



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

LUCAS POLO DA FONSECA

POLIMERIZAÇÃO MEDIADA POR UREIAS DINÂMICAS E SUAS APLICAÇÕES

Campinas

2021

LUCAS POLO DA FONSECA

POLIMERIZAÇÃO MEDIADA POR UREIAS DINÂMICAS E SUAS APLICAÇÕES

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti

O arquivo digital corresponde à versão final da Tese defendida pelo aluno Lucas Polo da Fonseca e orientada pela Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

F733p Fonseca, Lucas Polo da, 1994-
Polimerização mediada por ureias dinâmicas e suas aplicações / Lucas
Polo da Fonseca. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Maria Isabel Felisberti.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
Química.

1. Polimerização. 2. Poliuretanos. 3. Anfífilico. 4. Ureia. 5. Síntese. I.
Felisberti, Maria Isabel, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Dynamic urea bond-mediated polymerization and its applications

Palavras-chave em inglês:

Polymerization

Polyurethanes

Amphiphilic

Urea

Synthesis

Área de concentração: Físico-Química

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Maria Isabel Felisberti [Orientador]

Watson Loh

Edvaldo Sabadini

Luiz Henrique Catalani

Rafael Bergamo Trinca

Data de defesa: 07-10-2021

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-3140-8589>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2358424609510735>

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Isabel Felisberti (Orientadora)

Prof. Dr. Watson Loh (Universidade Estadual de Campinas)

Prof. Dr. Edvaldo Sabadini (Universidade Estadual de Campinas)

Prof. Dr. Luiz Henrique Catalani (Universidade de São Paulo)

Dr. Rafael Bergamo Trinca (Universidade de São Paulo)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **Lucas Polo da Fonseca**, aprovada pela Comissão Julgadora em 7 de outubro de 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Bel por ter me orientado como aluno de iniciação científica, de 2013 a 2017, e como doutorando de 2017 a 2021, e também agradeço por todo trabalho, direto e indireto, que possibilitou a execução deste projeto de pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo nº 88882.329208/2019-01, pela bolsa de doutorado.

Agradeço a Fundação de amparo a pesquisa do estado de são paulo (FAPESP) processo nº 2015/25406-5 pelo financiamento.

Agradeço a Daniela de Moraes Zanata, minha companheira e melhor amiga, por nossa relação de amizade e companheirismo que muito me fortalece, por toda ajuda ao longo deste período de doutorado, pelas discussões científicas e por sua colaboração no projeto relacionado as PU ramificadas.

Agradeço a minha mãe Dra. Carla M. N. Polo da Fonseca por ter me incentivado a perseguir o caminho da ciência, exploração e questionamento. Obrigado por todo apoio, por nossa parceria, cantorias e amizade.

Agradeço o meu pai Germano Lobato da Fonseca por nossa parceria e amizade, e em especial por ter me ensinado a beleza e a grandeza da música, a qual sempre me acompanhou em todos os momentos de minha vida sendo fonte de alívio emocional e de inspiração.

Agradeço o meu irmão Thiago Polo da Fonseca pela amizade e parceria que sempre tivemos. Você, minha mãe, meu pai e a Daniela são para mim uma grande inspiração.

Agradeço os meus avós Maria da Glória Nascimento Polo e Carlos Polo Amador, nossa amizade sempre foi muito especial para mim, obrigado por todo apoio que me deram neste período e ao longo de toda minha vida.

Agradeço a Dra. Cony Gauche e Dra. Annelize Zambon Barbosa Aragão pelo suporte com os ensaios de viabilidade celular.

Agradeço o M. Sc. Hugo C. Loureiro pelas imagens de microscopia.

Agradeço o Dr. Luís G. Teixeira, Dr. Marcelo Faleiros e a Profa. Dra. Teresa D. Z. Atvars pelo suporte com os experimentos de irradiação UV.

Agradeço a todos os colegas do laboratório I-114, em especial ao Rafael Natal Lima de Menezes e Giovanni Bortoloni Perin, pela amizade, conversas e discussões científicas.

Agradeço a todos os professores, técnicos e funcionários do Instituto de Química da Unicamp que com muito trabalho duro possibilitam a existência e manutenção da infraestrutura necessária para realização deste projeto de doutorado.

