

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA Departamento de Físico-Química

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE TERPOLÍMEROS ANFIFÍLICOS CONSTITUÍDOS DE POLI(ETILENO GLICOL), L-LACTÍDEO E GLICOLÍDEO

Dissertação de Mestrado

Rafael Bergamo Trinca

Orientadora: Profa Dra. Maria Isabel Felisberti

Campinas – SP

Fevereiro de 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

T736s	Trinca, Rafael Bergamo. Síntese e caracterização de terpolímeros anfifílicos constituídos de poli(etileno glicol), I-lactídeo e glicolídeo / Rafael Bergamo Trinca Campinas, SP: [s.n], 2011.
	Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti.
	Mestrado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
	 Copolímero. 2. Polimerização por abertura de anel. Anfifílico. 4. Terpolímero. I. Felisberti, Maria Isabel. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis and characterization of amphiphilic terpolymers constituted of poly(ethylene glycol), I-lactide and glycolide

Palavras-chaves em inglês: Copolymer, Ring-opening polymerization, Amphiphilic, Terpolymer

Área de concentração: Físico-Química

Titulação: Mestre em Química na área de Físico-Química

Banca examinadora: Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti (orientadora), Profa. Dra. Wang Shu Hui (POLI-USP), Prof. Dr. Celso Aparecido Bertran (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 18/02/2011

Naquele tempo, disse Jesus às multidões:

- ³ Bem-aventurados os que têm um coração de pobre, porque deles é o Reino dos céus!
- ⁴ Bem-aventurados os que choram, porque serão consolados!
- ⁵ Bem-aventurados os mansos, porque possuirão a terra!
- ⁶ Bem-aventurados os que têm fome e sede de justiça, porque serão saciados!
- ⁷ Bem-aventurados os misericordiosos, porque alcançarão misericórdia!
- ⁸ Bem-aventurados os puros de coração, porque verão Deus!
- ⁹ Bem-aventurados os pacíficos, porque serão chamados filhos de Deus!
- ¹⁰ Bem-aventurados os que são perseguidos por causa da justiça, porque deles é o Reino dos céus!
- ¹¹ Bem-aventurados sereis quando vos caluniarem, quando vos perseguirem e disserem falsamente todo o mal contra vós por causa de mim.
- ¹² Alegrai-vos e exultai, porque será grande a vossa recompensa nos céus, pois assim perseguiram os profetas que vieram antes de vós.
- ¹³ Vós sois o sal da terra. Se o sal perde o sabor, com que lhe será restituído o sabor? Para nada mais serve senão para ser lançado fora e calcado pelos homens.
- ¹⁴ Vós sois a luz do mundo. Não se pode esconder uma cidade situada sobre uma montanha
- ¹⁵ nem se acende uma luz para colocá-la debaixo do alqueire, mas sim para colocála sobre o candeeiro, a fim de que brilhe a todos os que estão em casa.
- ¹⁶ Assim, brilhe vossa luz diante dos homens, para que vejam as vossas boas obras e glorifiquem vosso Pai que está nos céus.

Palavra do Senhor (Mateus 5, 1-16)

Agradeço a meus pais, Sérgio e Josiane, que me trouxeram a este mundo que dia a dia tento desbravar... Sem o apoio de vocês, eu não chegaria aqui.

> "Ensina a criança o caminho que ela deve seguir; mesmo quando envelhecer, dele não se há de afastar." Provérbios 22:6

> > Eu amo vocês, obrigado por tudo!

Agradeço a minha noiva, futura esposa e eterna namorada, Ana Paula de quem sempre tive muito amor, carinho e companheirismo...

"Neste mundo nada nos torna necessários, a não ser o amor" Johann Wolfgang von Goethe

Eu amo você...

Agradecimentos

"Somente aqueles que alcançarem o topo da montanha conseguirão olhar em todas as direções"

Eis que chego ao topo de outra montanha, mas seria hipócrita se dissesse que aqui cheguei sozinho. Muitas pessoas estavam presentes nesse caminho, e sua importância não pode ser esquecida ou mascarada. Ah, já aviso a todos: tenho outras montanhas a escalar, maiores ainda, quem vai comigo?

- Deixo um agradecimento especial a Bel. Mais do que pela orientação, agradeço pela dedicação, pela confiança, pelos "puxões de orelha" e pelo convívio e conversas aleatórias durante meu mestrado. Sei o quanto trabalhou para que eu chegasse aqui.
- Ao Professor André Formiga e às Professoras Inês Valeria e Maria do Carmo, pelas dicas e conselhos.
- Ao Prof. Celso Aparecido Bertran e à Profa. Wang Shu Hui, por aceitarem o convite para participar da avaliação deste trabalho e pelas contribuições prestadas.
- A meu irmão Marcelo, que apesar de não gostar de química, sempre me apoiou!
- A meus padrinhos, Jefferson e Angélica, pela confiança e apoio.
- A meus avos, Cida e Mário, Cláudia e Antônio, vocês sempre tiveram um pedaço de meu coração. Obrigado por tudo!
- A meus pais, por todo amor e dedicação ao longo dos anos.
- A toda minha família, que sempre esteve presente.

- Aos colegas do GPPol, por todos os dias que compartilhamos nestes 2 anos: Ana Paula, Caio, Lucas, Cintia, Daniel, Eduardo, Evandro, Geovanna, Heitor, Helton, Jonathan, Juliana, Larissa, Márcia F, Márcia T, Miguel, Patrícia, Rafael P, Raphael, Rose, Sebastián, Sérgio, Valdir.
- Aos amigos de longa data: Bruna, Kioshi, Leandro, Marcos, Nathália, Patrícia, Rodrigo, Tiago.
- A meu grande amigo Heitor, pois provamos que mesmo um sistema com grande aumento de entropia pode levar a um resultado ordenado. Que o digam os relatórios da graduação e as 'gambiarras' de laboratório...
- Ao pessoal da CPG, pelo trabalho sempre impecável que garante o alto nível de nossa pós-graduação.
- A Daniel Razzo, pelas conversas, aulas e momentos de descontração.
- Aos técnicos Ricardo, Fabiana, Diva e Raquel pelas contribuições ao projeto.
- A FAPESP, pelo apoio a este projeto.
- Ao Instituto de Química e a UNICAMP, pela oportunidade e pela formação.

E a todos que fizeram e fazem parte desta jornada, aos quais tenha me esquecido de agradecer como merecem.

CURRICULUM VITAE

05/03/1987, brasileiro de Indaiatuba - SP.

1. FORMAÇÃO ACADÊMICA

1.1. Mestrado em química

Instituto de Química – UNICAMP, 03/2009 a 02/2011 Síntese e caracterização de terpolímeros anfifílicos constituídos de poli(etileno glicol), I-lactídeo e glicolídeo, FAPESP: 2008/07157-4, Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti, Departamento de Físico-Química. <u>Programa de Estagio Docente</u> 03/2010 – 07/2010, QF-732 – Físico-Química Experimental II, disciplina

oferecida aos alunos da graduação do Instituto de Química da UNICAMP.

1.2. Bacharel em Química

Instituto de Química - UNICAMP, 03/2005 - 12/2008

Iniciação científica - 04/2007 a 03/2008

Desenvolvimento e aplicação de microcalorimetro isotérmico diferencial de condução de calor de cela de batelada na determinação da variação da entalpia de excesso em misturas binárias de líquidos (água +... FAPESP: 2007/50265-0 Prof. Dr. Pedro Luiz Onófrio Volpe, Departamento de Físico-Química.

Programa de Auxilio a docência

08/2008 – 12/2008, QG-100 – Química Geral Experimental, disciplina oferecida a alunos da graduação da UNICAMP

2. EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

Participação no Movimento Empresa Júnior (MEJ)

2007: Diretor de Projetos (Allquímica Consultoria Jr)

2006: Assessor de Projetos (Allquímica Consultoria Jr.)

3. PRODUÇÃO CIENTÍFICA

3.1. Artigos

Construção de um Calorímetro Isotérmico Diferencial de Alta Sensibilidade e Baixo Custo.

Rafael Bergamo Trinca, Carlos Eduardo Perles, Pedro Luiz Onófrio Volpe Química Nova (Impresso)., v.32, p.1651 - 1654, 2009

Síntese e Estudo de Ortossilicatos de Zinco Luminescentes com Aplicação da Técnica Sol-Gel.

Yoshitaka Gushikem, Rafael Bergamo Trinca, Heitor Fernando Nunes de Oliveira Química Nova (Impresso)., v.32, p.1346 - 1349, 2009

3.2. Resumo de trabalho científico apresentado em congressos

Ring-opening Polymerization of the amphiphilic copolymer PLLA-b-PEG-b-PLLA

Rafael Bergamo Trinca, Maria Isabel Felisberti

XII International Macromolecular Colloquium & 7th International Symposium on natural polymers and composites, 7-10/09/2010, Gramado - RS Brasil.

Copolímeros anfifílicos baseados em PEG e PLLA

Rafael Bergamo Trinca, Maria Isabel Felisberti

33ª Reunião Anual da Sociedade brasileira de Química, 28-31/05/2010, Águas de Lindoia.

Desenvolvimento de um microcalorímetro isotérmico diferencial de condução de calor de cela de batelada e determinação da variação da Entalpia de Excesso em misturas binárias de líquidos

Rafael Bergamo Trinca, Carlos Eduardo Perles, Pedro Luiz Onófrio Volpe XVI Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP, 2008, Campinas.

Desenvolvimento de um microcalorímetro isotérmico diferencial de condução de calor de cela de batelada e determinação da variação da Entalpia de Excesso em misturas binárias de líquidos

Rafael Bergamo Trinca, Carlos Eduardo Perles, Pedro Luiz Onófrio Volpe

60^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 13-18/07/2008, Campinas.

3.3. Prêmios e Títulos

Prêmio Iniciação à Inovação da Unicamp 2008, INOVA / Unicamp

Rafael Bergamo Trinca, Carlos Eduardo Perles, Pedro Luiz Onófrio Volpe Desenvolvimento de um microcalorímetro isotérmico diferencial de condução de calor de cela de batelada e determinação da variação da Entalpia de Excesso em misturas binárias de líquidos

3.4. Organização de Evento

Lívia Paulia Dias Ribeiro, Rafael Bergamo Trinca, Heitor Fernando Nunes de Oliveira, Aline Guadalupe Coelho, Marcus Vinícius Cangussu Cardoso, Leandra de Cássia Bernusso, Milena Pinelli.

IV Fórum de Pós-Graduação em Química, 21 e 22/10/2010. Instituto de Química da UNICAMP – Campinas.

xi

RESUMO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE TERPOLÍMEROS ANFIFÍLICOS DO TIPO BLOCO CONSTITUÍDOS DE POLI(ETILENO GLICOL), L-LACTÍDEO E GLICOLÍDEO

Neste trabalho foram sintetizados copolímeros bi (triblocos) e tricomponentes (penta blocos) constituídos de poli(etileno glicol) (PEG), I-lactídeo (3,6-Dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona - LLA) e glicolídeo (1,4-dioxano-2,5-diona - GL). A síntese foi realizada pelo método de polimerização por abertura de anel (Ring-Opening Polymerization – ROP) utilizando o 2-etilhexanoato de estanho e o PEG, como catalisador e iniciador, respectivamente.

No que diz respeito às contribuições do projeto, foram estabelecidas as condições reacionais para a polimerização por abertura de anel em solução de tolueno, método até então não descrito na literatura. Além disso, o estudo de ação catalítica realizado mostrou que o provável mecanismo de ação do catalisador 2-etilhexanoato de estanho envolve etapas de coordenação/inserção, sendo que eventos de transferência de cadeia são minimizados. Dessa forma, apenas os grupos iniciadores previamente coordenados ao catalisador irão participar da reação, sendo necessário o uso de razões estequiométricas entre catalisador e iniciador para se garantir a manutenção das proporções entre monômeros e iniciadores utilizadas no meio reacional. O emprego das condições catalíticas estabelecidas garante elevada conversão dos monômeros e elevado rendimento reacional. Os copolímeros sintetizados foram caracterizados por técnicas de DSC, TGA, RMN, GPC e ensaios de degradação hidrolítica e intumescimento. A cristalização dos diferentes blocos dos copolímeros foi parcial ou totalmente suprimida por razões conformacionais e de impedimento estéreo, sendo dependente da composição, arquitetura e massa molar. Copolímeros ricos em PEG são hidrossolúveis e os demais são passiveis de intumescimento em água, demonstrando o caráter anfifílico. A degradação hidrolítica ocorre preferencialmente pela cisão de ligações unindo blocos hidrofóbicos e hidrofílicos.

xii

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AMPHIPHILIC TERPOLYMERS CONSTITUTED OF POLY(ETHYLENE GLYCOL), L-LACTIDE AND GLYCOLIDE.

Copolymers and terpolymers based on poly(ethylene glycol) (PEG), I-lactide (3,6dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione - LLA) and glycolide (1,4-dioxane-2,5-dione - GL) were synthesized, producing a series of triblock and pentablock polymers with different architecture and composition. The synthesis was performed by the Ring-Opening Polymerization (ROP) method, using tin(II) 2-ethylhexanoate and PEG as catalyst and initiator, respectively.

Regarding to the project contributions, the reaction conditions for Ring-Opening Polymerization in toluene solution were established, method so far not described in the literature. Moreover, the study of catalytic action showed that the probable action mechanism of the catalyst tin(II) 2-ethylhexanoate involves steps of coordination-insertion, and that chain transfer events are minimized. Thus, only the initiators previously coordinated to the catalyst will participate in the reaction, being necessary the use of stoichiometric ratios between catalyst and initiator to ensure the high reaction yield and a conversion of lactones to copolymers. The copolymers were characterized by DSC, TGA, NMR and GPC techniques and by swelling and hydrolytic degradation tests. The crystallization of different blocks of the copolymers were partially or totally suppressed for conformational and steric hindrance reasons, being dependent on the composition, architecture and molecular mass. PEG-rich copolymers are water soluble and others are capable of swelling in water, showing the amphiphilic character of the copolymers. The hydrolytic degradation occurs preferentially by scission of ester bonds linking hydrophobic and hydrophilic blocks.

xiii

Siglas e abreviaturas

Condição A – condição catalítica onde se utiliza elevada quantidade de catalisador	M _z – massa molar média em z (x=2)*
Condição B – condição catalítica onde se utiliza reduzida quantidade de catalisador	n _x – número de mols da espécie x
$\Delta \mathbf{G}$ – energia livre de formação	PEG – poli(etileno glicol)
ΔH_m – entalpia de fusão	PEG-(LLA-r-GL) – terpolímero de bloco aleatório
DRX – Difração de Raios X	PEO – poli(óxido de etileno)
DSC – Calorimetria diferencial de varredura	PET – poli(tereftalato de etileno)
$\mathbf{E}_{\mathbf{D}}$ – energia livre difusional	PGL – poli(glicolídeo)
EG – etileno glicol	PLLA – poli(l-lactídeo)
EGL – terpolímero pentabloco (PLLA-b-PGL-b- PEG-b-PGL-b-PLLA)	RMN – Ressonância Magnética Nuclear
ELG – terpolímero pentabloco (-PGL-b-PLLA-b- PEG-b-PLLA-b-PGL)	ROP – Ring-Opening polymerization (Polimerização por abertura de anel)
GL - glicolídeo	$Sn(Oct)_2 - 2$ -etilhexanoato de estanho (II)
GPC – Cromatografia de Permeação em GEL	T_c – temperatura de cristalização
IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry	T_{c,max} – temperatura de cristalização medida no máximo do pico de cristalização (DSC)
LLA – l-lactídeo	TGA – Análise Termogravimétrica
LP-8A - copolímero PEG-PLLA obtido pela Condição A	THF – tetrahidrofurano
LP-8B - copolímero PEG-PLLA obtido pela Condição B	T_{m,ini} – temperatura de fusão medida no inicio do pico de fusão (DSC)
M _n – massa molar média numérica (x=0)*	T_{m,min} – temperatura de fusão medida no mínimo do pico de fusão (DSC)
M _w – massa molar média mássica (x=1)*	T _{max} – temperatura de máxima taxa de degradação (TGA)
$M_w / M_n - polidispersidade$	x _n – fração molar da espécie n;
m _x – massa da espécie x	

