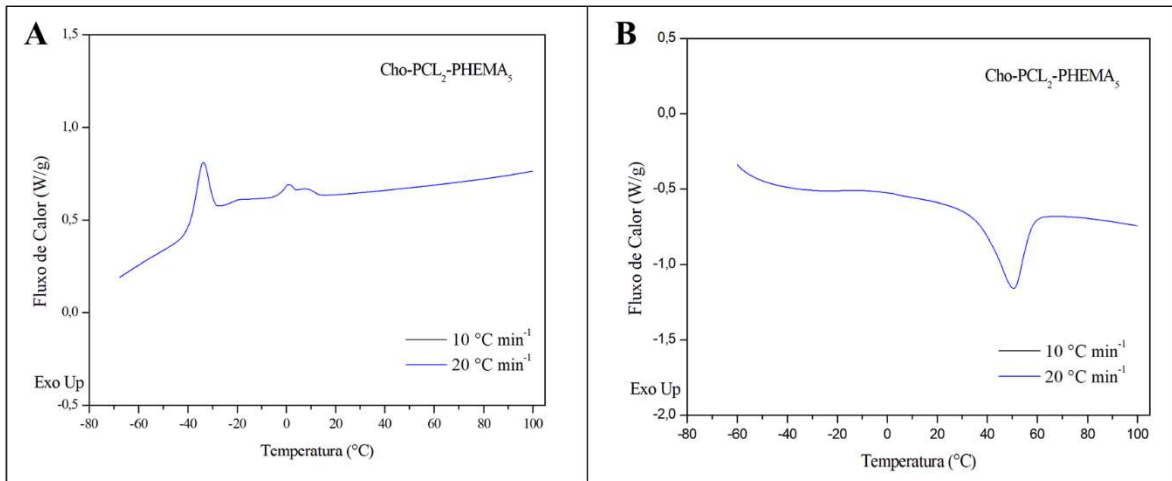


Figura 71 - Análise de DSC do copolímero Cho-PCL-PHEMA, até -80 °C, nas taxas 10 e 20 °Cmin⁻¹, A) primeiro resfriamento e B) segundo aquecimento.

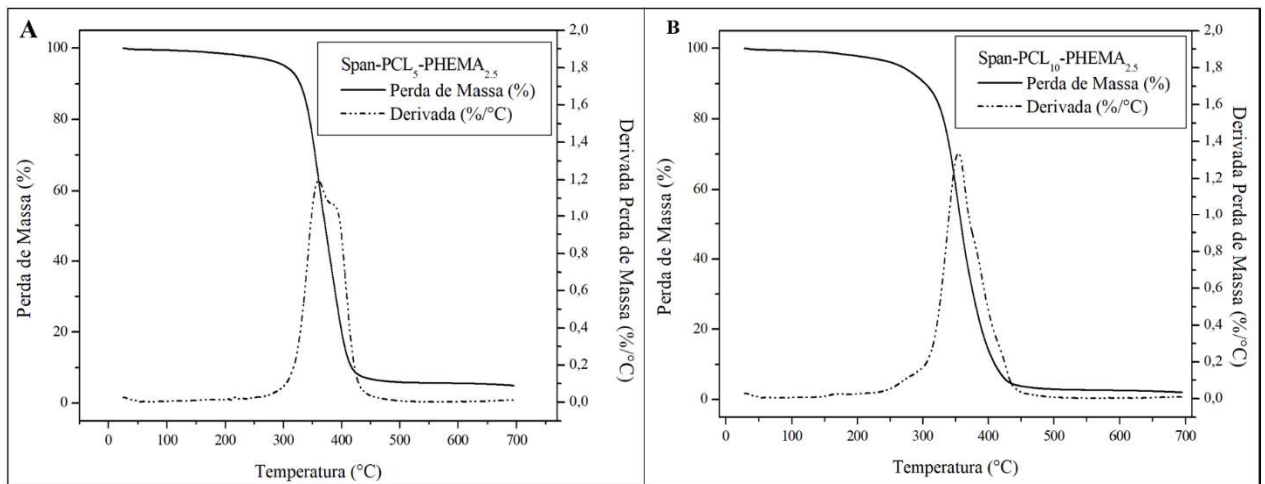


Figura 72 - Análise de TGA dos polímeros Span-PCL₅-PHEMA_{2.5} e Span-PCL₁₀-PHEMA_{2.5}.