Agradeço a Deus por toda força e apoio.

RESUMO

Poliuretanas (PU) são polímeros versáteis quanto à composição, propriedades e aplicações, sendo tradicionalmente preparadas por poliadição, rota que não permite o controle da arquitetura, massa molar e funcionalidade das pontas de cadeias. Neste trabalho, foi desenvolvida uma rota alternativa para a síntese de PU, a polimerização mediada por ureias dinâmicas (PMUD), que se baseia no equilíbrio de dissociação de ureias impedidas. A diisopropilamina (DIPA), empregada como agente desativador reversível de isocianato, reage com os isocianatos, formando ureias impedidas. A dissociação destas ureias restaura ambos isocianato e a DIPA. O isocianato, por sua vez, reage com polióis originando as poliuretanas. O equilíbrio de dissociação da ureia é a chave para manter a concentração de isocianato no meio reacional baixa e aproximadamente constante. Desta forma, a PMUD ocorre a uma taxa menor, permitindo o controle cinético da massa molar, arquitetura e funcionalidade de grupos terminais das poliuretanas, além da redução da dispersidade de massas molares. Homopolímeros e copolímeros anfifílicos, lineares e ramificados, foram sintetizados *via* PMUD na ausência de solventes e caracterizados de acordo com a composição, massa molar e propriedades físico-químicas. A dispersidade de massas molares de PU preparadas por PMUD foi inferior a 1,5 para PU lineares, e entre 1,6 e 3,0 para PU ramificadas. A razão molar entre DIPA e isocianatos se mostrou primordial para a redução da dispersidade de massas molares. A massa molar média ponderada (M_w) foi controlada cineticamente na faixa de 1 a 6 kDa para as PU lineares, baseadas em 1,4-butanodiol e diisocianato de isoforona (IPDI), enquanto para as PU ramificadas e anfifílicas, baseadas em poli(etileno glicol), policaprolactona triol e IPDI, M_w variou de 4 a 50 kDa, de acordo com os parâmetros reacionais. As poliuretanas anfifílicas e ramificadas se auto-organizaram em soluções aquosas, que apresentaram comportamento *LCST*. Abaixo da temperatura de separação de fases (T_{cp}), foram observados agregados de $R_h \approx 8$ nm, possivelmente micelas. Acima da T_{cp} , glóbulos de maior tamanho e separação de fases macroscópica foram observados, assim como uma eventual gelificação. As PU ramificadas foram funcionalizadas com antraceno, permitindo a foto-reticulação reversível *via* cicloadição 4+4 dos glóbulos e a formação de nanogéis termo- e foto-responsivos, capazes de encapsular moléculas hidrofóbicas, como o vermelho do Nilo.

ABSTRACT

Polyurethanes (PU) are versatile polymers in terms of composition, properties and applications, traditionally prepared by polyaddition, a route that does not allow the control over the architecture, molar mass, and chain-end functionality of the PU. In this work, an alternative route for PU synthesis was developed, called dynamic urea bond-mediated polymerization (DUBMP), which is based on the dissociation equilibrium of hindered ureas. Diisopropylamine (DIPA) was used as an isocyanate reversible deactivator, reacting with isocyanates to form hindered ureas. Dissociation of these ureas restores both isocyanate and DIPA. The isocyanate, in turn, reacts with polyols giving rise to polyurethanes. The urea dissociation equilibrium is the key to keeping the isocyanate concentration in the reaction medium low and approximately constant. Thus, DUBMP occurs at a lower rate, allowing kinetic control of the molar mass, architecture, and chain-end functionality of polyurethanes, in addition to reducing the molar mass dispersity. Amphiphilic homopolymers and copolymers, linear and branched, were synthesized via DUBMP in the absence of solvents and characterized according to composition, molar mass and physicochemical properties. The molar mass dispersity of PU prepared by DUBMP was less than 1.5 for linear PU, and between 1.6 and 3.0 for branched PU. The molar ratio between DIPA and isocyanates was essential to reduce the molar mass dispersity. The mass average molar mass (M_w) was kinetically controlled in the range of 1 to 6 kDa for linear PUs, based on 1,4-butanediol and isophorone diisocyanate (IPDI), while for branched and amphiphilic PUs, based on poly(ethylene glycol), polycaprolactone triol and IPDI, M_w ranged from 4 to 50 kDa, according to the reaction parameters. Amphiphilic and branched polyurethanes self-assemble in aqueous solutions, and presents an LCST behavior. Below the phase separation temperature (T_{cp}), aggregates of $R_h \approx 8$ nm were observed, possibly micelles. Above T_{cp} , larger globules and macroscopic phase separation were observed, as well as an eventual gelation. The branched PU were functionalized with anthracene, allowing the reversible photo-crosslinking via [4+4] cycloaddition of the globules and the formation of thermo- and photo-responsive nanogels, capable of encapsulating hydrophobic molecules, such as Nile red.