* $M_x = \frac{\sum_i N_i M_i^{(x+1)}}{\sum_i N_i M_i^x}$

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 4.1 – Valores de massa molar e polidispersidade para os precursoresempregados e homopolímeros sintetizados.21
Tabela 4.2 – Atribuição dos sinais dos espectros de RMN ¹ H dos precursores
Tabela 4.3 – Temperatura e entalpia de fusão referentes ao segundo aquecimentopara os homopolímeros PEG, PLLA e PGL.24
Tabela 4.4 – Temperatura de máximo de degradação para os homopolímeros 27
Tabela 4.5 - Condições utilizadas na síntese do copolímero PLLA-b-PEG-b-PLLA emsolução de tolueno29
Tabela 4.6- Condições utilizadas na síntese dos homopolímeros de PLLA. 30
Tabela 4.7- Blendas PEG-PLLA: precursores e composição
Tabela 4.8 – Razões molares e mássicas entre PEG e PLLA nas blendas e copolímeros antes e após a polimerização.3232
Tabela 4.9 – Temperatura e entalpia de fusão referentes ao segundo aquecimentodos copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA e blendas PEG/PLLA
Tabela 4.10- Valores de massa molar e polidispersidade para os copolímeros 39
Tabela 4.11-Razões molares e mássicas de PEG e PLLA no copolímeros obtidos antes e após a polimerização
Tabela 4.12 – Valores de massa molar e polidispersidade para os copolímeros 47
Tabela 4.13 - Temperatura de cristalização ($T_{c,max}$), temperatura de fusão ($T_{m,min}$) e entalpia de fusão (ΔH_m) obtidos para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B 49
Tabela 4.14 – Temperatura correspondente à taxa máxima de degradação para oscopolímeros das séries LP-8A e LP-8B, obtidos no estudo de ação catalítica
Tabela 4.15 – Proporções e condições empregadas na síntese dos terpolímerosbaseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo
Tabela 4.16 – Valores de massa molar e polidispersidade para os terpolímeros; 64
Tabela 4.17 – Temperatura e entalpia de fusão referentes ao segundo aquecimentopara os terpolímeros PEG, I-lactídeo e glicolídeo
Tabela 4.18 – Composição percentual estimada para os copolímeros a partir dos resultados de TGA68
Tabela 4.19 – Picos de difração de Raios-X obtidos para os terpolímeros constituídosde PEG, I-lactídeo e glicolídeo;69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Lactonas, lactídeos e carbonatos cíclicos empregados na síntese de copolímeros biodegradáveis e biocompatíveis. ^[20]
Figura 1.2 – Estrutura química dos isômeros de lactídeo e do glicolídeo 5
Figura 1.3 – Mecanismo catiônico da reação ROP. ^[35]
Figura 1.4 – Mecanismo aniônico da reação ROP. ^[35]
Figura 1.5 – Mecanismo de coordenação-inserção da reação ROP. ^[35]
Figura 1.6 – Formação do iniciador da reação ROP catalisada por Sn(Oct)2. ^[35] 9
Figura 1.7 – Representação das regiões cristalinas (linhas paralelas) e amorfas de um polímero semicristalino; ^[3] 11
Figura 4.1 – Espectros de RMN ¹ H para os precursores empregados e PLLA 22
Figura 4.2 – Curvas de DSC para os precursores empregados , PLLA e PGL 23
Figura 4.3 – Curvas termogravimétricas em atmosfera inerte para os precursores e homopolímeros sintetizados
Figura 4.4 – Curvas termogravimétricas diferenciais para os precursores e homopolímeros sintetizados
Figura 4.5 – Espectros de RMN ¹ H do <i>PEG</i> puro (A), do monômero LLA (B), do homopolímero PLLA(C), do copolímero (D) e da blenda PEG/PLLA (E)
Figura 4.6 – Curvas de DSC para os copolímeros PLLA- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -PLLA e blendas.
Figura 4.7– Cromatogramas obtidos por GPC para os copolímeros e blendas sintetizados
Figura 4.8 – Proposta para o mecanismo de coordenação / inserção, resultado dos trabalhos de <i>Kuk Ro Yoon</i> e seus colaboradores. ⁴¹
Figura 4.9 – Fração molar de LLA nos copolímeros sintetizados:
Figura 4.10 – Conversão do monômero expresso em porcentagem molar para as duas Condições catalíticas estudadas

Figura 4.11 – Cromatogramas obtidos para os copolímeros da série LP-8A sintetizados pela <i>Condição A</i>
Figura 4.12 – Cromatogramas obtidos para os copolímeros da série LP-8B sintetizados pela <i>Condição B</i>
Figura 4.13 – Curvas de DSC para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B, referentes ao a) resfriamento e b) 2º Aquecimento;
Figura 4.14– Entalpia de fusão dos blocos PEG e PLLA em função da fração molar de LLA dos copolímeros sintetizados: a) Condição A, b) Condição B
Figura 4.15 – Curvas termogravimétricas em atmosfera inerte para os copolímeros das séries a) LP-8A e b) LP-8B
Figura 4.16 – Curvas termogravimétricas diferenciais (DTG) para os copolímeros das séries a) LP-8A e b) LP-8B
Figura 4.17 – Massa de água sorvida (%) para os copolímeros obtidos nas Condições A e B do estudo de ação catalítica
Figura 4.18 – Massa residual apos degradação hidrolítica dos copolímeros das séries LP-8A e LP-8B em tampão fosfato pH 7,4
Figura 4.19 – Evolução da massa molar (M _n) durante os ensaios de degradação hidrolítica dos copolímeros das séries LP-8ª e LP-8B em tampão fosfato pH 7,4 57
Figura 4.20 – Evolução da polidispersidade durante os ensaios de degradação hidrolítica dos copolímeros das séries LP-8ª e LP-8B em tampão fosfato pH 7,4 58
Figura 4.21 – Espectros de RMN ¹ H obtidos para o monômero glicolídeo e para o homopolímero poli(glicolídeo) (PGL);
Figura 4.22 – Espectros de RMN ¹ H obtidos para os terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo;
Figura 4.23 – Cromatogramas obtidos para os terpolímeros de PEG, LLA e GL 63
Figura 4.24 – Curvas de DSC para os terpolímeros sintetizados. As setas destacam os picos de fusão dos blocos PEG, PLLA e PGL, quando presentes
Figura 4.25 – Curvas a) termogravimétricas e b) termogravimétricas diferenciais em atmosfera inerte para os terpolímeros EGL-1s, ELG-1s, PEG-(LLA-r-GL) e PGL 67

Figura 4.26 – Difratogramas de raios-X obtidos para os homopolímeros de PEG,	
PLLA e PGL e para os terpolímeros sintetizados.	69
Figura 5.1 – Mecanismo ROP proposto	72

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. COPOLÍMEROS, TERPOLÍMEROS E O COMPORTAMENTO ANFIFÍLICO	1
1.2. PRECURSORES EMPREGADOS	4
1.2.1. Poli(etileno glicol) – PEG	4
1.2.2. Glicolídeo e l-lactídeo: Ésteres Cíclicos	5
1.2.2.1. Poli(ácido I-lático) ou poli(I-lactídeo) – PLLA	6
1.2.2.2. Poli(ácido glicólico) ou poli(glicolídeo) – PGL	6
1.3. RING-OPENING POLYMERIZATION – ROP	7
1.4. CRISTALIZAÇÃO DE MACROMOLÉCULAS	10
2. OBJETIVOS	13
3. EXPERIMENTAL	15
3.1. MATERIAIS	15
3.2. PURIFICAÇÃO DE REAGENTES E TRATAMENTO DE SOLVENTES	15
3.3. SÍNTESE DOS COPOLÍMEROS BLOCO PLLA-B-PEG-B-PLLA	16
3.4. ESTUDO DA AÇÃO CATALÍTICA DO '2-ETIL HEXANOATO DE ESTANHO'	16
3.5. SÍNTESE DOS COPOLÍMEROS E TERPOLÍMEROS CONTENDO GLICOLÍDEO	17
3.6. SÍNTESE DOS HOMOPOLÍMEROS PLLA E PGL	18
3.7. PREPARAÇÃO DE BLENDAS PEG/PLLA	18
3.8. CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS	18
3.8.1. Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H (RMN ¹ H)	18
3.8.2. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	18
3.8.3. Cromatografia de Exclusão em Gel (GPC)	19
3.8.4. Análise Termogravimétrica (TGA)	20
3.8.5. Difração de Raios X – DRX	20
3.8.6. Ensaios de Degradação Hidrolítica	20
3.8.7. Ensaios de Intumescimento	20

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
4.1. CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA	21
4.1.1. Massa molar dos precursores e homopolímeros	21
4.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H (RMN ¹ H)	22
4.1.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	23
4.1.4. Análise Termogravimétrica (TGA)	25
4.2. COPOLÍMEROS PLLA-B-PEG-B-PLLA	.29
4.2.1. Síntese e caracterização de copolímeros modelo	29
4.2.2. Estudo da Ação Catalítica	40
4.2.2.1. Calorimetria Diferencial de Varredura	48
4.2.2.2. Análise Termogravimétrica (TGA)	52
4.2.2.3. Ensaios de Intumescimento	55
4.2.2.4. Ensaios de Degradação Hidrolítica	56
4.3. TERPOLÍMEROS BASEADOS EM PEG, L-LACTÍDEO E GLICOLÍDEO	60
4.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de 1H (RMN 1H)	61
4.3.2. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)	63
4.3.3. Análises térmicas – DSC e TGA	64
4.3.4. Difração de Raios -X	68
5. CONCLUSÃO	71
6. PROPOSTAS DE CONTINUIDADE DO PROJETO	73
7. REFERÊNCIAS	74

1. INTRODUÇÃO

É crescente o interesse em copolímeros de caráter anfifílico, com destaque para os copolímeros bloco com dois componentes, principalmente do tipo *A-B* e *A-B-A*. Em comparação aos copolímeros bicomponentes, terpolímeros são menos estudados. Além disso, a síntese de terpolímeros baseados em poli(etileno glicol), l-lactídeo e glicolídeo (PEG, LLA e GL, respectivamente), objeto de estudo neste projeto, possibilita além da combinação de segmentos hidrofílicos e hibrofóbicos, a combinação de características de cristalização e solubilidade dos componentes hidrofóbicos.

Nas seções seguintes serão abordados tópicos relativos às características de copolímeros e terpolímeros, descrevendo o comportamento anfifílico e a natureza dos constituintes empregados neste projeto. Alem disso, serão discutidos aspectos relacionados à Polimerização por abertura de anel (*Ring-Opening Polymerization – ROP*) e a cristalização de macromoléculas.

1.1. Copolímeros, Terpolímeros e o Comportamento Anfifílico

As propriedades físico-químicas de macromoléculas diferem em muito das observadas para as moléculas ditas convencionais. Dessa forma, descrever o comportamento de soluções macromoleculares, suas transições de fases fora do equilíbrio e propriedades intensivas como a massa molar são tarefas mais complexas do que para moléculas pequenas, mesmo que estas sejam o monômero constituinte do polímero. É fácil entender as origens dessa diferença ao se analisar a própria definição aceita pela IUPAC: 'polímeros são materiais moleculares caracterizados pela múltipla repetição de uma ou mais espécies de átomos ou grupos de átomos ligados entre si em quantidade suficiente para que suas propriedades não variem com a adição de uma ou poucas de suas unidades repetitivas'.^[1]

No que diz respeito à constituição de polímeros, homopolímeros são macromoléculas constituídas por apenas um tipo de unidade repetitiva. Copolímeros por sua vez, são constituídos por duas ou mais unidades repetitivas. Terpolímero é a

designação adotada para copolímeros constituídos por três unidades de repetição diferentes. São várias as possibilidades para a estrutura de um copolímero, como por exemplo, copolímero bloco, estatístico ou aleatório e de enxertia.^[2]

Os polímeros desenvolvidos neste trabalho são copolímeros bloco bi- e tricomponentes, sendo que em alguns casos um ou mais dos blocos constituintes é também um copolímero aleatório, como é o caso do terpolímero poli(I-lactídeo-*ran*-glicolídeo)-*b*-PEG-*b*-poli(I-lactídeo-*ran*-glicolídeo) ou PLGA-*b*-PEG-*b*-PLGA.

As propriedades de copolímeros são determinadas pela natureza de seus constituintes, e pela arquitetura molecular. No caso de copolímeros bloco, em que um ou mais dos blocos são constituídos por polímeros semicristalinos, por exemplo, é possível que ocorra a cristalização independente do bloco, ou mesmo que ocorra a supressão parcial ou total da cristalinidade. Uma propriedade que pode ser alcançada por copolímeros, sejam este do tipo bloco ou não, é o comportamento Polímeros anfifílicos são anfifílico. macromoléculas que apresentam, simultaneamente, segmentos hidrofóbicos hidrofílicos^[3]. apresentando е comportamento diferenciado quando em solução com solventes, misturas de solventes ou em soluções poliméricas.

Por combinar em uma mesma macromolécula as propriedades de hidrofilicidade e hidrofobicidade, os copolímeros anfifílicos encontram vasta aplicação na compatibilização de blendas poliméricas e em formulações de carreadores hidrossolúveis para fármacos e drogas de baixa solubilidade em água.^[4-7] Copolímeros em bloco que apresentam propriedades anfifílicas podem se auto estruturar em micelas quando em solventes seletivos a apenas um dos blocos.^[8] Tais micelas são promissoras carreadoras para drogas hidrofóbicas, desde que cada um de seus constituintes seja biocompatível, ou seja, não apresente toxicidade a seres humanos ou outros seres vivos, nem produza metabólicos ou produtos de decomposição nocivos. Além disso, as características dessas micelas garantem prolongado tempo de circulação no plasma sanguíneo.^[9]

É crescente o interesse em copolímeros de caráter anfifílico, com destaque para os copolímeros em bloco com dois componentes, principalmente do tipo A-B e A-B-A. Castro^[10] e colaboradores estudaram copolímeros randômicos baseados em 1,1lactídeo e ε -caprolactona: *Hoon*^[4] e colaboradores estudaram o copolímero metoxipoli(etileno glicol)-b-poli(carbonato de trimetileno), sintetizado pela rota de abertura do anel (*Ring Opening Polymerization* - ROP) como carreador de drogas; *Li-Li*¹¹ e colaboradores estudaram as propriedades de copolímeros de carbonato de 5,5dimetil-trimetileno e carbonato de 2-fenil-5,5,-bishidroximetil-trimetileno sintetizados pela rota ROP; copolímeros anfifílicos de carbonato de trimetileno (TMC) e poli(etileno glicol) (PEG) sintetizados via ROP foram estudados por Watanabe^[12] e colaboradores, *Liao*^[13] e colaboradores e por *Zhang*^[14] e colaboradores; *Ling*^[15] e colaboradores estudaram a síntese via ROP de terpolímeros baseados em carbonato de 2.2-dimetil trimetileno (DTC) e poli(etileno glicol) (PEG) sob a forma DTC-PEG-DTC; oligômeros de poli(carbonato de trimetileno) (PTMC)/metoxi - poli(etileno glicol) (m-PEG) tiveram suas estruturas e aplicações estudadas por Cho^[16], Kim^[17]e seus colaboradores.

Comparativamente aos copolímeros, terpolímeros foram menos estudados. Por exemplo, *Zini* e *Scandola*^[18] estudaram o comportamento de terpolímeros de L-lactídeo(L-LA), glicolídeo e carbonato de trimetileno sintetizados via ROP; *Andranova*^[19] estudou terpolímeros biocompatíveis do tipo A-B/C-A com A = L-LA, B = TMC e C = DXO (1,5-dioxepan-2-ona).

Nos estudos citados, em geral, os materiais são constituídos por policarbonatos (TMC, DTC), poliésteres obtidos de lactonas (PLC, PLLA) e o homopolímero poli(etileno glicol). Lactonas e carbonatos cíclicos, em geral, resultam em polímeros biodegradáveis e biocompatíveis. A *Figura 1.1* traz a estrutura de lactonas, lactídeos e carbonatos cíclicos comumente utilizados na obtenção de copolímeros anfifílicos biodegradáveis.^[20]



Figura 1.1 – Lactonas, lactídeos e carbonatos cíclicos empregados na síntese de copolímeros biodegradáveis e biocompatíveis.^[20]

1.2. Precursores Empregados

1.2.1. Poli(etileno glicol) – PEG

O poli(etileno glicol), PEG, é um poliéter hidrofílico não carregado e não imunogênico de vasta aplicação química, biomédica e industrial.^[21,22] Estudos mostraram que a incorporação de PEG em copolímeros não só aumenta a hidrofilicidade, como também minimiza a adsorção de proteínas e diminui a adesão a células não específicas quando de seu uso em carreadores de drogas.^[23,24] Por estes motivos, o PEG é muito utilizado como opção de bloco hidrofílico na constituição de copolímeros anfifílicos.^[25,26]

O PEG diol, cujas extremidades da cadeia são hidroxilas, permite a formação de copolímeros bloco, sendo o bloco central o próprio PEG, e os blocos adicionados podem ter características hidrofóbicas. Neste projeto o PEG-diol é utilizado como grupo iniciador de reações de polimerização de lactonas por abertura de anel (ROP). Os copolímeros obtidos são então constituídos pelo bloco central hidrofílico e blocos adjacentes com caráter hidrofóbico controlado pelo tamanho e proporção das cadeias de PLLA e PGL.

1.2.2. Glicolídeo e l-lactídeo: Ésteres Cíclicos

Os monômeros glicolídeo e l-lactídeo são dímeros do ácido glicólico e do ácido lático, respectivamente. Dessa forma, são ésteres cíclicos, ou seja, lactonas. A *Figura 1.2* mostra a estrutura destes dois monômeros empregados na síntese dos copolímeros desenvolvidos. São mostradas ainda as estruturas dos isômeros do lactídeo.



Figura 1.2 – Estrutura química dos isômeros de lactídeo e do glicolídeo.

O emprego desses monômeros em reações do tipo ROP leva a poliésteres hidrofóbicos; o l-lactídeo dá origem ao poli(l-lactídeo) e o glicolídeo ao poli(glicolídeo). É importante destacar que o poli(ácido l-lático) e o poli(ácido glicólico), obtidos pela policondensação dos respectivos ácidos, são similares do ponto de vista estrutural aos homopolímeros obtidos de suas respectivas lactonas, l-lactídeo e glicolídeo.

1.2.2.1. Poli(ácido I-lático) ou Poli(I-lactídeo) – PLLA

Os polímeros derivados de lactídeos se destacam entre os poliésteres hidrofóbicos mais utilizados, principalmente na forma de copolímeros apresentando propriedades como biocompatibilidade, biodegradabilidade e estabilidade no corpo.^[5] Do ponto de vista de material de engenharia, o homopolímero poli(lactídeo) possui resistência à tração e tenacidade similares a do poli(tereftalato de etileno), PET, e é comercializado , apesar do preço ainda elevado, em uma variedade de fibras e de embalagens.^[27] Suas fibras possuem baixa retenção e permeabilidade a odores e apreciável resistência a óleos e gorduras.^[27,28,29]

O poli(lactídeo) apresenta diferentes estereoisômeros: poli(l-lactídeo), poli(dlactídeo) e poli(d,l- lactídeo). De forma especial, copolímeros baseados em PLLA, poli(l-lactídeo), têm vasta aplicação nas áreas biomédicas, sendo de grande valia na produção de suturas e implantes temporários.

1.2.2.2. Poli(ácido glicólico) ou Poli(glicolídeo) – PGL

O homopolímero de poli(glicolídeo), assim como o PLA, apresenta propriedade de biodegradabilidade, biocompatibilidade e a característica de ser bioreabsorvível.^[30] O uso de suturas produzidas a partir de polímeros sintéticos biodegradáveis teve início na década de 70,^[31] sendo Dexon (um material multifilamento baseado em PGL) e o Vicryl (um copolímero contendo 8% de ácido lático e 92% de ácido glicólico) os materiais mais utilizados.^[32,33]

Atualmente, há um grande interesse no desenvolvimento de rotas de produção de copolímeros do tipo PLGA, poli(ácido lático-co-glicólico), com enfoque em sistemas catalíticos eficientes e principalmente que não sejam citotóxicos, devido ao interesse na aplicação desses materiais em suturas e análogos na área biomédica.

1.3. Ring-Opening Polymerization – ROP

A reação de polimerização por abertura do anel, ROP, exibe características que a classificam como uma polimerização de crescimento em cadeia, na qual unidades monoméricas são adicionadas a cada passo do crescimento da cadeia.^[34] Existem basicamente três mecanismos para a polimerização em cadeia por abertura de anel, são eles: catiônico, aniônico e coordenação-inserção por complexos metálicos.

O mecanismo catiônico é de longe o menos atrativo para a ROP. Apenas ácidos muito fortes ou doadores de carbocátions são capazes de iniciar a polimerização catiônica de lactídeos. Como exibido na *Figura 1.3* o mecanismo catiônico consiste na protonação ou alquilação do átomo de oxigênio exocíclico do monômero, acarretando uma ativação eletrofílica na ligação O–CH. Essa ligação é então clivada pelo ataque nucleofílico de outra molécula do monômero, esse processo se repete a cada etapa, podendo ser terminada por um nucleófilo mono-funcional, como a água.^[35] No caso do monômero I-lactídeo, a substituição nucleofílica ocorre em um carbono quiral e pode levar a racemização do polímero obtido, levando a drásticas mudanças nas propriedades físicas e mecânicas do material.^[36]



Figura 1.3 – Mecanismo catiônico da reação ROP.^[35]

O mecanismo aniônico por sua vez ocorre em reações iniciadas por alcóxidos de metais alcalinos. As etapas de iniciação e propagação consistem no ataque de um ânion ao grupo carbonilico seguido da clivagem da ligação CO–O como mostrado na *Figura 1.4*. O crescimento da cadeia procede por meio do alcóxido formado. Este alcóxido é forte o suficiente para causar uma desprotonação α carbonílica, resultando na formação de espécies planares que levam a racemização do produto.^[37] O monômero desprotonado pode ainda agir com iniciador da reação, levando assim a processos de transferência de cadeia; o resultado é um baixo crescimento das cadeias.^[35]



Figura 1.4 – Mecanismo aniônico da reação ROP.^[35]

Por fim, a polimerização através do mecanismo de coordenação-inserção utiliza catalisadores que consistem em alcóxidos metálicos caracterizados por terem ligações covalentes entre o metal e o átomo de oxigênio, sendo então ácidos de Lewis fracos. Neste mecanismo o monômero assume momentaneamente o papel de um ligante e se coordena ao grupo metálico, ocorre então um aumento da eletrofilicidade da carbonila e da nucleofilicidade do grupo OR, levando a inserção do monômero à ligação metal-OR.



A Figura 1.5 ilustra o mecanismo de coordenação-inserção.



O caráter covalente dos iniciadores no mecanismo de coordenação-inserção garante reações brandas e com ausência de subprodutos, mesmo a elevadas temperaturas. O catalisador mais utilizado é o 2-etilhexanoato de estanho(II), comumente abreviado por Sn(Oct)₂, o qual não possui um grupo alcóxido para atuar como iniciador. Esse grupo deve ser fornecido pela adição de um álcool que irá substituir ao menos um dos grupos octanoato em um rápido equilíbrio; essa nova espécie formada é o iniciador da reação.^[38,39,40] A *Figura 1.6* demonstra a formação da espécie iniciadora e posterior propagação da reação.





Kuk Ro Yoon e colaboradores^[41] estudaram o mecanismo de reação ROP usando o catalisador Sn(Oct)2, verificando a existência de Sn nas cadeias em crescimento. Esse resultado confirma o mecanismo proposto para a polimerização por coordenação-inserção.

As reações ROP para obtenção de poli(I-lactídeo), catalisadas por Sn(Oct)2, estão muito bem discutidas na literatura.^[8-11,42] Uma grande vantagem no uso deste catalisador é que ele é aceito pela FDA (Food and Drug Administration - EUA) para fins alimentícios e médicos, sendo ainda aceito em vários outros países. Além disso, é disponível comercialmente e apresenta boa solubilidade em solventes orgânicos.^[13,43] Essa aceitação pela FDA deve ser vista com ressalva, visto que o catalisador pode apresentar toxicidade celular.^[35]

1.4. Cristalização de Macromoléculas

Uma grande variedade de polímeros naturais e sintéticos apresenta a capacidade de cristalização. Essa cristalização, entretanto, apresenta algumas peculiaridades que a diferem daquela observada para moléculas de baixa massa molar, as quais serão denominadas apenas por "moléculas pequenas" para simplificar a discussão. O próprio termo 'material cristalino' não é adequado, sendo que o termo 'material semicristalino' se mostra mais apropriado para macromoléculas. Isso se deve ao fato de que na estrutura cristalina de moléculas de baixa massa molar são as próprias moléculas que ocupam os sítios do reticulo cristalino. Mas em um polímero esse papel é assumido por segmentos da cadeia. O resultado é que apenas segmentos com orientação adequada e que preencham requisitos conformacionais e estruturais são passiveis de cristalização.^[3]

Dentre os requisitos para a cristalização de um polímero se destaca a estéreoregularidade da cadeia. Uma vez que segmentos da cadeia vão ocupar sítios equivalentes nas celas unitárias é razoável associar uma baixa regularidade como o

análogo aos defeitos encontrados na cristalização de moléculas pequenas. Considerando ainda o fato de esses segmentos estarem quimicamente ligados a outros segmentos da cadeia, verifica-se a grande restrição conformacional imposta a cristalização da mesma. Uma conseqüência direta dessa restrição é o fato de que fusão e cristalização de polímeros são processos que ocorrem fora do equilíbrio. A *Figura 1.7* mostra uma representação de como ocorre à cristalização de um polímero em lamelas. Nota-se a existência de uma fase amorfa, constituída por segmentos de cadeia que não atingiram conformação adequada à cristalização, entre as regiões cristalinas.



Figura 1.7 – Representação das regiões cristalinas (linhas paralelas) e amorfas de um polímero semicristalino;^[3]

No caso de misturas ou blendas imiscíveis constituídas por polímeros semicristalinos, costuma-se observar a cristalização praticamente independente dos dois materiais, salvo casos em que a cristalização de um dos materiais comprometa a liberdade conformacional das demais cadeias. Isto é, após a cristalização de uma das fases as demais fases têm a cristalinidade comprometida pela restrição conformacional imposta.

Em copolímeros bloco, como os sintetizados neste trabalho, a cristalização independente dos blocos semicristalinos é severamente comprometida pelo fato de os blocos estarem quimicamente ligados. Após a cristalização dos blocos laterais de um copolímero tribloco, por exemplo, as restrições conformacionais impostas ao bloco central são grandes o suficiente para causar a supressão total ou parcial da cristalinidade deste, e vice e versa. A cristalização desses blocos também será dependente da própria massa molar, uma vez que blocos maiores sofrerão menos restrições conformacionais.

A cristalização de macromoléculas ocorre pelo mecanismo de nucleação e crescimento, que por fim refletem na morfologia da fase cristalina formada. Assim como em moléculas pequenas, existe uma barreira a ser transposta para que tenha início a cristalização de um polímero; essa barreira é a energia livre de nucleação. A energia livre de nucleação pode ser vista como a energia livre para a formação de uma interface, no caso uma interface sólido-líquido (o núcleo sólido e o polímero fundido, respectivamente), acrescida da energia livre de cristalização. A taxa de nucleação N de um polímero a uma temperatura de cristalização T_c é dada por:

$$N = N_0 \exp\left(\frac{-E_D + \Delta G}{RT_c}\right)$$

Nesta equação, derivada por *Fisher* e *Turnbull*, a taxa de nucleação *N* é mostrada como função da energia livre difusional entre o líquido e a interface do núcleo, E_D , e a energia livre de formação de um núcleo crítico, ΔG , em uma temperatura de cristalização T_c .^[44]

Assim como a nucleação esta relacionada à taxa *N* de formação de interfaces, o crescimento da lamela cristalina esta associada à taxa *G* de deposição de segmentos sobre os núcleos recém formados ou outras lamelas. A contribuição dessas duas taxas determinará muitas das propriedades do material, uma vez que a morfologia da fase cristalina formada depende fortemente dessa relação: no caso extremo em que a taxa de nucleação é muito maior que a de deposição de material, *N* >>> *G*, os cristais serão menores do que no caso oposto onde *N* <<< *G*, caso no qual a deposição de material é favorecida.^[2]

Em resumo, pode-se esperar que a cristalinidade de um polímero seja favorecida se a nucleação for facilitada, dessa forma, a cristalização em blendas imiscíveis e em compositos pode ser favorecida devido a facilidade em se formar interfaces. De fato, aditivos sólidos usados como nucleantes em polímeros possuem essa finalidade: inserir uma interface pré-formada ao sistema e promover a cristalização do polímero.

2. OBJETIVOS

Através da síntese de copolímeros é possível se controlar as propriedades mecânicas, comportamento em solução (caráter anfifílico) e propriedades químicas diversas, como a inserção de grupos funcionalizados em materiais utilizados como carreadores de fármacos ou blocos que acelerem a degradação em condições específicas.

Este trabalho visa a síntese e caracterização de copolímeros do tipo bloco de caráter anfifílico constituídos por poli(etileno glicol), l-lactídeo e glicolídeo. O emprego do PEG como macroiniciador na reação de polimerização por abertura de anel, ROP, apresenta a vantagem de inserir no copolímero um bloco de caráter hidrofílico préformado e que apresenta vasta gama de aplicabilidade, desde estabilizantes em tintas e emulsões e formulações de cosméticos, até suturas e carreadores injetáveis de fármacos.

A escolha dos monômeros l-lactídeo e glicolídeo como precursores para os blocos hidrofóbicos dos copolímeros esta atrelada a sua vasta e bem estabelecida aplicabilidade em materiais biodegradáveis e biocompatíveis. A escolha desses três constituintes torna os copolímeros sintetizados potencialmente biocompatíveis e elegíveis para aplicações em sistemas biológicos, como em suturas e carreadores de fármacos.

Uma etapa importante deste trabalho é o estudo da ação catalítica do catalisador 2-etilhexanoato de estanho(II). O objetivo do estudo é comparar duas hipóteses do provável mecanismo de ação do catalisador através da síntese de duas séries de copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA, com isso se espera estabelecer qual das hipóteses esta correta. O objetivo secundário deste estudo da ação catalítica é alcançar a máxima conversão do monômero e garantir a formação exclusiva do copolímero tribloco.

De forma a alcançar estes objetivos, o seguinte plano de trabalho foi traçado:

- Estabelecer parâmetros para a reação de polimerização em solução de tolueno e obtenção de homopolímeros de referência, a serem utilizados na caracterização dos copolímeros obtidos:
 - Síntese dos homopolímeros PLLA e PGL;
 - Caracterização dos macroiniciadores PEG e dos homopolímeros sintetizados;
- Síntese de copolímeros tribloco
 - poli(I-lactídeo *b* PEG *b* I-lactídeo) PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA;
 - poli(glicolídeo –*b* PEG –*b* glicolídeo) PGL-*b*-PEG-*b*-PGL;
 - Caracterização dos copolímeros;
- Estudo da ação catalítica
 - Síntese dos copolímeros da série LP-8A (elevada concentração de catalisador)
 - Síntese dos copolímeros da série LP-8B (reduzida concentração de catalisador)
 - Caracterização dos copolímeros;

> Síntese dos terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo

- poli(LLA-r-GL –*b* PEG –*b* LLA-r-GL) PLGA-*b*-PEG-*b*-PLGA;
- poli(LLA-*b*-GL-*b*-PEG-*b*-GL-*b*-LLA) PLLA-*b*-PGL-*b*-PEG-*b*-PGL-*b*-PLLA;
- poli(GL-*b*-LLA-*b*-PEG-*b*-LLA-*b*-GL) PGL-*b*-PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA-*b*-PGL;
- Caracterização dos copolímeros;

3. EXPERIMENTAL

3.1. Materiais

O 3,6-Dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona (I-lactídeo, LLA), o 1,4-dioxano-2,5-diona (glicolídeo, GL) e o catalisador 2-etilhexanoato de estanho ou Sn(Oct)2 foram fornecidos pela Sigma-Aldrich.

O polietileno glicol utilizado teve várias fontes: o PEG 8k foi fornecido pela Fluka, o PEG 3,5k é oriundo de uma amostra obtida junto ao antigo grupo Ultra®, hoje Oxiteno; o PEO 100k foi fornecido pela Sigma-Aldrich. Os solventes utilizados, tolueno, éter, THF foram obtidos da Cromoline e Synth.

Diversos reagentes utilizados passaram por processos de purificação antes do uso. Esses procedimentos serão detalhados a seguir e citados no decorrer da descrição dos ensaios realizados.

3.2. Purificação de Reagentes e Tratamento de Solventes

Os homopolímeros poli(etilenoglicol) utilizados com iniciadores e o monômero llactídeo foram liofilizados antes do uso na reações, de forma a se evitar a presença de água. Para esse processo os materiais foram congelados em nitrogênio líquido e liofilizados por períodos de 24h. O monômero glicolídeo foi utilizado como recebido.

O tolueno utilizado como solvente na síntese dos copolímeros passou por processo de purificação e secagem para garantir a ausência de água e outros contaminantes que pudessem concorrer com os grupos iniciadores utilizados.

Para o processo de purificação e secagem, o tolueno foi mantido sob agitação por 24 h na presença de cloreto de cálcio (CaCl₂, 40g L⁻¹), em seguida foi filtrado e mantido sob refluxo na presença de sódio metálico por 8 h e finalmente foi destilado e estocado em frasco contendo peneira molecular.

Os demais solventes foram utilizados como recebidos, em etapas de lavagem e precipitação.

3.3. Síntese dos Copolímeros Bloco PLLA-b-PEG-b-PLLA

O copolímero bloco PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA foi escolhido como primeiro material a ser sintetizado, pois sua síntese já fora descrita na literatura.^{[8,}Erro! Indicador não efinido.^{47]} Porém, ao contrario do descrito nos trabalhos consultados, realizou-se a síntese em solução de tolueno. A reação foi conduzida sob refluxo de tolueno para controle da temperatura (temperatura de ebulição do tolueno é de aproximadamente 110°C) e atmosfera de N₂ para evitar a presença de água.

Para a reação, quantidades pré-determinadas do homopolímero PEG (iniciador) e do catalisador Sn(Oct)2 foram adicionadas ao balão juntamente com parte do solvente; após uma hora de ativação sob refluxo, o sistema foi resfriado para a adição do monômero, seguida do reinício da reação. A etapa de ativação descrita tem o intuito de promover a coordenação das hidroxilas do PEG ao catalisador, etapa necessária para a reação.

Os produtos das sínteses foram precipitados em éter etílico frio (com o intuito de precipitar copolímeros ricos em PEG) a um volume de 10 vezes o volume da solução polimérica, recuperados por filtração a vácuo e secos em estufa a vácuo. Quando necessário essa etapa foi executada mais de uma vez, a fim de garantir uma elevada pureza.

3.4. Estudo da Ação Catalítica do '2-etil hexanoato de estanho'

Com intuito de estudar a ação do catalisador 2-etil hexanoato de estanho foram sintetizadas duas séries de copolímeros bloco PLLA-b-PEG-b-PLLA aplicando duas condições experimentais que diferem entre si apenas na quantidade de catalisador

utilizada. Essas condições foram nomeadas como *Condição A* e *Condição B*; suas características e justificativa de escolha estão descritas a seguir. Para as duas condições foram sintetizados copolímeros com as seguintes razões molares entre PEG e LLA, $n_{LLA}/n_{EG} = 0,3$; 0,5; 1,0; 1,5 e 2,0. Fixou-se também o tempo de reação em 44h, contadas a partir da adição do monômero.