Lista de Figuras

Introdução

Figura 1 -	Mecanismo simplificado da poliadição entre diisocianato e diol	23
Figura 2 -	Equilíbrio de dissociação de ureias impedidas	25
Figura 3 -	Mecanismo simplificado da reação de polimerização mediada por ureias dinâmicas (PMUD)	27
Figura 4 -	Representação esquemática do mecanismo de polimerização em etapas de uma reação de poliadição entre um diisocianato (A-A) e um diol (B-B)	28
Figura 5 -	a) Grau de polimerização (DP^T) vs conversão (p), b) Massa molar média numérica teórica (M_n^T) vs p, c) Massa molar média ponderada (M_w^T) vs p, e d) dispersidade de massas molares ($\bar{D}^T$) vs p. Os gráficos foram construídos considerando-se a massa molar da unidade repetitiva de 312,42 Da, resultado da soma das massas molares do butanodiol (BD) (90,12 Da) e do IPDI (222,3 Da) e as equações 2-5	30
Figura 6 -	Mecanismo simplificado da polimerização mediada por ureias dinâmicas	32
Figura 7 -	a) Estrutura química das poliuretanas e da diureia impedida com os hidrogênios identificados por letras. b e c) Espectros de 1H RMN de poliuretanas baseadas em BD e IPDI preparadas por PMUD utilizando razões molares n_{DIPA}/n_{NCO} de 1 e tempo de reação de 12 h (b), e $n_{DIPA}/n_{NCO} = 0,25$ e tempo de reação de 96h (c)	36
Figura 8 -	Conversão (p) vs (n_{DIPA}/n_{NCO}) para diferentes condições reacionais e tempos de reação: ($\square$) 70°C e 48 h; ($\triangleleft$) 70 °C, fluxo de N_2 e 48 h; ($\circ$) 110 °C, fluxo de N_2 e 48 h; ($\triangle$) 110 °C, fluxo de N_2 e 72 h	37
Figura 9 -	Cromatogramas de GPC obtidos em THF (1 mL min ⁻¹) para PU purificadas, sintetizadas por PMUD utilizando razões molares n_{DIPA}/n_{NCO} de a) 1 b) 0,75 c) 0,5 e d) 0,25 a 110 °C e sob fluxo de N_2 por diferentes tempos de reação: (—) 48 h; (—) 72 h; (—)	38

	96 h, e cromatogramas de alíquotas do meio reacional, sem purificação, dos mesmos sistemas, após 48 h (—) e 72 h (—)	
Figura 10 –	Cromatogramas de <i>GPC</i> obtidos em CHCl_3 sob fluxo de 0,5 mL min^{-1} de alíquotas de meios reacionais a 110 °C e sob fluxo de N_2 , a diferentes razões molares $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$: a) 0; b) 0,25; c) 0,5; d) 0,75, e e) 1. As alíquotas foram retiradas em diferentes tempos de reação	41
Figura 11 –	M_w e $\bar{D}$ vs tempo de reação para reações conduzidas a 110 °C, fluxo de N_2 e razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de a) 0; b) 0,25; c) 0,5; d) 0,75 and e) 1. M_w (■) $\bar{D}$ (○)	42
Figura 12 –	a) p, b) M_n , c) M_w , e d) $\bar{D}$ vs $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ para as PU baseadas em BD e IPDI após 72 h de reação. Resultados experimentais para PU purificadas (□) e valores estimados pelo modelo de Flory (◀). As linhas tracejadas servem de guia para os olhos	43
Figura 13 –	a) Conversão p, b) Concentração de hidroxilas [OH] e c) o inverso da concentração de hidroxilas $[\text{OH}]^{-1}$ vs o tempo de reação para PMUD entre BD e IPDI conduzida a 110 °C e fluxo de N_2 a diferentes razões molares $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$: (△) 0,25; (○) 0,5 e (□) 1	44
Figura 14 –	Procedimento usado para a síntese de poliuretanas telequéllicas	46
Figura 15 –	Espectros de ^1H RMN da poliuretana baseada em BD e IPDI preparada por PMUD a razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}} = 0,25$ a 110 °C e sob fluxo de N_2 por 96h (—) e da poliuretana telequéllicas (—) com os sinais atribuídos, de acordo com a identificação dos hidrogênios nas estruturas químicas dos polímeros com os átomos de hidrogênio identificados por letras. O sinal (*) indica carbono assimétrico, enquanto (x) indica sinais relativos a hidrogênios de éter dietílico residual, oriundo do processo de purificação	47
Figura 16 –	Cromatogramas GPC em CHCl_3 (0,5 mL min^{-1}) do PEG3k, $\text{PU}_{\text{telequéllica}}$ e PEG-b- $\text{PU}_{\text{telequéllica}}$	48

Figura 17 –	Espectros de DOSY para a) solução de PEG-b-PU _{telequélíca} em CDCl ₃ e b) misturas físicas de PEG e PU _{telequélíco} em CDCl ₃ . Ambas solução e mistura física apresentam as mesmas massa total de polímeros e fração mássica de PEG e PU _{telequélíca}	50
Figura 18 –	Representação esquemática da poliadição entre um triol e um diisocianato, dando origem a PU ramificadas a conversões inferiores a conversão crítica ($p < p_c$) e a redes poliuretânicas a $p \geq p_c$	53
Figura 19 –	Número de depósitos de patente trianual no período de 1989 e 2019 normalizado em relação ao total de patentes. Gráfico adaptado do Google Patents utilizando os termos de busca “polyurethane” e “amphiphilic”	54
Figura 20 –	a) Representação esquemática da síntese das PU _{ramificada} , relativa às três diferentes séries de PU _{ramificada} sintetizadas utilizando diferentes parâmetros de reação. b) Representação esquemática de uma PU _{ramificada} , que contém uma estimativa do comprimento de cadeia do PEG (cl_{PEG}) e de uma ramificação do PCL-triol (cl_{PCL}), realizada considerando o PCL-triol simétrico e M_n determinada por ¹ H RMN, de ambos os precursores	64
Figura 21 –	a) Estrutura química das PU _{ramificada} com hidrogênios e carbonos identificados por letras e espectros de RMN de b) ¹ H e c) ¹³ C da PU _{ramificada} ⁶⁶ . O traço azul ao final das estruturas significa que estão conectadas covalentemente a segmentos de IPDI	65
Figura 22 –	a) Estrutura química da PUR com a atribuição dos hidrogênios utilizados para o cálculo da conversão. b) Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ do meio reacional da PU _{ramificada} ^{0,59_1} , após 2 h de reação, acetilado com anidrido trifluoracético	67
Figura 23 –	Cromatogramas de GPC para a) PCL-triol (□), PEG (○), PU _{ramificada} ⁶⁶ (△), PU _{ramificada} ⁵⁹ (▽) e PU _{ramificada} ⁵⁵ (◁); b) PU _{ramificada} ^{59_1} (□), PU _{ramificada} ^{59_0,25} (○) e PU _{ramificada} ^{59_0,125} (△); c) PU _{ramificada} ^{55_4k} (□),	71