Condição A

Na *Condição A* fixou-se a razão equimolar de catalisador e hidroxilas reativas do PEG (n_{Sn(oct2)}/n_{PEG}= 2). Essa condição garante que todas as hidroxilas reativas do iniciador (que são o ponto de crescimento de cadeia) possam estar coordenadas ao catalisador.

Condição B

Na *Condição B* fixou-se a quantidade de catalisador como uma função da quantidade de monômero, mais especificamente, utilizou-se a razão molar entre monômero e catalisador na ordem de $n_{LLA}/n_{Sn(oct2)}$ = 5000. Essa condição experimental esta de acordo com o descrito na literatura.^[8,10, 45-47]

3.5. Síntese dos Copolímeros e Terpolímeros contendo glicolídeo

A metodologia aplicada para a síntese do copolímero PGL-b-PEG-b-PGL é análoga a descrita para os copolímeros bloco PLLA-b-PEG-b-PLLA. No caso do terpolímero de bloco aleatório, poli(LLA-ran-GL)-b-PEG-b-poli(LLA-ran-GL), as quantidades adequadas de I-lactídeo е glicolídeo foram adicionadas simultaneamente, sendo que para os terpolímeros pentabloco (PLLA-b-PGL-b-PEG*b*-PGL-*b*-PLLA e PGL-*b*-PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA-*b*-PGL) monômeros foram OS adicionados em duas etapas, com intervalo de 24 horas.
3.6. Síntese dos homopolímeros PLLA e PGL.

Para a síntese dos homopolímeros poli(I-lactídeo) e poli(glicolídeo) utilizou-se o etileno glicol como iniciador, em substituição ao poli(etileno glicol). Todas as outras condições de síntese foram mantidas idênticas as descritas na *Seção 3.3*. O intuito de se usar um iniciador bifuncional é produzir homopolímeros com duas terminações –OH, as quais são ativas para a reação tipo ROP.

3.7. Preparação de Blendas PEG/PLLA

Para a obtenção de blendas PLLA/PEG foram preparadas soluções ternárias em tetrahidrofurano dos homopolímeros nas proporções desejadas. A blenda foi então precipitada em éter etílico, seguida de secagem, analogamente ao processo descrito para os copolímeros. As blendas PEG/PLLA foram preparadas para servirem como pontos de referencias na caracterização dos copolímeros.

3.8. Caracterização dos materiais

3.8.1. Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN ¹H)

Os espectros de RMN ¹H foram obtidos em espectrômetro *Bruker, modelo AC/P* 250 MHz Spectrometer, no modo de transformada de Fourier. As análises foram realizadas a 25°C em solução de clorofórmio deuterado ou dimetil sulfoxido deuterado na concentração de 20 mg de material para 600µL de solvente.

3.8.2. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As transições de fases dos copolímeros sintetizados foram estudadas por DSC, no equipamento MDSC 2910-TA Instruments. Aproximadamente 6 mg de amostra foram pesadas e colocadas em porta amostras herméticos de alumínio.

Utilizou-se o seguinte método de análise:

(a) aquecimento de 25°C a 200°C à taxa de 20°C/min, isoterma de 2 minutos;

- (b) resfriamento até -100°C à taxa de 20°C/min, isoterma de 2 minutos;
- (c) aquecimento até 220°C à taxa de 20°C/min;

Para os materiais contendo blocos PGL ou blocos PLGA a temperatura máxima nas etapas a) e b) foram de 220 e 250°C, respectivamente.

Os dados apresentados nesta dissertação correspondem ao resfriamento e ao 2° aquecimento. Todas as curvas apresentadas ao longo do texto foram normalizadas com respeito à massa de amostra.

3.8.3. Cromatografia de Exclusão em Gel (GPC)

A massa molar e sua distribuição foram determinadas por cromatografia de exclusão em gel (GPC), utilizando o equipamento Viscotek GPCmax VE 2001, com detectores Viscotek VE 3580 RI Detector e Viscotek UV Dectector 2500, pré-coluna Viscotek TGuard 10 X 4,6 mm, três colunas Viscotek T6000M 300 X 7,8 mm e partículas de 10 μ m, unidas em série e aquecidas a 60 °C. Solução de LiBr (Dinâmica) 10 mmol L⁻¹ em DMF (Synth, destilado) filtrada e dagasada foi utilizada como fase eluente e para preparar as amostras a 8,0 mg mL⁻¹. Após filtração em filtros PVDF 45 μ m (Watchman) as amostras foram injetadas por sistema automatizado em volumes de 100 μ L, com eluição a taxa de 1,0 mL min⁻¹. A curva de calibração foi gerada pelo software do equipamento, OMNISEC[®], a partir dos valores de M_p de padrões de poli(oxido de etileno) (PEO, Viscotek) injetados, com massas molares compreendidas na faixa de 195 a 1.000.000 g mol⁻¹.

3.8.4. Análise Termogravimétrica (TGA)

A estabilidade térmica dos copolímeros foi avaliada por termogravimetria em atmosfera inerte de Ar, utilizando o equipamento TG/DTA 6200 da Seiko os ensaios foram realizados à taxa de 10°C/min no intervalo de 30 a 600°C. Foram acompanhados parâmetros de massa em termos de massa residual, expressa em %, e variação de taxa de degradação.

3.8.5. Difração de Raios X – DRX

Alguns materiais sintetizados foram analisados por difração de raios X com o intuito de se verificar a cristalinidade dos diferentes constituintes. A análise foi realizada no Difratômetro de Raios-X Shimadzu XRD7000, com varredura de 20 entre 5 e 50°, voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA.

3.8.6. Ensaios de Degradação Hidrolítica

Os polímeros sintetizados foram submetidos a testes de degradação hidrolítica. Para isso massas conhecidas dos materiais sintetizados nas Condições A e B e que se apresentavam insolúveis em água foram mantidas a 37 °C em solução de tampão de fosfato a pH = 7,4 (concentração 0,1 molL⁻¹: KCl 11,5 gL⁻¹, K₂HPO₄ 14,11 gL⁻¹, KH₂PO₄ 2,92 gL⁻¹) a fim de simular algumas características do plasma sanguíneo. Foram realizados acompanhamentos gravimétricos (massa residual) e de massa molar (por GPC) pelo período de 4 semanas, com medidas em 1, 2 e 4 semanas de degradação. As amostras utilizadas foram obtidas por a partir de filmes preparados por casting em clorofórmio e possuíam massa da ordem de 100 mg,

3.8.7. Ensaios de Intumescimento

Foram realizados ensaios de intumescimento em água para os polímeros sintetizados. Para isso uma massa conhecida dos materiais insolúveis foi adicionada em água deionizada e mantida sob repouso a 37°C por uma semana. A massa intumescida foi aferida em balança analítica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Caracterização dos materiais de partida

É importante conhecer as características físico-químicas dos materiais de partida utilizados para se estabelecer parâmetros de comparação para os copolímeros sintetizados. Na sequência serão apresentados resultados referentes a caracterização dos monômeros e macroiniciadores assim como os homopolímeros PLLA e PGL e das blendas PEG/PLLA.

4.1.1. Massa molar dos precursores e homopolímeros

A *Tabela 4.1* apresenta os valores de massa molar e polidispersidade para os macroiniciadores (PEG), monômeros e homopolímeros sintetizados.

	MM (g mol ⁻¹)	M _n (10³ g mol ⁻¹)	M _w (10 ³ g mol ⁻¹)	M _z (10 ³ g mol ⁻¹)	M _w /M _n
I-lactídeo	144,13				
Glicolídeo	116				
PEG 3,5k		2,8	3,1	3,4	1,1
PEG 8k		5,8	6,5	7,2	1,1
PEO 100k		27,6	126,8	398,6	4,6
PLLA-1s		2,3	2,8	3,2	1,2
PLLA-2s		22,4	37,9	61,6	1,7
PGL-1s		1,6	1,9	2,3	1,2

Tabela 4.1 – Massa molar e polidispersidade para os precursores empregados e homopolímeros sintetizados.

4.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN ¹H)

Os espectros de RMN ¹H para os precursores são apresentados na *Figura 4.1*. Por conveniência omitem-se os espetros para o PEO 100k e o PEG 3,5k, pois estes são idênticos ao espectro do PEG 8k.



Figura 4.1- Espectros de RMN ¹H para os precursores empregados e PLLA.

A Tabela 4.2 apresenta os deslocamentos químicos referentes aos diferentes hidrogênios de cada espécie.

Sinal	Deslocamento químico (ppm)
LLA, CH - (a)	(5,10 - 5,07 - 5,04 - 5,01)
LLA, CH ₃ - (b)	(1,67 - 1,64)
PEG, CH ₂ - (c)	(3,63)
PLLA, CH - (a')	(5,21 - 5,18 - 5,15 - 5,12)
PLLA, CH ₃ - (b')	(1,60 - 1,57)

4.1.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As curvas de DSC referentes ao segundo aquecimento para os macroiniciadores empregados (PEG) e homopolímeros de PLLA e PGL sintetizados são apresentadas na *Figura 4.2.*





A *Tabela 4.3* apresenta os valores de temperatura de fusão e entalpia de fusão, tomados respectivamente como a temperatura de inicio da fusão e o ponto de mínimo ($T_{m,min}$) e a área dos picos (ΔH_m) nas curvas de DSC obtidas no segundo aquecimento, para os homopolímeros de PEG, PLLA e PGL. Os valores de ΔH_m têm unidades de Joule por grama do constituinte.

	Fusão – 2º Aquecimento					
	T _{m,inic} / °C	T _{m,min} / °C	$\Delta H_m / Jg^{-1}$			
PEG 3,5k	54	60	161			
PEG 8k	58	65	170			
PEO 100k	61	72	137			
PLLA 1s	135	145	36			
PLLA 2s	165	173	47			
PGL 1s	199	212	76			

Tabela 4.3 – Temperatura e entalpia de fusão referentes ao segundo aquecimentopara os homopolímeros PEG, PLLA e PGL.

Os valores apresentados nas *Tabela 4.1* e *Tabela* 4.3 permitem verificar a dependência da temperatura de fusão das fases cristalinas de PEG e PLLA com a massa molar das cadeias. Conforme discutido na *Seção 1.4*, as temperaturas de cristalização e fusão de macromoléculas dependem, dentre outros fatores, da espessura das lamelas que são formadas na cristalização e que fundem durante a fusão, respectivamente. O aumento da massa molar da cadeia aumenta a possibilidade de formação de lamelas mais espessas, uma vez que segmentos maiores da mesma cadeia podem ser agregados à lamela em crescimento, elevando a temperatura de fusão. O aumento da massa molar também proporciona uma diluição das pontas de cadeia, permitindo um maior grau de cristalinidade e dessa forma aumento no valor de entalpia de fusão. O aumento da mesmas das lamelas formadas, dessa forma as pontas de cadeia esta relacionada à exclusão das mesmas das lamelas formadas, dessa forma as pontas de cadeia impedem a cristalização de uma porção da cadeia.

Para os homopolímeros precursores PEG 3,5k, PEG 8k e PEO 100k é observado o aumento na temperatura de fusão com a massa molar. Com respeito a entalpia de fusão, esta é ligeiramente maior para o PEG 8k e alcança seu menor valor para o PEO 100k. Esse resultado pode parecer estranho em um primeiro momento, mas é esperado, sendo consequência da diminuição da cristalinidade do material devida a impedimentos conformacionais impostos pelas longas cadeias do PEO 100k e

também pelo aumento de viscosidade resultante da cristalização. Têm-se então dois fatores atuando: por um lado o aumento da massa molar das cadeias permite a formação de lamelas mais espessas e elevação da temperatura de fusão; por outro ocorrem restrições conformacionais que acarretam em perda de cristalinidade, ou seja, uma menor quantidade de material cristalizará, embora o faça em lamelas mais espessas. ^{2,3}

Para os homopolímeros PLLA 1s e PLLA 2s, observa-se o aumento da temperatura de fusão e da entalpia de fusão com o aumento da massa molar. O homopolímero PLLA 2s apresenta a transição vítrea em a 66°C, tomada como ponto de inflexão da transição

4.1.4. Análise Termogravimétrica (TGA)

A *Figura 4.3* apresenta as curvas termogravimétricas obtidas para os materiais precursores e homopolímeros sintetizados. Na *Figura 4.4* são apresentadas as derivadas das curvas termogravimétricas – DTG – em termos de porcentagem em massa por minuto (%/min).



Figura 4.3 – Curvas termogravimétricas em atmosfera inerte para os precursores e homopolímeros sintetizados



Figura 4.4 – Curvas termogravimétricas diferenciais para os precursores e homopolímeros sintetizados

A partir das curvas termogravimétricas (*Figura 4.3*) é possível verificar a dependência da temperatura inicial de degradação com a massa molar dos polímeros. O aumento da massa molar dos polímeros resulta em estreitamento da faixa de temperatura de degradação.

As curvas das *Figura 4.3 e Figura* 4.4 permitem observar que o PEG, o PLLA e o PGL apresentam decomposição térmica em faixas de temperatura distintas. Enquanto os PEGs decompõem-se termicamente na faixa de 350°C a 450°C, o PLLA e o PGL se decompõem entre 200°C e 350°C.

Para a família dos PEGs, o aumento da massa molar acarreta em aumento da temperatura de início de degradação e estreitamento da faixa de temperatura de decomposição. Esse resultado é ainda mais proeminente para os homopolímeros PLLA 1s e PLLA 2s, cujas massa molares Mw, apresentadas na *Tabela 4.1*, são de 2,8 10³ g mol⁻¹ e 37,9 10³ g mol⁻¹, respectivamente.

A *Tabela 4.4* apresenta os valores de temperatura correspondentes ao máximo dos picos nas curvas de DTG para esses materiais. Esta temperatura (T_{max}) está relacionada à taxa máxima de variação de massa. Para a família PEG, T_{max} pouco varia. Entretanto, o aumento de uma ordem de grandeza na massa molar do PLLA acarreta em um aumento de 12°C em T_{max} para o PLLA 2s em relação ao PLLA 1s.

	T _{max} (°C)
PEG 3,5k	408
PEG 8k	413
PEO 100k	411
PLLA 1s	307
PLLA 2s	319
PGL 1s	309

Tabela 4.4 – T_{max} - correspondente a máxima taxa de degradação para os homopolímeros.

Em principio, a massa molar não deve influenciar a degradação térmica das cadeias, a não ser que o mecanismo de degradação envolva os grupos terminais. Dessa forma, a variação de massa molar implica principalmente em fatores cinéticos da degradação. Para os poliésteres de PLLA e PGL, entretanto, ocorre de fato a influencia das pontas de cadeia, que são grupos carboxílicos e hidroxílicos capazes de atuar em reações de decomposição, de forma que se observa mudança nos mecanismo de degradação de acordo com a faixa de massa molar e a presença de oligômeros. Esses mecanismos serão melhor discutidos adiante.

A degradação térmica do poli(etileno glicol) e do poli(óxido de etileno) está bem estabelecida na literatura,^{48,49,50} sendo originada por rupturas de ligações C-O. Em temperaturas mais elevadas ocorre acentuada ruptura de ligações C-C por mecanismos radicalares, principalmente em atmosfera oxidante, sendo formadas moléculas oxigenadas de baixa massa molar, entre as quais o CO₂, oxido de etileno, alquil metóxidos, furanos, dioxanos, etc.^{48,49} A degradação radicalar promovida por

oxigênio é também responsável pela degradação ambiente do PEG e do PEO. Embora a taxa de degradação a temperatura ambiente seja inferior a observada em um ensaio de TGA, a degradação é rápida, podendo afetar significativamente as propriedades do material em intervalos de alguns dias a alguns anos.⁵⁰

No caso dos homopolímeros de PLLA, a degradação ocorre por um mecanismo de cisão aleatória de cadeia, podendo haver de 2 a 3 estágios.⁵¹ O primeiro estágio de degradação está relacionado aos oligômeros contendo grupos carboxílicos e hidroxílicos, sendo pouca influenciada pela atmosfera (oxidante ou inerte). O segundo estágio se manifesta em ensaios de degradação sob atmosfera oxidante, com a termoxidação da cadeia, neste estudo não foram realizados ensaios em atmosfera oxidante, de forma que o 2º estágio de degradação não é observado. Por fim, o terceiro estágio é observado em ensaios sob atmosfera inerte e é caracterizado pela formação de grupos carboxílicos que atuam na oxidação da cadeia, promovendo cisões aleatórias (rearranjos de grupos ésteres, transferências de cadeia, etc).

Nos ensaios de degradação em atmosfera inerte realizados para os homopolímeros de PLLA e PGL, cuja degradação se processa pelos mesmos mecanismos dada similaridade das estruturas das cadeias, foram observados os estágios 1 e 3. O primeiro estágio da degradação ocorreu em temperaturas próximas a 200°C, sendo mais nítido para os homopolímeros PLLA 1s e PGL 1s, cujas massas molares reduzidas favorecem a presença de oligômeros. O terceiro estágio de degradação, que ocorreu por volta de 300-320°C, é mais nítido para os 3 poliésteres. Esses eventos estão destacados na *Figura 4.4*.