	PU _{ramificada55_7k} (○), PU _{ramificada55_13k} (△) e PU _{ramificada55_19k} (▽)	
Figura 24 –	Curvas de DSC de segundo aquecimento dos precursores PEG e PCL-triol e da série PU _{ramificada55} f _{PEG}	72
Figura 25 –	a) Conversão vs tempo de polimerização determinada por ¹ H RMN; b) M _n (GPC) vs p e c) M _w e Đ (GPC) vs p para série PU _{ramificada55} _M _w	73
Figura 26 –	a) Conversão (p) versus tempo para PU _{ramificada59_1} (□), PU _{ramificada59_0,25} (○) e PU _{ramificada59_0,125} (△). M _w (■) e Đ (□) versus tempo de polimerização e p para b) PU _{ramificada59_1} , c) PU _{ramificada59_0,25} e d) PU _{ramificada59_0,125}	75
Figura 27 –	Distribuição de R _h obtidas por DLS em experimentos cíclicos de a) aquecimento e b) resfriamento de soluções aquosas de PU _{ramificada55_19k} a 0,0125 % em massa. c) T _{cp} versus M _w para série PU _{ramificada55} _M _w obtida mediante aquecimento (□) e resfriamento (○)	77
Figura 28 –	Curva de distribuição de R _h obtida por DLS para série PU _{ramificada55} _M _w a 0,125 mg mL ⁻¹ em meio aquoso, em função da temperatura, para a) PU _{ramificada55_4k} - aquecimento, b) PU _{ramificada55_4k} - resfriamento, c) PU _{ramificada55_7k} - aquecimento, d) PU _{ramificada55_7k} - resfriamento, e) PU _{ramificada55_13k} - aquecimento e f) PU _{ramificada55_13k} - resfriamento	78
Figura 29 –	a) Transmitância a 500 nm em função da temperatura para soluções aquosas (1 mg mL ⁻¹) de (□) PU _{ramificada66} , (○) PU _{ramificada59} , e (△) PU _{ramificada55} . b) T _{cp} das PU _{ramificada} como função da fração mássica de PEG (f _{PEG}). As linhas pontilhadas servem de guia para os olhos	80
Figura 30 –	a) Imagens de uma solução aquosa de PU _{ramificada55} (15 % em massa) submetida a aquecimento, mostrando a solução se tornando turva, a formação de duas fases macroscópicas, e a gelificação. b) T _{gel} (○), obtida no ensaio do tubo invertido, e T _{cp} (□), estimada visualmente como função da concentração de	82

PU_{ramificada}55. As linhas pontilhadas servem de guia para os olhos

Figura 31 –	Viabilidade celular determinada pelo ensaio MTS para PU _{ramificada} 66, PU _{ramificada} 59 e PU _{ramificada} 55 após 24 h de incubação com as células NIH 3T3 e concentração de polímero de 1 mg mL ⁻¹ e 10 mg mL ⁻¹ . *Colunas identificadas com a mesma letra não diferem significativamente, de acordo com o teste de Tukey (p < 0,05)	84
Figura 32 –	Representação esquemática do procedimento de funcionalização da PU _{ramificada} 55_13k com AM	92
Figura 33 –	a) Estrutura química dos componentes e b) espectros de ¹ H RMN da PU _{ramificada} 55_13k e PU _{ramificada} AM	93
Figura 34 –	Cromatogramas de GPC da PU _{ramificada} 55_13k e PU _{ramificada} AM	94
Figura 35 –	Distribuição de R _h em termos de volume a diferentes temperaturas medidas por DLS para soluções aquosas de PU _{ramificada} AM (0,025 % em massa) mediante a) aquecimento e b) resfriamento, e c) R _h vs. temperatura obtido na etapa de aquecimento	96
Figura 36 –	Distribuição de R _h em termos de volume a diferentes temperaturas medidas por DLS para soluções aquosas de PU _{ramificada} AM (0,035 % em massa) mediante a) aquecimento e b) resfriamento, e c) R _h vs. temperatura obtido na etapa de aquecimento	96
Figura 37 –	a) Espectro de ¹ H RMN da PU _{ramificada} AM em CDCl ₃ (25 °C) e D ₂ O (5 °C), normalizado pela intensidade do sinal H _d . b) Espectro de ¹ H RMN da PU _{ramificada} AM em D ₂ O e a 5 °C, 12 °C e 25 °C, normalizado pela intensidade do sinal de H ₂ O, e c) Esquema da transição de micelas para glóbulos e da estrutura interna segregada dos glóbulos	98
Figura 38 –	a) Esquema do método de preparação dos nanogéis de PU _{ramificada} AM. b) Reação de foto-cicloadição 4+4 entre as terminações de cadeia antraceno	99

Figura 39 –	a) Espectro de absorção na região do UV-Vis das alíquotas da dispersão Nanogel_0,035_40, retiradas a diferentes tempos de irradiação ($\lambda = 365$ nm), liofilizadas, e redispersas em DMSO. b) Distribuições de R_h em termos de volume da Nanogel_0,035_40 após 0, 10, e 180 min de irradiação ($\lambda = 365$ nm). c) Distribuições de R_h em termos de volume para Nanogel_0,025_25 a 25 °C (—) e 5 °C (- - -)	100
Figura 40 –	a) R_h a 25 °C vs $C_{PU_{ramificada}AM}$ para as dispersões de Nanogel preparadas a $T_q = 25$ °C (○) ou 40 °C (△). b) R_h vs temperatura para Nanogel_0,025_25 (□), Nanogel_0,035_40 (○) e Nanogel_0,025_40 (△) sujeitas a aquecimento. c) R_h vs. temperatura para Nanogel_0,025_40 sob ciclos de aquecimento (□) e resfriamento (○) sequenciais. Linhas pontilhadas servem de guia para os olhos	102
Figura 41 –	a) R_h vs ângulo de detecção (θ) obtido por DLS para Nanogel_0,025_25 a diferentes concentrações de 0,02 % em massa (□) e 0,01 % em massa (△), e b) plot de Guinier obtido por SLS para Nanogel_0,025_25 a 0,02 % em massa. $I(q)$ é a intensidade de espalhamento em função do vetor de espalhamento “q”, $I(0)$ é a intensidade do feixe de luz incidente, c é a concentração ($c = 0,2$ g L ⁻¹) e k é a constante de incremento de 32650 L g ⁻¹	103
Figura 42 –	a-b) Imagens de SEM da nanogel_0,025_25 liofilizada em superfície de silício. c) Histograma de raios obtido por SEM (■) e distribuição de R_h em termos de número de partículas obtido por DLS (—)	104
Figura 43 –	Espectro de absorção na região do UV-Vis e fotografias das dispersões nanogel_0,025_40 carregadas com vermelho do Nilo a 5 °C (—) e 25 °C (- - -)	105
Figura 44 –	Espectros de absorção na região do UV-Vis para Nanogel_0,025_25, após a irradiação a $\lambda = 280$ nm por diferentes tempos	106
Figura 45 –	a) Espectro de absorção na região do UV-Vis para Nanogel_0,025_25 antes da irradiação (—), após 3 h de irradiação a 365 nm (—), e após 6 h de irradiação a 280 nm	107

(—). **b)** Distribuição de R_h em termos de intensidade para Nanogel_0,025_25 a 5 °C, antes e após irradiação a 280 nm, e distribuição de R_h em termos de volume a 5 °C, após irradiação a 280 nm

Figura 46 –	a) Distribuições de R_h em termos de intensidade e b) R_h obtido por DLS para Nanogel_0,035_40 (0,015 m%) mantida a 25 °C por 1 dia, 5 dias e 10 dias	110
--------------------	---	------------

Apêndice

Figura A1 –	Estrutura química e espectro de RMN de ^1H contendo as atribuições de sinais do copolímero PEG-b-PUT	141
Figura A2 –	Espectros de RMN de ^1H da a) $\text{PU}_{\text{ramificada}59}$ e c) $\text{PU}_{\text{ramificada}55}$ em CDCl_3	142
Figura A3 –	Espectros de RMN de ^{13}C da a) $\text{PU}_{\text{ramificada}59}$ e c) $\text{PU}_{\text{ramificada}55}$ em CDCl_3	143
Figura A4 –	Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 das $\text{PU}_{\text{ramificadas}}$ purificadas, da série $\text{PU}_{\text{ramificada}0,55_M_w}$	144
Figura A5 –	Espectro de RMN de ^1H do PEG a) após acetilação, b) antes da acetilação, c) PCL-triol após acetilação e d) PCL-triol antes da acetilação com anidrido trifluoracético	145
Figura A6 –	Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 de alíquotas do meio reacional acetiladas das polymerizações entre BD e IPDI utilizando DIPA como desativador reversível a $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de a) 0,25, b) 0,5, e c) 1, retiradas em diferentes tempos de reação. A intensidade dos espectros foi normalizada de 0 a 1	147
Figura A7 –	Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 de alíquotas do meio reacional acetiladas da série $\text{PU}_{\text{ramificada}0,55_M_w}$ retiradas em diferentes tempos de reação de a) 8 h, b) 16 h, c) 21 h e d) 56 h Os espectros estão normalizados pela intensidade do sinal relativo ao hidrogênio H_d	148
Figura A8 –	Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 de alíquotas do meio reacional acetiladas das a) $\text{PU}_{\text{ramificada}0,59_1}$, b) $\text{PU}_{\text{ramificada}0,59_0,25}$, e c) $\text{PU}_{\text{ramificada}0,59_0,125}$, retiradas em diferentes tempos de	149