4.2. Copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA

A síntese do copolímero PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA foi adotada como objeto inicial de estudo com a finalidade de se estabelecer os fatores que influenciam a polimerização por abertura de anel (ROP) em solução, entre eles a concentração de catalisador, a concentração de iniciador e de monômero, a temperatura e o tempo de reação.

4.2.1. Síntese e caracterização de copolímeros modelo

Para esse estudo prévio foram utilizados três diferentes macroiniciadores (PEG 3,5k, PEG 8k e PEO 100k), razões molares entre monômero LLA e unidades de etileno glicol no PEG (EG), n_{LLA}/n_{EG} , na faixa de 0,5 a 1,5; razão molar catalisador/LLA (n_{cat} / n_{LLA}) e tempo de reação de 48, 96 e 120 horas. A *Tabela 4.5* reúne as condições empregadas nesses ensaios.

Reação	n _{LLA} / n _{EG}	n _{LLA} / n _{cat}	n _{cat} / n _{PEG}	t / h	R %
LP3k-0,6	0,61	2050	0,02	48	
LP3k-1,0	1,00	3300	0,02	120	
LP3k-1,2	1,22	2450	0,04	96	79
LP3k-1,5	1,53	4350	0,03	96	84
LP8k-0,8a	0,77	1400	0,10	48	86
LP8k-0,8b	0,76	70	2,00	48	88
LP8k-0,9	0,87	2950	0,05	120	
LP100k-0,3	0,31	1200	3,10	48	64
LP100k-1,5	1,53	1000	3,50	96	80

Tabela 4.5 - Condições utilizadas na síntese do copolímero PLLA-b-PEG-b-PLLA emsolução de tolueno e rendimento R.

Os copolímeros obtidos foram nomeados da seguinte forma:

LP(x)k-y, onde:

LP: indica ser um copolímero de PLLA e PEG;

(x): Indica a massa molar do PEG utilizado (ex.: 3k, 8k, etc);

y: indica a razão molar entre LLA e EG;

As condições de síntese dos homopolímeros de PLLA e de preparo das blendas PEG/PLLA, utilizados como referências para a caracterização dos copolímeros, estão descritas nas *Tabela 4.6* e *Tabela 4.7*, respectivamente. A comparação entre blendas e copolímeros é necessária para se verificar a eficiência da síntese destes, uma vez que o produto obtido poderia ser uma mistura entre homopolímeros de PEG e PLLA e copolímeros bloco.

Tabela 4.6– Condições utilizadas na síntese dos homopolímeros de PLLA.

Reação	Massa LLA /g	n _{LLA} / n _{EG}	n_{LLA} / n_{cat}	t / h	R %
PLLA-1s	2,0	15	1500	96	
PLLA-2s	2,5	150	10000	48	88

 n_{cat} = n° mols de catalisador; n_{LLA} = n° mols de LLA;

Tabela 4.7- Blendas PEG-PLLA: precursores e composição.

Blenda	PEG	PLLA	n _{LLA} / n _{EG}	m_{PLLA}/m_{PEG}
LP-bl-3k-1:1	3,5k	PLLA-1s	0,31	1
LP-bl-8k-1:2	8 k	PLLA-2s	0,62	2

m_{PLLA}/m_{PEG}= razão mássica

A conversão do LLA em polímero pode ser averiguada por espectroscopia de infravermelho, acompanhando-se o deslocamento da banda de carbonila, cujo número de onda passa de 1770 cm⁻¹ no caso do LLA, para 1755 cm⁻¹ no PLLA. Entretanto, a técnica de RMN ¹H permite o acompanhamento quantitativo da conversão, permitindo diferenciar facilmente as unidades LLA incorporadas aos homopolímeros e copolímeros.

Como observado nos espectros de RMN ¹H da *Figura 4.5*, os hidrogênios do LLA identificados como *a* e *b* sofrem uma mudança característica no deslocamento

químico após a abertura do anel, sinais *a'* e *b'* referentes aos hidrogênios dos blocos PLLA. Essas mudanças no deslocamento químico são devidas a mudanças de ambiente químico experimentadas pelos núcleos em questão. Um dos principais fatores é a própria mudança de conformação das ligações, se comparadas a estrutura cíclica do monômero a estrutura linear no polímero. Essa alteração característica foi verificada para todos os produtos listados na *Tabela 4.5.* Dessa forma, as análises por RMN ¹H são uma boa ferramenta para se verificar a conversão do LLA, pela comparação de intensidade entre os picos a e a' (ou b e b'), caso coexistam numa mesma amostra. A partir dos espectros de RMN ¹H é possível estabelecer a razão molar e mássica entre PEG e PLLA nas blendas e copolímeros; a *Tabela 4.8* apresenta esses resultados.



Figura 4.5- Espectros de RMN ¹H obtidos em DCl₃ do *PEG* puro (A), do monômero LLA (B), do homopolímero PLLA(C), do copolímero (D) e da blenda PEG/PLLA (E).

	Meio reacional		Produtos		
Reaçao	n _{LLA} / n _{EG}	n _{LLA} / n _{EG}	$m_{\text{PLLA}}/m_{\text{PEG}}$	% PEG	
LP3k-0,6	0,61	0,34	1,10	47,6	
LP3k-1,0	1,00	1,83	5,99	14,3	
LP3k-1,2	1,22	0,89	2,92	25,5	
LP3k-1,5	1,53	1,08	3,55	22,0	
LP8k-0,8a	0,77	0,63	2,05	32,8	
LP8k-0,8b	0,76	0,61	1,99	33,4	
LP8k-0,9	0,87	0,80	2,62	27,6	
LP100k-0,3	0,31	0,23	0,76	56,8	
LP100k-1,5	1,53	1,22	4,00	20,0	
LP-bl-3k-1:1	0,31	0,32	1,05	48,8	
LP-bl-8k-1:2	0,62	0,58	1,90	34,5	

Tabela 4.8 – Razões molares e mássicas entre PEG e PLLA nas blendas e copolímeros antes e após a polimerização.

 $n_{LLA} = n^{o}$ mols de LLA; $n_{EG} = n^{o}$ mols de EG;

 m_{PLLA} = massa de LLA; m_{PEG} = massa de EG;

Os dados apresentados na *Tabela 4.8* mostram que a razão molar n_{LLA} / n_{EG} é menor nos produtos indicando que a conversão do LLA é incompleta, levando a perdas de monômero. Dessa forma, a composição no meio reacional não se mantém e as perdas devem ser levadas em conta na produção de um copolímero de composição definida.

Embora a técnica de RMN ¹H seja de grande valia na elucidação da conversão e verificação das proporções entre os blocos PEG e PLLA, os espectros não permitem constatar e comprovar a união entre os blocos. Como mostrado na *Figura 4.5*, os espectros RMN ¹H obtidos para uma blenda PEG/PLLA e para um copolímero são idênticos, uma vez que a única diferença estrutural entre ambos é a existência de uma ligação entre as duas cadeias no caso do copolímero. O sinal referente a essa ligação, entretanto, fica mascarado pelo ruído do espectro impedindo a diferenciação.

Essa diferenciação entre blenda e copolímero pode ser alcançada em análises de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). É conhecido da literatura que blendas PEG/PLLA e PEO/PLLA apresentam miscibilidade parcial ou total na fase fundida, fato evidenciado pela depressão do ponto de fusão do PLLA com o aumento do teor de PEG na blenda.⁵²⁻⁵⁴ *Wei-Chi Lai*⁵² e seus colaboradores estudaram a influencia dos grupos terminais das cadeias de PEG sobre a miscibilidade, verificando que as cadeias que possuem duas hidroxilas terminais levam a formação de blendas com menor janela de miscibilidade do que aquelas nas quais o PEG possui duas terminações -CH₃.

Particularmente para uma mistura PEG/PLLA, dois polímeros semicristalinos, é conveniente acompanhar o comportamento da fusão. Em princípio uma mistura física de homopolímeros PEG e PLLA e os copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA podem apresentar comportamento de fases distinto. Enquanto em uma blenda miscível, como a de PEG e PLLA, seus homopolímeros constituintes podem cristalizar de forma independente, os blocos de um copolímero estão quimicamente ligados restringindo a cristalização, com consequências tanto na morfologia da fase cristalina (espessura de lamela), como no grau de cristalinidade.

Durante o resfriamento de uma blenda PEG/PLLA a partir do estado fundido, ocorrera a cristalização do PLLA, com consequente separação de fases, restando uma fase amorfa que pode ser homogênea ou não, constituída por PEG e PLLA. No caso de miscibilidade o PEG diminui o potencial químico do PLLA, levando a uma depressão do ponto de fusão. Estudos realizados por *Nakafuku⁵⁵* e col. demonstraram que as cadeias de PEG se inserem nos esferulitos de PLLA, afetando a cristalinidade e o crescimento das lamelas, de forma que o aumento da massa molar do PEG diminui a depressão do ponto de fusão do PLLA, indicando uma menor miscibilidade. Em outro trabalho, Yang⁵⁶ e col. demonstraram em experimentos de cristalização não isotérmica que a presença do PEG aumenta a taxa de crescimento das blenda, ocorrerá a cristalização do PEG. Entretanto,

essa cristalização estará condicionada a restrições conformacionais impostas pela fase cristalina de PLLA.

No caso da cristalização de um copolímero PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA, os blocos PEG e PLLA estão sob influencia de mais um fator, o impedimento estéreo, imposto pelas ligações químicas da cadeia. Dessa forma, diferenças no comportamento de fusão e da morfologia das fases cristalinas são esperadas em relação à blenda de composição global similar.

A *Figura 4.6* mostra as curvas de DSC correspondentes ao segundo aquecimento a 20 °C min⁻¹, normalizadas com respeito à massa de amostra, para os copolímeros sintetizados e blendas preparadas.



Figura 4.6 – Curvas de DSC para os copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA e blendas.

As curvas de DSC apresentadas na *Figura 4.6* mostram uma significativa diferença no comportamento térmico dos homopolímeros (mostrados na *Figura 4.2*), das blendas e dos copolímeros sintetizados. A *Tabela 4.9* reúne os dados obtidos das curvas de DSC referentes ao segundo aquecimento para os copolímeros e blendas. Os valores de ΔH_m foram corrigidos em função da composição final dos copolímeros e expressam valores em Joule por grama do constituinte.

		PEG			PLLA	
Reação	T _{m,inic} / °C	$T_{m,min}$ / °C	$\Delta H_m / J g^{-1}$	T _{m,inic} / °C	T _{m,min} / °C	$\Delta H_m / J g^{-1}$
LP3k-0,6	33	39	59	113	130	31
LP3k-1,0				135	146	54
LP3k-1,2				115	135	49
LP3k-1,5				120	138	43
LP8k-0,8a	17	45	62	137	152	53
LP8k-0,8b	26	44	42	155	162	44
LP8k-0,9				153	158	56
LP100k-0,3	49	62	83	148	157	29
LP100k-1,5	57	65	70	138	147	56
LP-bl-3k-1:1	54	64	128	140	154	42
LP-bl-8k-1:2	56	65	124	168	175	56

Tabela 4.9 – Temperatura e entalpia de fusão referentes ao segundo aquecimento dos copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA e blendas PEG/PLLA.

A blenda *LP-bl-8k-1:2* apresenta dois picos de fusão no 2º aquecimento (*Figura* 4.6), com mínimos em 65°C para o PEG e 175°C para o PLLA, temperaturas muito próximas das transições para seus constituintes puros, PEG 8k e PLLA-2s, que apresentam $T_{m,min}$ em 65°C e 173°C, respectivamente. Como não foi realizado um estudo sistemático para investigar a dependência do ponto de fusão com a composição desta blenda, não é possível concluir sobre a miscibilidade apenas com estes dados disponíveis. Os copolímeros *LP8k-0,8a* e *LP8k-0,8b*, que apresentam

praticamente a mesma composição que a blenda *LP-bl-8k-1:2*, também apresentam estes mesmos eventos térmicos, porém a temperaturas deslocadas em relação às transições dos homopolímeros de PEG e PLLA. O copolímero *LP8k-0,8a* apresenta $T_{m,min}$ em 45°C e 152°C para os blocos PEG e PLLA, respectivamente, ao passo que o copolímero *LP8k-0,8b* apresenta os valores de 44°C e 162°C. Como se pode notar, a depressão da temperatura de fusão é mais pronunciada no caso dos copolímeros.

A fase PEG dos copolímeros apresenta ainda uma elevada supressão da cristalinidade, como se observa pela queda na entalpia de fusão (*Tabela 4.9*). Esta drástica diminuição no grau de cristalinidade da fase PEG é um indício de que as cadeias deste polímero não estão livres e podem fazer parte de um copolímero bloco.

Para a blenda LP-bl-3k-1:1, também se verifica a existência de duas fases cristalinas que apresentam faixas de temperatura de fusão e entalpia de fusão compatíveis com fases cristalinas de PEG e PLLA. Está blenda tem composição global similar a do copolímero *LP3k-0,6* (vide *Tabela 4.8*). Este copolímero também apresenta transições características dos dois componentes, porém deslocados em relação aos componentes puros e a blenda. Novamente o grau de cristalinidade da fase PEG do copolímero é inferior ao observado na blenda, conforme se verifica pela reduzida entalpia de fusão registrada.

Uma forma precisa de elucidar a natureza dos copolímeros sintetizados, isso é, estabelecer a formação de um copolímero puro ou de uma mistura entre copolímeros e homopolímeros PEG e PLLA (uma blenda) é a realização de análises de cromatografia por exclusão em gel - GPC. Analisando os cromatogramas é possível verificar se o material em questão apresenta uma única distribuição de massa molar, o que pode indicar a presença de apenas um polímero, ou se apresenta distribuição bimodal ou mesmo multimodal de massa molar, evidenciando a presença de mais de um material polimérico (caso de blendas).

A *Figura 4.7* apresenta os cromatogramas obtidos por GPC referentes aos copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA sintetizados, blendas PEG/PLLA preparadas e também aos homopolímeros de PEG e PLLA, cujas massas molares constam na *Tabela 4.1*. Verifica-se nas cinco primeiras curvas que os homopolímeros PEG e PLLA apresentam um único pico, enquanto as blendas apresentam dois picos. Esse resultado é facilmente observado para a blenda *LP-bl-8k-1:2*. *Para a blenda* LP-bl-3k-1:1, entretanto, ocorre a sobreposição parcial dos picos para os homopolímeros PEG 3,5k e PLLA 1s, o que dificulta a observação da distribuição bimodal de massas molares.





Para a maioria dos copolímeros sintetizados observa-se claramente uma distribuição bimodal de massas molares. É importante destacar que os picos cromatográficos não correspondem diretamente ao homopolímero PEG empregado como iniciador na síntese. Para melhor entendimento, toma-se como exemplo o copolímero LP8k-0,8a, o qual apresenta uma distribuição bimodal bem definida: verifica-se a existência de dois picos no cromatograma, um deles com volume de retenção maior que o do PEG 8k e outro com volume de retenção menor.

Esse resultado significa que houve a formação de um copolímero com duas distribuições de massa molar ou, mais provavelmente, a formação de um copolímero de massa molar superior a do PEG 8k e de um homopolímero de PLLA com massa molar inferior. Dessa forma, embora na maioria dos casos tenham ocorrido reações paralelas, fica evidenciada a formação dos copolímeros. De fato, atestar a formação do copolímero PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA requer a combinação das técnicas de RMN ¹H, DSC e GPC, uma vez que a combinação e interpretação de seus resultados levam ao conhecimento da natureza do material sintetizado.

A *Tabela 4.10* apresenta os valores de massa molar (M_n, M_w, M_z e polidispersidade) obtidos para os copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA sintetizados. Para copolímeros com distribuição da massa molar bimodal a massa molar foi calculada considerando todos os picos do cromatograma.

Analisando os valores de massa molar da *Tabela 4.10* e comparando-os aos valores da *Tabela 4.1* referentes aos homopolímeros precursores, verifica-se que na maior parte dos casos a massa molar dos copolímeros sintetizados não foi muito maior que a dos blocos PEG utilizados como iniciadores. Analisando os valores de M_z, para os quais a contribuição das cadeias de maior massa molar tem peso maior, constata-se que os copolímeros obtidos a partir de PEG 3,5k como iniciador atingiram massas entre 4.10³ g mol⁻¹ e 5.10³ g mol⁻¹, um acréscimo da ordem de 20 a 40% na massa molar do bloco iniciador. Esse acréscimo é muito inferior ao esperado pela razão mássica entre blocos PEG e PLLA medidas por RMN ¹H que consta na *Tabela 4.8*, que prevê acréscimos muito superiores, da ordem de 200 a 700%.

	M_n (10 ³ a mol ⁻¹)	$M_{\rm w}$ (10 ³ g mol ⁻¹)	M_z (10 ³ g mol ⁻¹)	M _w /M _n
LP3k-0,6	<u>(10 g mor)</u> 2,7	<u>3,5</u>	4,3	1,32
LP3k-1,0	2,3	3,1	4,1	1,35
LP3k-1,2	2,7	3,8	5,0	1,42
LP3k-1,5	2,2	3,2	4,2	1,46
LP8k-0,8a	4,0	7,0	9,9	1,72
LP8k-0,8b	7,2	11,8	16,3	1,64
LP8k-0,9	6,5	10,6	14,4	1,64
LP100k-0,3	9,6	84,0	506	8,74
LP100k-1,5	6,8	10,8	14,4	1,59

Tabela 4.10-Valores de massa molar e polidispersidade para os copolímerosPLLA-b-PEG-b-PLLA sintetizados.