reação. Os espectros estão normalizados pela intensidade do sinal relativo ao hidrogênio H_d

- Figura A9 –** Cromatogramas de GPC para alíquotas do meio reacional das **150**
a) PU_{ramificada0,59_1}, **b)** PU_{ramificada0,59_0,25} e **c)** PU_{ramificada0,59_0,125} retiradas em diferentes tempos de reação
- Figura A10 –** Distribuições de massa molar obtidas por GPC para **a)** **151**
PU_{ramificada66}, **b)** PU_{ramificada59} e **c)** PU_{ramificada55} antes e após purificação por extração em água
- Figura A11 –** Espectro de absorção na região do UV-Vis de alíquotas da **152**
dispersão ND_0,035_40 retiradas após 3 h e 6 h de irradiação a $\lambda = 365$ nm, liofilizadas e redispersas em DMSO
- Figura A12 – a)** Distribuição de R_n em termos de intensidade para **153**
ND_0,025_40 (—) e ND_0,035_40 (—) antes da filtração antes e após irradiação a $\lambda = 365$ nm por 3h, e **b)** distribuição de R_n em termos de volume para ND_0,035_40 após filtração, após 3 h e 6 h de irradiação at $\lambda = 365$ nm, e antes de filtrar antes da irradiação
- Figura A13 – a)** Espectro de absorção na região do UV para dispersão de **154**
nanogel em DMSO a diferentes concentrações e **b)** absorbância a 260 nm em função da concentração de nanogel em DMSO

Lista de Tabelas

Tabela 1: Condições reacionais, $n_{\text{DIPA}/n_{\text{NCO}}}$, p , M_n , M_w , $\bar{D}$, $\bar{D}_T$ e rendimento (R).....	37
Tabela 2 - Constantes k para a PMUD a diferentes $n_{\text{DIPA}/n_{\text{NCO}}}$ a 110 °C sob fluxo de N_2	45
Tabela 3 – Composição do meio reacional e do copolímero em bloco PEG-b- $PU_{\text{telequímica}}$ em termos de fração mássica (f), determinados por 1H RMN, M_n , M_w e $\bar{D}$ determinados por GPC para o copolímero e precursores.....	49
Tabela 4. Fração mássica (f_i) e fração molar (x_i) dos precursores, razão molar $n_{\text{DIPA}/n_{\text{NCO}}}$, concentração da mistura reacional, tempo e temperatura de reação, método de purificação, composição da HPU expressa em termos de fração mássica e molar e fração molar de terminações de cadeia ureia impedida (x_{HU}) e hidroxila (x_{OH}), conversão (p), massa molar (M_n e M_w), $\bar{D}$, temperatura de transição vítrea (T_g), e temperatura de fusão (T_m).....	69
Tabela 5 – Composição em termos de fração mássica (f_x) e fração molar (x_x) de cada componente da $PU_{\text{ramificada55_13k}}$ e $PU_{\text{ramificadaAM}}$ e grau de funcionalização (DF) determinados por RMN de 1H e M_n , M_w e $\bar{D}$ determinados por GPC.....	93

Apêndice

Table A1 – Concentração inicial de $PU_{\text{ramificadaAM}}$ usada no prepare dos nanogéis (C_i) e concentração das dispersões de nanogel após filtração para remoção dos agregados de maior tamanho (C_F) para as diferentes dispersões de nanogéis.....	154
--	-----