No caso dos copolímeros baseados em PEG 8k como iniciador, as massas molares médias expressas por M_z apresentaram acréscimos da ordem de 40 a 160%, valores inferiores ao esperado pela razão mássica estimada por RMN ¹H apresentados na *Tabela 4.8*, cujos valores são da ordem de 300 a 350%.

Os copolímeros obtidos utilizando-se o PEO 100k como iniciador são, do ponto de vista de massa molar, os menos satisfatórios. O copolímero LP100k-0,3 apresenta uma elevada polidispersidade ($M_w/M_n = 8,7$) e possui uma curva de distribuição de massas inferior a apresentada pelo precursor PEO 100k. Estes resultados indicam a baixa reatividade do iniciador e formação de homopolímeros de PLLA. Outra hipótese é que apenas uma fração de baixa massa molar do iniciador participou da reação. Para o copolímero LP100k-1,5 a não reatividade é ainda mais evidente, sendo que a massa molar média expressa por M_z do copolímero é cerca de 28 vezes menor que a do grupo iniciador, evidenciando a presença de homopolímeros de PLLA e ineficiência na formação do copolímero. Os picos apresentados nas curvas de DSC para este material (*Tabela 4.9* e *Figura 4.6*) devem-se a resíduos de PEO,

homopolímeros de PLLA e talvez a presença de copolímeros formados por frações de baixa massa molar do PEO 100K.

A obtenção de um copolímero impuro, contendo homopolímeros e distribuição bimodal de massa molar, não é desejada e foi motivadora do estudo de ação catalítica, apresentado na seção '4.2.2. Estudo da Ação Catalítica'. Nesse estudo busca-se a obtenção de um copolímero monodisperso e aumento da conversão do monômero.

4.2.2. Estudo da Ação Catalítica

No que se refere à polimerização do monômero l-lactídeo, a maior parte dos trabalhos consultados relatam a utilização de quantidade reduzida de catalisador, no geral na ordem de $n_{LLA}/n_{cat} = 5000$ ou em termos de massa, valores da ordem de 0,02 a 0,05%. Essas proporções estão baseadas na proposta de um mecanismo de polimerização por transferência de cadeia, que assume que com o avanço da reação de polimerização ocorrerá à liberação do catalisador da cadeia em crescimento, que se coordenará a outra cadeia ou iniciador, dando sequência à polimerização.

Entretanto, *Kuk Ro Yoon* e col.⁴¹ mostraram que após a polimerização da pdioxanona (PDX), uma lactona passível de reações análogas ao l-lactídeo, o catalisador de estanho permanece coordenado a cadeia. Neste estudo um alcanotiol com terminação tri(etileno glicol) suportado em uma superfície de ouro foi utilizado com iniciador; o catalisador 2-etil hexanoato de estanho foi adicionado para coordenação com as hidroxilas do iniciador. Após essa pré-ativação foi conduzida a adição e polimerização do monômero PDX. Análises por Espectroscopia de fotoelétrons excitados por Raio-X (XPS) mostraram a presença do catalisador de estanho mesmo após sucessivas lavagens da superfície com diclorometano, hexafluor-2-propanol, tetrahidrofurano, água e etanol. ⁴¹ A *Figura 4.8* mostra o mecanismo proposto por *Kuk Ro Yoon* e seus colaboradores.



Figura 4.8 – Proposta para o mecanismo de coordenação / inserção, resultado dos trabalhos de *Kuk Ro Yoon* e seus colaboradores.⁴¹

Do ponto de vista da síntese dos copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA, os resultados obtidos por *Kuk Ro Yoon* e col. podem indicar uma maior dificuldade na transferência de cadeia, o que acarretaria a existência de cadeias PEG residuais, pois estas não seriam coordenadas ao catalisador, bem como uma baixa conversão do monômero LLA em blocos do copolímero.

Tem se, então, duas possibilidades para o mecanismo de polimerização:

- A primeira se apóia na hipótese de que apenas os grupos previamente coordenados ao catalisador participarão da coordenação e inserção dos monômeros, sendo que eventos de transferência de cadeia inexistirão ou serão pouco significativos.
- A segunda considera que durante a síntese ocorrem eventos de transferência de cadeia, permitindo que uma nova cadeia de PEG se coordene ao catalisador e participe da polimerização.

Estas duas possibilidades foram testadas pela aplicação de duas condições experimentais, *Condição A* e *Condição B*, respectivamente, descritas na *Seção 3.4*.

Os copolímeros obtidos nestas duas séries de experimentos foram nomeados da seguinte forma:

LP-8X-y, onde:

LP-8: indica ser um copolímero de PLLA e PEG 8k;

X: pode ser A ou B, referente à *Condição* catalítica utilizada;

y: indica a razão molar entre LLA e EG;

A escolha do PEG 8k como macroiniciador neste estudo se deve aos melhores resultados obtidos com os copolímeros sintetizados nos estudos preliminares, apresentados na seção anterior (*Seção 4.2.1*).

A *Tabela 4.11* mostra a variação de composição dos meios reacionais frente às duas Condições sintéticas. As condições complementares de reação são temperatura de refluxo do tolueno e tempo de reação de 44 horas.

Tabela 4.11–	Razões molares e mássicas de PEG e PLLA nos copolímeros obt	tidos
antes e após a	a polimerização.	

		Meio Reacional			Copolímero		
		n _{LLA} / n _{EG}	n _{LLA} / n _{cat}	n _{cat} / n _{PEG}	n _{LLA} / n _{EG}	% PEG	R%
Condição A	LP-8A-0,3	0,30	24	2,2	0,11	73,5	63
	LP-8A-0,5	0,50	42	2,1	0,33	48,3	68
	LP-8A-1,0	0,99	78	2,3	0,90	25,4	92
	LP-8A-1,5	1,49	135	2,0	1,33	18,7	88
	LP-8A-2,0	1,99	181	2,0	1,90	13,9	90
Condição B	LP-8B-0,3	0,30	5200	0,01	0,01	96,2	46
	LP-8B-0,5	0,49	4600	0,02	0,09	78,1	44
	LP-8B-1,0	0,98	4600	0,04	0,44	41,2	50
	LP-8B-1,5	1,47	5200	0,05	0,95	24,3	70
	LP-8B-2,0	1,98	5000	0,07	1,68	15,4	87

 $n_{LLA} = n^{\circ}$ mols de LLA; $n_{EG} = n^{\circ}$ mols de EG;

 m_{PLLA} = massa de LLA; m_{PEG} = massa de EG;

Como exposto na *Tabela 4.11*, os materiais sintetizados sob a *Condição A* apresentam razão molar n_{LLA}/n_{EG} mais próxima a do meio reacional de partida se comparados aos obtidos pelo emprego da *Condição B*. Os gráficos da *Figura 4.9* exibem os valores de fração molar do componente LLA (x_{LLA}) no meio reacional e no copolímero, sendo que a linha pontilhada indica a situação ideal, em que as razões molares no meio reacional e nos produtos são as mesmas.

Os materiais obtidos pela *Condição A* apresentam uma maior conversão do monômero LLA e desta forma uma melhor eficiência na síntese dos copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA. O gráfico de barras da *Figura 4.10* mostra a conversão do monômero LLA em termos de % molar para as duas condições. Como pode ser facilmente visualizado, os copolímeros obtidos na *Condição A* apresentam a maior eficiência na conversão do monômero em toda faixa de proporções estudada.



Figura 4.9– Fração molar de LLA nos copolímeros sintetizados: a) Condição A, b) Condição B.



Figura 4.10 – Conversão do monômero expresso em porcentagem molar para as duas Condições catalíticas estudadas.

Comparando-se as curvas da *Figura 4.9*, é possível estabelecer a *Condição A* como a mais eficiente para a síntese dos copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA, uma vez que a composição dos copolímeros e dos respectivos meios reacionais é mais próxima e a conversão do monômero é maior, conforme pode ser verificado na *Figura 4.10*.

Como dito na descrição deste estudo, caso a hipótese assumida na *Condição A* de que apenas os grupos previamente coordenados ao catalisador participarão da coordenação e inserção dos monômeros, se verifique, então os materiais obtidos pela *Condição B* deverão ser uma mistura de copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA e homopolímeros de PEG e PLLA. É possível se verificar a ocorrência dessas situações pela interpretação dos cromatogramas obtidos por GPC, assim como realizado na seção anterior para os copolímeros sintetizados nos estudos iniciais.

A Figura 4.11 apresenta os cromatogramas obtidos para os copolímeros sintetizados pela Condição A. É possível se verificar que todos os copolímeros apresentam uma única distribuição de massa molar, com destaque para o

desaparecimento de picos na região referente ao macroiniciador PEG. Esse resultado indica a obtenção de um copolímero e ausência de PEG residual e de homopolímeros de PLLA.

A *Figura 4.12* por sua vez, apresenta os cromatogramas obtidos para os copolímeros sintetizados pela *Condição B*. Nota-se claramente que os copolímeros LP-8B-0,3 e LP-8B-0,5 apresentam praticamente o mesmo pico que o homopolímero PEG 8k, evidenciando a baixa conversão. Conforme se pode verificar na *Figura 4.12,* os demais copolímeros obtidos pela *Condição B* apresentam uma distribuição bimodal de massas molares, indicando a formação de uma mistura de copolímeros, homopolímeros de PLLA e de PEG residual. As duas setas na *Figura 4.12* destacam os picos referentes às duas distribuições de massa molar observadas para o copolímero LP-8B-2,0.



Figura 4.11 – Cromatogramas obtidos para os copolímeros da série LP-8A sintetizados pela *Condição A*



Figura 4.12 – Cromatogramas obtidos para os copolímeros da série LP-8B sintetizados pela *Condição B*

A *Tabela 4.12* apresenta os valores de massa molar (M_n, M_w, M_z e polidispersidade) obtidos para os copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA sintetizados nas Condições A e B do estudo da ação catalítica. Para copolímeros com distribuição da massa molar bimodal a massa molar foi calculada considerando todos os picos do cromatograma.

Os copolímeros obtidos pela *Condição A* apresentam claramente valores maiores de massa molar do que os obtidos pela *Condição B* em uma mesma composição reacional em termos de PEG e LLA. Esse resultado era esperado, uma vez que os dados obtidos por RMN de ¹H mostraram a ineficiência da *Condição B* para a conversão do monômero.

Esta série de resultados permite estabelecer a Condição A como a mais adequada do ponto de vista de conversão do monômero, obtenção do copolímero e aumento de massa molar.

		n _{LLA} / n _{EG}	M _n (10 ³ g mol ⁻¹)	M _w (10 ³ g mol ⁻¹)	M _z (10 ³ g mol ⁻¹)	M _w /M _n
	PEG 8k		5,8	6,5	7	1,15
Condição A	LP-8A-0.3	0,11	6,6	8,0	10	1,21
	LP-8A-0.5	0,33	9,3	12,7	17	1,37
	LP-8A-1.0	0,90	14,8	23,3	36	1,57
	LP-8A-1.5	1,33	15,7	29,1	47	1,85
	LP-8A-2.0	1,90	14,9	28,2	46	1,89
Condição B	LP-8B-0.3	0,01	6,0	6,6	7	1,10
	LP-8B-0.5	0,09	6,0	7,	8	1,17
	LP-8B-1.0	0,44	8,7	10,5	12	1,21
	LP-8B-1.5	0,95	11,6	14,9	18	1,28
	LP-8B-2.0	1,68	16,6	22,3	28	1,34

Tabela 4.12 – Valores de massa molar e polidispersidade para os copolímeros PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA sintetizados.

Os copolímeros obtidos no estudo de ação catalítica foram ainda submetidos à análises por calorimetria diferencial de varredura, análise termogravimétrica em atmosfera inerte, ensaios de intumescimento e de degradação hidrolítica com o objetivo de obter uma melhor caracterização das propriedades desses materiais. Esses resultados seguem nas próximas subseções.

4.2.2.1. Calorimetria Diferencial de Varredura

Os copolímeros obtidos nos estudos de ação catalítica foram submetidos a caracterização térmica por técnica de DSC. A *Figura 4.13* apresenta as curvas de DSC para o resfriamento e segundo aquecimento obtidas para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B.



Figura 4.13 – Curvas de DSC para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B, referentes: a) resfriamento e b) 2º Aquecimento.

Os valores de temperatura de cristalização ($T_{c,max}$), temperatura de fusão ($T_{m,min}$) e entalpia de fusão (ΔH_m) obtidos para estes materiais estão reunidos na *Tabela 4.13*. Os valores de $T_{c,max}$ foram obtidos da curva de resfriamento enquanto os valores de $T_{m,min}$ e ΔH_m foram obtidos da curva referente ao segundo aquecimento. Os valores de ΔH_m foram corrigidos em função da composição final dos copolímeros e expressam valores em Joule por grama do constituinte.

		PEG			PLLA			
	Reação	T _{c,max} / °C	T _{m,min} / °C	$\Delta H_m / Jg^{-1}$	T _{c,max} / °C	T _{m,min} / °C	$\Delta H_m / Jg^{-1}$	
Condição A	PEG 8k	31	65	170				
	PLLA-1s				95	145	36	
	PLLA-2s				(120)	173	47	
	LP-8A-0.3	29	61	121				
	LP-8A-0.5	26	53	85	80	154	43	
	LP-8A-1.0				79	166	45	
	LP-8A-1.5				82	166	48	
	LP-8A-2.0				(78)	169	50	
Condição B	LP-8B-0.3	28	61	151				
	LP-8B-0.5	28	59	130				
	LP-8B-1.0	2	39	57	88	162	46	
	LP-8B-1.5				81	168	51	
	LP-8B-2.0				(87)	172	55	

Tabela 4.13 - Temperatura de cristalização ($T_{c,max}$), temperatura de fusão ($T_{m,min}$) e entalpia de fusão (ΔH_m) obtidos para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B.

Os valores entre parênteses indicam cristalização observada durante o aquecimento

Os dados apresentados na *Tabela 4.13* mostram novamente que a *Condição A* apresenta melhores resultados na formação dos copolímeros. Analisando os valores de $T_{c,max}$, $T_{m,min} \in \Delta H_m$ obtidos para os blocos PEG é possível se observar que os copolímeros da série LP-8A apresentam uma drástica supressão da cristalinidade (o valor de ΔH_m o homopolímero PEG 8k é 170 J g⁻¹), atingindo a total ausência de PEG cristalino a partir do copolímero LP-8A-1,0. Observa-se, ainda, a depressão do ponto de fusão ($T_{m,min} = 66^{\circ}$ C para o PEG 8k) das fases cristalinas de PEG nos copolímeros que ainda apresentaram alguma cristalinidade do bloco PEG.

Para os materiais da série LP-8B a supressão total da cristalinidade do bloco PEG ocorre apenas para os copolímeros de maior razão molar n_{LLA}/n_{EG}, resultado da baixa conversão de monômero e baixo rendimento de copolímero obtidos na *Condição B*.

A *Figura 4.14* mostra a dependência da entalpia de fusão dos blocos PEG e PLLA com a composição dos copolímeros obtidos pelas *Condições A e B*.



Figura 4.14– Entalpia de fusão dos blocos PEG e PLLA em função da fração molar de LLA dos copolímeros sintetizados: a) Condição A, b) Condição B.

Uma breve análise dos dados contidos na *Figura 4.14* permite verificar que para os copolímeros obtidos nas duas Condições ocorre a diminuição progressiva da entalpia de fusão do bloco PEG à medida que o teor dos blocos PLLA aumenta. Uma vez que o bloco PLLA passa a ser predominante (x_{LLA} >0.5) a fusão do bloco PEG não é mais observada, evidenciando a total supressão de sua cristalinidade. Essa região de concentração equivale à observada na *Figura 4.9*, onde se verifica que a conversão do monômero atinge os valores mais elevados, embora a conversão observada para a *Condição A* seja ainda muito superior a observada para a *Condição B* na mesma região.

Os resultados de DSC apresentados na *Figura 4.14* sugerem que os materiais obtidos pela *Condição A* possuem blocos PLLA com dimensões suficientes para perturbar a cristalização do PEG, conforme observado pela diminuição dos valores de entalpia de fusão, e dessa forma evidencia a formação do copolímero bloco.

No caso dos materiais obtidos pela *Condição B* verificou-se, além da baixa conversão, uma menor interferência na cristalização do bloco PEG, evidenciando a formação de blocos PLLA menores. Considerando ainda a baixa supressão de cristalinidade observada e os valores elevados de entalpia de fusão e temperatura de fusão para os blocos PLLA, é plausível se propor a presença de homopolímeros de PLLA nos materiais obtidos pela *Condição B*, hipótese respaldada pelos resultados de GPC apresentados anteriormente, que mostram a presença de duas distribuições de massa molar nestes materiais (*Figura 4.12*).

De forma a resumir os resultados encontrados que apontam a baixa eficiência da *Condição B*, serão considerados os copolímeros LP-8A-2,0 e LP-8B-2,0. Estes dois copolímero apresentam a maior razão molar n_{LLA}/n_{EG} , apresentando rendimentos reacional e conversão de monômero superiores a 80%. Então, em que se baseia a conclusão de que a *Condição A* é mais adequada para a produção de copolímeros do que a *Condição B*?

Para responder essa pergunta é preciso relacionar os resultados anteriores. O copolímero LP-8B-2,0 apresentou rendimento reacional de 87% e conversão do monômero próximo a 85%. Entretanto, os resultados de GPC mostram a existência de uma distribuição bimodal de massa molar, indicando a clara presença de homopolímero PLLA. Esse resultado é comprovado pelos resultados obtidos por DSC, onde não se verifica uma depressão da temperatura de fusão dos blocos PLLA e também uma elevada cristalinidade, sugerindo a presença de cadeias livres de PLLA. Dessa forma, o rendimento reacional e a conversão de monômero elevados escondem um resultado importante, ou seja, o rendimento em termos de obtenção do copolímero é baixo, e a conversão se dá principalmente pela formação de PLLA.

4.2.2.2. Análise Termogravimétrica (TGA)

A degradação térmica dos homopolímeros PEG e PLLA foi discutida na *Seção 4.1.4*. Cabe agora discutir os resultados obtidos por TGA em atmosfera inerte para os copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA sintetizados nas *Condições A* e *B* do estudo de ação catalítica.

As *Figuras 4.15a*) e *4.15b*) apresentam as curvas termogravimétricas obtidas em atmosfera inerte para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B, respectivamente. Nas *Figuras 4.16a*) e *4.16b*) são apresentadas as derivadas das curvas termogravimétricas – DTG – em termos de porcentagem por minuto (%/min).

Como pode ser visto claramente da *Figura 4.15a*), a temperatura de degradação dos blocos PEG presentes nos copolímeros da série LP-8A, obtidos pela *Condição A*, não apresenta mudanças significativas em comparação ao homopolímero, ocorrendo por volta de 400°C (2ª etapa de perda de massa). Essa observação, confirmada no gráfico DTG apresentado na *Figura 4.16a*), mostra que a decomposição do PEG não é afetada pelo fato de este estar ligado quimicamente a cadeias PLLA em um copolímero. O mesmo resultado é verificado para os copolímeros da série LP-8B, obtidos pela *Condição B*, nas *Figuras 4.15b*) e *4.16b*).

Quanto à degradação dos blocos PLLA (1ª etapa de perda de massa nas curvas termogravimétricas), verifica-se para os copolímeros da série LP-8A uma significativa redução da temperatura correspondente à taxa máxima de degradação (T_{max}), obtidas a partir das curvas termogravimétricas diferenciais, em relação ao observado para os homopolímeros de PLLA. Os valores de temperatura de máximo de degradação estão agrupados na *Tabela 4.14*.



Figura 4.15 – Curvas termogravimétricas em atmosfera inerte para os copolímeros das séries a) LP-8A e b) LP-8B.



Figura 4.16 – Curvas termogravimétricas diferenciais (DTG) para os copolímeros das séries a) LP-8A e b) LP-8B.
		Condição A		Condição B		
	T _{max} / °C		T _{max} / °C	1 1 1 1	T _{max} / °C	
PEG 8k	413	LP-8A-0.3	282	LP-8B-0.3	240	
PLLA 1s	307	LP-8A-0.5	286	LP-8B-0.5	280	
PLLA 2s	319	LP-8A-1.0	288	LP-8B-1.0	309	
		LP-8A-1.5	281	LP-8B-1.5	316	
		LP-8A-2.0	287	LP-8B-2.0	334	

Tabela 4.14 – Temperatura correspondente à taxa máxima de degradação para os copolímeros das séries LP-8A e LP-8B, obtidos no estudo de ação catalítica

A queda de T_{max} referente à etapa de degradação do PLLA para os copolímeros da série LP-8A é da ordem de 30 a 38°C em relação ao homopolímero. Entretanto, mesmo com essa queda na temperatura de degradação, observa-se da *Figura 4.16a*) que o pico referente a esse evento de degradação é estreito, como observado para o homopolímero PLLA 2s. É importante destacar que esse evento de degradação é equivalente ao 3° estagio de degradação observado para homopolímeros de PLLA discutido na *Seção 4.1.4*, não sendo observados os estágios 1 e 2. A queda de T_{max} pode ser atribuída à elevada quantidade de catalisador *2-etilhexanoato de estanho* presente, uma vez que este irá catalisar as reações de transferência de cadeia e cisão aleatória durante a degradação.

No caso dos copolímeros da série LP-8B, observa-se o alargamento dos eventos de degradação relacionados aos blocos PLLA, como pode ser visto na *Figura 4.16b*). Esses resultados indicam a formação de misturas entre blocos PLLA ligados a copolímeros, homopolímeros e oligômeros de PLLA. A seta vermelha presente na *Figura 4.16b*) destaca o copolímero LP-8B-0,3, que apresenta apenas o evento de degradação relacionado a oligômeros de PLLA (primeiro estagio de degradação, como discutido na *Seção 4.1.4*).

Os estudos de termodegradação realizados comprovam novamente a superioridade da *Condição catalítica A* no que diz respeito à obtenção preferencial de copolímeros puros, uma vez que a formação de oligômeros e homopolímeros na Condição catalítica B esta evidente nos resultados apresentados.

4.2.2.3. Ensaios de Intumescimento

Os copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA sintetizados nas *Condições A* e *B* do estudo de ação catalítica conduzido foram submetidos a ensaios de intumescimento em água. O gráfico de barras na *Figura 4.17* apresenta os resultados obtidos para uma semana de intumescimento em água na temperatura de 37°C.



Figura 4.17 – Massa de água sorvida (%) para os copolímeros obtidos nas Condições A e B do estudo de ação catalítica.

Os resultados mostram que os copolímeros obtidos pela *Condição B* apresentam maior solubilidade e também maior grau de sorção de água do que os análogos obtidos pela *Condição A*.

Esse resultado já era esperado e esta de acordo com o previsto pelas características dos materiais: os copolímeros da série LP-8B apresentam menor massa molar e distribuição bimodal, dessa forma, os resultados de intumescimento apontam uma maior hidrofilicidade dos materiais devido à presença de maior teor de PEG nos copolímeros (o eixo superior do gráfico da *Figura 4.17* destaca a razão molar n_{LLA}/n_{EG} final dos materiais) e mesmo a presença de homopolímeros PEG não reagidos.

4.2.2.4. Ensaios de Degradação Hidrolítica

Os materiais das séries LP-8A e LP-8B obtidos pelas *Condições A* e *B* nos estudos da ação catalítica, respectivamente, foram por fim submetidos a ensaios de degradação hidrolítica em solução de tampão fosfato em pH 7,4 e sob temperatura de 37°C pelo período de 4 semanas. O acompanhamento da degradação foi realizado checando-se a massa residual nos intervalos de 1, 2 e 4 semanas. Foram realizadas, ainda, análises por GPC dos copolímeros degradados a fim de se acompanhar a evolução da degradação em termos da massa molar.

O gráfico de barras da *Figura 4.18* apresenta os valores de massa residual em função do tempo de degradação dos materiais.



Figura 4.18 – Massa residual apos degradação hidrolítica dos copolímeros das séries LP-8A e LP-8B em tampão fosfato pH 7,4.

Como pode ser observado da *Figura 4.18*, a massa residual após 4 semanas de degradação não se apresenta muito inferior ao observado na primeira semana de ensaio. Entretanto, destaca-se o fato que os materiais mais ricos em PEG apresentaram menor massa residual, de forma que deve ser considerada a possibilidade de extração de oligômeros solúveis, como copolímeros de baixa massa molar.

No que diz respeito ao acompanhamento de massa molar dos materiais degradados, a *Figura 4.19* apresenta a evolução de M_n do material degradado com o avanço da degradação, ao passo que a *Figura 4.20* apresenta os valores de polidispersidade registrados para as mesmas amostras.





Os resultados de massas molares apresentados na *Figura 4.19* mostram que após a primeira semana de ensaio ocorre a queda abrupta da massa molar dos copolímeros. É importante notar que a massa molar cai para valores próximos aos

registrados para o PEG utilizado como grupo iniciador. Esse resultado indica que após a primeira semana os blocos poliésteres de PLLA sofreram extensa degradação, restando os blocos PEG (que não são hidrolisados), responsáveis pela massa molar média que se mantém ao longo da degradação. Em outras palavras, após a degradação resta uma mistura de homopolímero de PEG e segmentos de cadeia oligoméricos e ácido lático.

Após 4 semanas de degradação não se observa variação de massa molar que possa sugerir que outro evento de degradação pronunciado possa estar ocorrendo.





O gráfico da *Figura 4.20* apresenta a evolução da polidispersidade dos materiais com o avanço da degradação. Após a primeira semana de degradação ocorre significativa elevação da polidispersidade dos copolímeros degradados, valores que tendem a estabilizar no decorrer dos ensaios.

O aumento de polidispersidade observado indica a ocorrência de cisões aleatórias nas cadeias de PLLA constituintes dos copolímeros. Essas cisões aleatórias deverão ocorrer até a extinção das ligações ésteres. Entretanto, vale destacar que as cadeias de PLLA são altamente hidrofóbicas, de forma que sua hidrólise esta sujeita a um controle cinético. De fato, essa hidrólise deve ter sido facilitada pela presença dos blocos hidrofílicos de PEG no copolímero.

4.3. Terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo.

As sínteses dos terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo foram realizadas com base nas condições experimentais desenvolvidas para os copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA. Com base nos resultados obtidos no estudo da ação catalítica do 2-etilhexanoato de estanho, optou-se em utilizar quantidades de catalisador compatíveis com a *Condição A*, que se mostrou a mais indicada para obtenção dos copolímeros e controle da reação.

Nesta etapa do projeto foram sintetizados os seguintes materiais:

PGL – homopolímero de glicolídeo;

poli(LLA-ran-GL)-b-PEG-b-poli(LLA-ran-GL) – (PEG-(LLA-r-GL)) copolímero tribloco com bloco aleatórios constituído de l-lactídeo e glicolídeo; PLLA-b-PGL-b-PEG-b-PGL-b-PLLA – (EGL 1s) terpolímero pentabloco; PGL-b-PLLA-b-PEG-b-PLLA-b-PGL – (ELG 1s) terpolímero pentabloco;

A Tabela 4.15 apresenta as condições de síntese empregadas para obtenção

desses copolímeros. O tempo de síntese utilizado foi de 44 horas, sendo que a adição do segundo monômero, quando pertinente, foi realizada após 22 horas.

Reação	% PEG	n _{GL} / n _{EG}	n _{LLA} / n _{EG}	$n_{(LLA+GL)} / n_{cat}$	n _{cat} / n _{PEG}	R %
PGL		17		21	1,1	54
EGL 1s	26,5	0,34	0,59	198	0,8	53
ELG 1s	26,2	0,33	0,57	191	0,9	87
PEG-(LLA-r-GL)	25,4	0,5	49	84	2,1	66

Tabela 4.15 – Proporções e condições empregadas na síntese dos terpolímerosbaseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo.

Os homopolímeros de glicolídeo e ácido glicólico apresentam baixa solubilidade na maioria dos solventes de uso comum, como clorofórmio, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etila e acetona.⁵⁷ Os copolímeros bloco sintetizados neste trabalhoque possuem o monômero glicolídeo na composição acompanham essa característica, apresentando baixa solubilidade mesmo quando em refluxo de tolueno, solvente utilizado nas sínteses. Outro resultado importante é a aparente maior reatividade do monômero glicolídeo se comparado ao l-lactídeo, uma vez que nos primeiros minutos das reações contendo o monômero glicolídeo se observa a formação de turbidez no meio reacional.

4.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN ¹H)

Devido à baixa solubilidade apresentadas pelos materiais em clorofórmio, as análises de RMN ¹H foram realizadas em dimetil sulfóxido deuterado (d₆-DMSO), com exceção do monômero glicolídeo, cujo espectro foi obtido em clorofórmio deuterado. A *Figura 4.21* apresenta os espectros de RMN ¹H obtidos para o monômero glicolídeo e o homopolímero PGL.



Figura 4.21 – Espectros de RMN ¹H obtidos para o monômero glicolídeo e para o homopolímero poli(glicolídeo) (PGL);

Como se observa na *Figura 4.21*, o deslocamento químico do hidrogênio do anel glicolídeo (hidrogênio *a*) sofre uma alteração após a reação de abertura do anel, passando de 4,97 ppm no glicolídeo para 5,07 ppm na unidade monomérica (hidrogênio *a*'). O sinal em 3,33 ppm (hidrogênio *b*) é referente aos hidrogênios alquílicos do etileno glicol, usado como iniciador na reação.

Na *Figura 4.22* são apresentados os espectros de RMN ¹H obtidos para os terpolímeros pentabloco EGL-1s e ELG-1s e para o terpolímero de bloco aleatório PEG-(LLA-r-GL) em d₆-DMSO. A resolução dos espectros é afetada pela natureza dos copolímeros, uma vez que mesmo os terpolímeros pentabloco devem apresentar segmentos aleatórios de cadeia decorrentes da adição do segundo monômero, uma vez que não se pode garantir que o primeiro monômero tenha sido completamente consumido no momento da adição do segundo.



Figura 4.22 - Espectros de RMN ¹H obtidos para os terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo;

Embora seja possível a atribuição dos sinais, a obtenção de dados quantitativos fica comprometida pela baixa solubilidade dos materiais (o que afeta a resolução) e pela presença de aleatoriedade nas cadeias, que acarreta na pluralidade de sinais com baixa intensidade, mascarando a composição real dos materiais. Desta forma os espectros de RMN ¹H não serão utilizados para calcular a composição final dos materiais.

4.3.2. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

Os terpolímeros sintetizados são solúveis em dimetilformamida desde que as soluções sejam aquecidas a temperaturas próximas a ebulição do solvente, sendo que a solução se mantém homogênea se mantida em temperaturas superiores a 40°C. Dessa forma, as análises de GPC puderam ser realizadas nas mesmas condições empregadas para os demais materiais.

A Figura 4.23 apresenta os cromatogramas obtidos para os terpolímeros constituídos de PEG, I-lactídeo e glicolídeo. É possível observar a presença de picos secundários, indicando a possível formação de mais de um polímero durante a síntese. Esses materiais secundários de baixa massa molar são possivelmente oligômeros de PLLA e PGL, formados durante as etapas de adição dos monômeros.



Figura 4.23 – Cromatogramas obtidos para os terpolímeros de PEG, LLA e GL.

Os picos principais exibidos nos cromatogramas indicam a formação de materiais com massa molar superior a do macroiniciador PEG, sendo este um indicativo da formação dos terpolímeros bloco. Entretanto, essa afirmação deve ser vista com ressalvas, pois existe a possibilidade destes picos serem referentes a homopolímeros de PLLA e/ou PGL, ou mesmo a outros copolímeros não desejados, como copolímeros bi-componentes.

Os resultados de massa molar, obtidos por GPC, são apresentados na *Tabela 4.16*. Os valores encontrados indicam a formação de polímeros com massa molar superior a do PEG utilizado como iniciador.

	M _n	Mw	Mz	N.A. /N.A.
	(10³ g mol⁻¹)	(10 ³ g mol ⁻¹)	(10 ³ g mol ⁻¹)	IVI _W /IVI _n
PEG 8k	5,8	6,5	7	1,1
PGL	1,6	1,9	2,3	1,2
EGL	6,4	9,9	12,3	1,6
ELG	7,9	15,1	20,4	1,9
PEG-(LLA-r-GL)	6,2	13,9	43,3	2,3

Tabela 4.16 – Massa molar e polidispersidade para os terpolímeros;

4.3.3. Análises térmicas – DSC e TGA

Os resultados de DSC e TGA referentes ao homopolímero PGL foram apresentados na *Seção 4.1*. As análises de DSC realizadas para os terpolímeros são apresentadas na *Figura 4.24*. Destaca-se o fato de o terpolímero de bloco aleatório não ter apresentado qualquer indicio de cristalização e fusão referente a blocos PLLA e/ou PGL, no resfriamento (curvas não mostradas) e segundo aquecimento, respectivamente.



Figura 4.24 – Curvas de DSC para os terpolímeros sintetizados. As setas destacam os picos de fusão dos blocos PEG, PLLA e PGL, quando presentes.

A *Tabela 4.17* apresenta os valores de temperatura de fusão e entalpia de fusão, medidos no segundo aquecimento, para os terpolímeros sintetizados. Os valores de entalpia de fusão foram corrigidos com relação à proporção mássica extraída a partir das curvas termogravimétricas, conforme discussão adiante, e expressam valores em Joule por grama do constituinte (e.g., Joule por grama de PLLA). A fusão do homopolímero PGL ocorre na temperatura (ponto de mínimo) de 212°C e apresenta entalpia de 77 J g⁻¹, podendo ser facilmente diferenciada da fusão do PLLA, que ocorre em temperaturas próximas a 175°C (*Tabela 4.3*).

	PEG		PLLA		PGL	
Beacão	$T_{m,min}$	ΔH_{m}	$T_{m,min}$	ΔH_{m}	T _{m,min}	ΔH_{m}
neaçao	(°C)	(J g⁻¹)	(°C)	(J g⁻¹)	(°C)	(J g⁻¹)
PEG 8k	65	170				
PLLA-2s			173	47		
PGL-1s					212	77
EGL-1s	48	27	159	36	204	17
ELG-1s	53	89			212	105
PEG-(LLA-r-GL)	53	45				

Tabela 4.17 – Temperatura e entalpia de fusão referentes ao segundo aquecimentopara os terpolímeros PEG, l-lactídeo e glicolídeo

No que diz respeito aos terpolímeros pentabloco, EGL-1s e ELG-1s, ocorreram resultados distintos. O terpolímero PGL-b-PLLA-b-PEG-b-PLLA-b-PGL (ELG-1s) apresentou eventos de fusão característicos dos blocos PEG e PGL, não sendo visível qualquer indício da cristalização e fusão dos blocos PLLA. Observa-se ainda a depressão do ponto de fusão para os blocos PEG, assim como a redução no valor entalpia de fusão, quando comparados ao homopolímero PEG 8k. Esses resultados indicam a formação do copolímero.

O terpolímero PLLA-b-PGL-b-PEG-b-PGL-b-PLLA (EGL-1s) apresentou picos de fusão para os três blocos constituintes. Entretanto, para todos os blocos verifica-se depressão do ponto de fusão e considerável queda de cristalinidade (observada pela queda nos valores de entalpia de fusão). A presença dos picos referentes ao bloco PLLA indicam que possivelmente obteve-se blocos PLLA de maior massa molar nesse material.

Por fim, o terpolímero poli(LLA-ran-GL)-b-PEG-b-poli(LLA-ran-GL), que possui um bloco central PEG e blocos laterais constituídos de segmentos aleatórios de monômeros l-lactídeo e glicolídeo, não apresentou cristalinidade referente a blocos PLLA e PGL, evidenciando a formação dos blocos aleatório. A cristalização de

blocos aleatórios não é esperada, pois não é possível estabelecer ordenamento a longas distâncias, requisito para a cristalização. Além disso, a depressão do ponto de fusão dos blocos PEG e a queda de cristalinidade apontada pelos valores de ΔH_m demonstram a formação do copolímero bloco.

Os ensaios de degradação térmica destes materiais apresentam os mesmos eventos de degradação observados para os homopolímeros que constituem os blocos, conforme discussão na *Seção 4.1*. A *Figura 4.25* apresenta as curvas termogravimétricas e termogravimétricas diferenciais obtidas para estes materiais.





O 1° estágio de degradação, associado à presença de oligômeros e degradação iniciada por grupos terminais (hidroxilas e carboxilas) é observada em pequena proporção para os terpolímeros, indicando a possível formação de segmentos

oligoméricos. O 3° estágio de degradação também é observado, apresentando o mesmo comportamento referente aos homopolímeros de PLLA e PGL, assim como se observa a degradação do PEG na faixa de 350°C a 450°C.

A *Tabela 4.18* apresenta estimativas da composição final dos materiais obtidas a partir dos resultados de TGA. Para isso considerou-se os valores de perda de massa relativos à: 1) blocos PLLA e PGL; 2) blocos PEG. A proporção relativa entre os blocos PLLA e PGL foi considerada como sendo igual à utilizada na síntese dos terpolímeros.

Tabela 4.18 – Composição percentual estimada para os copolímeros a partir dosresultados de TGA

	Meio reacional	Terpolímeros		
	%PEG	% PEG	% PLLA	% PGL
EGL-1s	26,5	46	37	17
ELG-1s	26,2	29	48	23
PEG-(LLA-r-GL)	25,4	35	36	29

4.3.4. Difração de Raios -X

Com o intuito de realizar uma verificação mais aprofundada a cerca da cristalinidade dos terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo, foram realizadas análises por difração de raios-X. A *Figura 4.26* apresenta os difratogramas obtidos para os homopolímeros de PEG, PLLA e PGL, e os terpolímeros EGL-1s, ELG-1s e PEG-(LLA-r-GL). Visualmente é possível verificar padrões de difração característicos de estruturas cristalinas referentes ao bloco central PEG em todos os terpolímeros analisados.



Figura 4.26 – Difratogramas de raios-X obtidos para os homopolímeros de PEG, PLLA e PGL e para os terpolímeros sintetizados.

A *Tabela 4.19* reúne os valores de máximo dos picos de difração referentes às fases cristalinas dos homopolímeros e terpolímeros. Os valores foram arranjados de forma que os sinais correspondentes ficassem em uma mesma coluna, de forma a facilitar a visualização das fases cristalinas presentes, tendo os homopolímeros PEG 8k, PLLA-2s e PGL-1s como referência.

			2.0		
			20		
PEG 8K		19,3		23,4	
PLLA-2s	16,7	19,1			
PGL			22,1		28,7
EGL	16,6	18,9	22,16		28,9
ELG		19,2	22,2	23,4	29
PEG-(LLA-r-GL)		19,2	22,1	23,3	28,9

Tabela 4.19 – Picos de difração de Raios-X obtidos para os terpolímeros constituídosde PEG, I-lactídeo e glicolídeo;

Analisando os dados da *Tabela 4.19* verifica-se que o terpolímero pentabloco EGL-1s apresentou picos de difração referentes a cristais de PEG, PLLA e PGL, resultado esperado pelos dados de DSC apresentados anteriormente, que mostraram a fusão das fases cristalinas referentes a estes três blocos.

O terpolímero ELG-1s, por sua vez, apresenta apenas os sinais referentes aos blocos PEG e PGL, não apresentando o sinal referente a fase PLLA no ângulo de 20 = 16,7. Esse resultado também é concordante com os resultados de DSC apresentados e é consequência da supressão da cristalinidade dos blocos PLLA devido ao impedimento conformacional imposto pelos blocos vizinhos PEG e PGL. Outro fator importante que leva a supressão da cristalinidade do bloco PLLA é o tamanho dos blocos formados, que neste caso devem ser pequenos.

Por fim, o terpolímero de blocos aleatórios PEG-(LLA-r-GL) apresentou sinais pouco intensos referentes as fases cristalinas de blocos PEG e PGL. Esses resultados estão de acordo com o baixo valor de entalpia de fusão observado para os segmentos PEG (*Tabela 4.17*) nas análises de DSC e a total ausência de fusão de blocos PGL e PLLA. Os picos referentes a cristalinidade do PGL são pouco intensos, sugerindo a formação de lamelas cristalinas em pequenas quantidades. Essa fase cristalina não pode ser observada por DSC devido a baixa concentração.

5. CONCLUSÃO

Os objetivos estabelecidos foram alcançados de forma satisfatória, possibilitando uma evolução sistemática e lógica do entendimento da reação de polimerização por abertura de anel (ROP) por mecanismo coordenação-inserção utilizando o catalisador 2-etilhexanoato de estanho(II).

A síntese dos copolímeros PLLA-b-PEG-b-PLLA, possibilitou o entendimento das condições reacionais básicas para a síntese em solução dos copolímeros e homopolímeros almejados. A temperatura de refluxo do tolueno, em torno de 110°C, se mostrou adequada para a reação, embora fosse inferior a temperatura utilizada nas reações em massa, que tipicamente está na faixa de 120 a 160°C.^[8-11] A temperatura de síntese reduzida diminui as possibilidades de reações secundárias, como as reações de trans-esterificação.

A partir do estudo de ação catalítica do 2-etilhexanoato de estanho,Sn(Oct)₂, foi estabelecido que o provável mecanismo da reação de polimerização por abertura de anel (ROP) ocorre pelas seguintes etapas:

- 1. Coordenação do grupo hidroxila do iniciador ao catalisador Sn(Oct)₂;
- Coordenação do monômero ao núcleo do catalisador e posterior inserção entre a ligação O-Sn existente entre o iniciador e o catalisador;
- 3. Propagação da reação pela adição de novas unidades monoméricas;

Condições do mecanismo:

- a. Eventos de transferência de cadeia são pouco freqüentes;
- Apenas os grupos iniciadores previamente coordenados ao catalisador irão participar da reação, de forma que o catalisador deve ser utilizado em razão equimolar as hidroxilas reativas do iniciador;

A Figura 5.1 apresenta a proposta de mecanismo obtida neste projeto.



Figura 5.1 – Mecanismo ROP proposto.

Por ultimo, a síntese dos terpolímeros baseados em PEG, I-lactídeo e glicolídeo foi bem sucedida. As condições reacionais estabelecidas para os copolímeros bicomponentes baseados em LLA e PEG se mostraram adequadas para as reações envolvendo o monômero glicolídeo, embora tenha se constatado a maior reatividade deste monômero na temperatura utilizada. Os terpolímeros obtidos apresentam comportamento distinto dos copolímeros bicomponente de PEG e I-lactídeo, principalmente quantos as questões de morfologia de fase cristalina.

6. PROPOSTAS DE CONTINUIDADE DO PROJETO

O estudo de ação catalítica realizado permitiu estabelecer em linhas gerais o mecanismo de ação do catalisador 2-etilhexanoato de estanho(II). Porém, estudos complementares devem ser realizados a fim de se estabelecer um mecanismo completo e contemplar as variáveis envolvidas.

Em linhas gerais, a metodologia deve incluir um estudo quanto a influencia dos seguintes fatores: concentrações de catalisador, iniciador e monômero, interdependência das concentrações, temperatura de ação.

Dentre os resultados mais importantes a serem obtidos estão:

- Relação iniciador/monômero, pela determinação da capacidade coordenativa do catalisador e da capacidade catalítica em termos de unidades de iniciador / núcleo de catalisador.
- Formação da coordenação iniciador/catalisador monômero e determinação da temperatura de ação catalítica.

No que diz respeito aos materiais sintetizados, verificou-se que os terpolímeros baseados em PEG, LLA e GL apresentam indicativos de comportamento LCST (*Lower Critical Solution Temperature*) em tolueno. O estudo prévio dessa propriedade foi realizado em solução aquosa, mostrando claramente esse efeito para os terpolímeros de bloco randômico (PGLA-b-PEG-b-PGLA) quando em massas molares reduzidas (da ordem de 3 kDa), com temperatura critica de separação de fases próxima a 35 °C.

7. REFERÊNCIAS

[1] Metanomski, W. V.; *Compendium of Macromolecular Nomenclature*. Blackwell Scientific, Oxford, **(1991)**

[2] Gedde, U.W.; *Polymer Physics*, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, **(1999)**

[3] Allen G, Bevington J.C., Booth C, Price C;*Cap. 6: Chain Segregation in Block Copolymers, 6.3 Micellization; em Comprehensive Polymer Science Vol. 2: Polymer Properties.* Pergamon Press (1989)

[4] Hoon Hyun, Jung Won Lee, Jae Song Cho, Yu Han Kim, Chang Rae Lee, Moon Suk Kim, Gilson Khang, Hai Bang Lee; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 131–135 e 313–314 (2008)

[5] Wen-Jen Lin, Lee-Wei Juang, Chi-Chang Lin; *Pharmaceutical Research* 20-4, 668-673(**2003**)

[6] Kumar R, Chen M, Parmar V, Samuelson L, Kumar J, Nicolosi R, Yoganathan S, Watterson A*J; Journal of the American Chemical Society 126*, 10640–10644. **(2004)**

[7] Ould-Ouali L, Ariën A, Rosenblatt J, Nathan A, Twaddle P, Matalenas T, Borgia M, Arnold S, Leroy D, Dinguizli M, Rouxhet L, Brewster M, Préat V; *Pharmaceutical Research* 21-9, 1581-1590 (2004)

[8] Xiuli Hu, Shi Liu, Xuesi Chen, Guojun Mo, Zhigang Xie, Xiabin Jing; *Biomacromolecules 9*, 553–560 **(2008)**

[9] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y; *Advanced Drug Delivery Reviews 47*, 113–131. **(2001)**

[10] Castro M.L., Wang S.H.; *Polymer Bulletin* 51-2, 151-58 (2003)

[11] Li-Li Mei, Guo-Ping Yan, Xiang-Hua Yu, Si-Xue Cheng, Jiang-Yu Wu; *Journal of Applied Polymer Science* 108, 93–98 (2008)

[12] Watanabe J, Kotera H, Akashi M; *Macromolecules 40,* 8731-8736 (2007)

[13] Liqiong Liao, Chao Zhang, Shaoqin Gong; *Reactive & Functional Polymers* 68 751–758 **(2008)**

[14] Zheng Zhang, Grijpma DW, Jan Feijen; *Journal of Controlled Release* 112, 57–63 (2006)

[15] Ling Fan, Xu-Feng Ni, Zhi-Quan Shen; *Colloid and Polymer Science* 286:327–333 (2008)

[16] Jae Song Cho, Byung Soo Kim, Hoon Hyun, Ju Yong Youn, Moon Suk Kim, Jae Hoon Ko, Young Hwan Park, Gilson Khang, Hai Bang Lee; *Polymer* 49, 1777-1782 (2008)

[17] So Young Kim, Kyung Eun Lee, Sung Sik Han, Byeongmoon Jeong; *The Journal of Physical Chemistry B 112*, 7420–7423 (2008)

[18] Zini E, Scandola M; *Biomacromolecules* 8, *3661-3667* (2007)

[19] Andronova N, Albertsson A.C., *Biomacromolecules* 7, 1489-1495 (2006)

[20] Albertsson A.C., Srivastava R.K.; *Advanced Drug Delivery Reviews* 60, 1077–1093 (2008)

[21] Ruan G, Feng S.S.; *Biomaterials 24*, 5037–5044 (2003)

[22] Yamamoto Y, Nagasaki Y, Kato Y, Sugiyama Y, Kataoka K; *J. Controlled Release 77*, 27–38 (2001)

[23] Drumheller P.D., Hubbell J.A.; *Journal of Biomedical Materials Research 29*, 207-215 (1995)

[24] Desai N.P., Hubell J.A.; *J Journal of Biomedical Materials Research 25*, 829-843 (1991)

[25] Pechar M., Ulbrich K., Subr V., Seymour L.W., Schacht E.H.; *Bioconjugate Chemistry* 11, 131–139 (2000)

[26] Ulbrich K, Subr V, Strohalm J, Plocova D, Jelinkova M; Rihova B; *J. Controlled Release 64*, 63–79. **(2000)**

[27] Tullo A; Chemical And Engineering News 80, 13-18. (2002)

[28] Tullo A; *Chemical And Engineering News* 78, 13. (2000)

[29] Gross R.A., Kalra B; *Science* 297, 803-807 (2002)

[30] Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D.; *Chemical Reviews* 104, 6147-6176 (2004)

[31] Gilding D. K., Reed A. M.; *Polymer 20*, 1459 (1979)

[32] Benicewicz B. C.; Hopper P. K. J.; Journal of Bioactive and Compatible Polymers 5, 453. (1990)

[33] Benicewicz B. C.; Hopper P. K. J.; Journal of Bioactive and Compatible Polymers 6, 64. (1991)

[34] Vogl O, Furukawa J; *Polymerisation of Heterocycles*; Dekker: New York; (1973)

[35] Kricheldorf H.R., *Chemosphere* 43, 49-54(**2001**)

[36] Kricheldorf H.R., Dunsing R.; *Makromolekulare Chemie- Macromolecular Chemistry And Physics* 187,1611 (1986)

[37] Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I.; *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry And Physics* 191, 1057 (1990)

[38] Kowalski A., Duda A., Penczek S.; *Makromolekulare Chemie*- Rapid Communications 19, 567 (1998)

[39] Zhang X., McDonald M., Goosen F.A., Auley K.B.; *Jornaul of Polymer Science* 32, 2965. (1994).

[40] Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Stricker A.; *Macromolecules* 33, 702 (2000)

[41] Kuk Ro Yoon, Yongseong Kim, Insung S Choil; *Journal of Polymer Research* 11, 265–268 **(2004)**

[42] Allcock H.R., Lampe F.W., Mark JE; *Contemporary Polymer Chemistry*- 3rd ed. cap 6. **(2003)**

[43] Ryner M, Stridsberg K, Albertsson AC, von Schenck H, Svensson M; *Macromolecules* 34, 12, 3877-3881 **(2001)**

[44] Turnbull, D.; Fischer, J. C.; Journal of Chemical Physics B2, 301. (1949)

[45] Castro M.L., Wang S.H.; Polymer Bulletin 51, 2, 151-58 (2003)

[46] Li-Li Mei, Guo-Ping Yan, Xiang-Hua Yu, Si-Xue Cheng, Jiang-Yu Wu; *Journal of Applied Polymer Science* 108, 93–98 (2008)

[47] Watanabe J, Kotera H, Akashi M; *Macromolecules 40,* 8731-8736 (2007)

[48] Voorhees K.J., Baugh S.F., Stevenson D. N.; *Thermochimica Acta* 274, 187-207 (1996)

[49] W.-C. Lai, W.-B. Liau / *Polymer* 44, 8103–8109 (2003)

[50] Han S., Kim C., Kwon D.; *Polymer* 38-2, 317 323 (1997)

[51] Liu X., Zoub Y., Li W., Cao G., Chen W.; *Polymer Degradation and Stability* 91, 3259-3265 (2006)

[52] Lai W.-C., Liau W.-B., Lina T.-T.; *Polymer* 45, 3073–3080 (2004)

[53] Sheth M, Kumar R.A., Dave V., Gross R.A., McCarthy S.P.; *Journal of Applied Polymer Science* 66,8, 1495-1505 (1997)

[54] Nijenhuis A.J., Colstee E., Grijpma D.W., Pennings A.J.; *Polymer* 37,26, 5849 (1996)

[55] Nakafuku C., Sakoda M.; Polymer Journal 25, 9, 909-917 (1993)

[56] Yang J.M., Chen H.L., You J.W., Hwang J.C.; *Polymer Journal* 29, 8, 657-662 (1987)

[57] Schmitt, E.: "Polyglycolic acid in solutions", U.S. Pat 3 737 440, (1973)