Lista de abreviaturas

PU	Poliuretanas
PMUD	Polimerização mediada por ureias dinâmicas
DIPA	Diisopropilamina
$n_{\text{DIPA}}/n_{\text{-NCO}}$	Razão molar entre diisopropilamina e isocianatos.
$\bar{D}$	Dispersidade de massas molares
M_n	Massa molar média numérica
M_w	Massa molar média ponderada
BD	Butanodiol
IPDI	Diisocianato de isoforona
PEG	polietileno glicol
PCL	Policaprolactona
PCL-triol	Policaprolactona triol
<i>LCST</i>	<i>Lower critical solution temperature</i>
T_{cp}	Temperatura de separação de fases
R_h	Raio hidrodinâmico
UV	Ultra-violeta
T	Temperatura
TEG	Tetraetileno glicol
HDI	Hexametileno diisocianato
TEA	Trietanolamina

DP	Grau de polimerização
p	Conversão
DBTDL	Dibutil dilaurato de estanho
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetilformamida
^1H RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
^{13}C RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
PU _{telequímica}	Poliuretana telequímica
PEG3k	Poli(etileno glicol) com $M_n = 3$ kDa
PEG-b-PU _{telequímica}	Copolímero em bloco baseado em PEG3k e PU _{telequímica}
RI	Índice de refração
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d6	DMSO deuterado
DOSY	<i>Diffusion ordered spectroscopy</i>
GPC	Cromatografia por permeação em gel
f_x	Fração mássica do precursor “x”, subscrito, na poliuretana
x_x	Fração molar do precursor “x”, subscrito, na poliuretana
p _c	Conversão crítica de reticulação
f	Número de grupos funcionais dos monômeros
PLA	Poli(acido láctico)

<i>DMEM</i>	Meio essencial de Eagle modificado por MTS
PU _{ramificada}	Poliuretana ramificada
TFA	Anidrido trifluoracético
<i>DSC</i>	Calorimetria diferencial de varredura
T _{gel}	Temperatura de gelificação
<i>DLS</i>	Espalhamento dinâmico de luz
T _g	Temperatura de transição vítrea
T _m	Temperatura de fusão
PPG	Poli(propileno glicol)
PNIPAM	Poli(N-isopropil acrilamida)
PMTEG	Poli(metacrilato de tetra(etileno glicol)
λ	Comprimento de onda
AM	Antraceno-9-metanol
PTFE	Poli(tetrafluoroetileno)
FID	<i>Free induction decay</i>
SAXS	Espalhamento de raios-X
C _{PU_{ramificada}AM}	Concentração de PU _{ramificada} AM
T _q	Temperatura de <i>quench</i>
PDI	Polidispersidade obtida por DLS
N _{agg}	Número de agregação
t _c	Tempo de interação entre duas macromoléculas em uma colisão browniana

t_e	Tempo necessário para o entrelaçamento de duas cadeias poliméricas colidindo em uma colisão Browniana
<i>SEM</i>	Microscopia eletrônica de varredura
K_{eq}	Constante de equilíbrio de dissociação

SUMÁRIO

Seção	página
1 – Introdução.	23
2– Objetivos.	26
3– Estratégia.	26
4 – Capítulo 1: Polimerização mediada por ureias dinâmicas – PMUD.	27
4.1 – Introdução.	27
4.2 – Parte experimental.	32
4.3 – Resultados e discussão.	34
4.4 – Conclusão.	40
5 – Capítulo 2: Síntese e caracterização de poliuretanas ramificadas e anfífilas por PMUD e suas propriedades em solução aquosa	52
5.1 – Introdução.	52
5.2 – Parte experimental.	58
5.3 – Resultados e discussão.	62
5.4 – Conclusão.	84
6 – Capítulo 3: Nanogéis anfífilos responsivos	86
6.1 – Introdução.	86
6.2 – Parte experimental.	88
6.3 – Resultados e discussão.	91
6.4 – Conclusão.	109
7 – Conclusões finais.	110
8 – Referências bibliográficas.	112
9 – Apêndice.	141

1. INTRODUÇÃO

1.1. Poliuretanas, propriedades e aplicações

Poliuretanas (PU) são polímeros que apresentam grupos uretânicos ou carbamatos em suas unidades repetitivas, comumente resultante da poliadição entre polióis e poliisocianatos.^{1,2} A **Figura 1** apresenta o mecanismo simplificado da poliadição entre diisocianatos ($\text{OCN-R}_1\text{-NCO}$) e dióis ($\text{HO-R}_2\text{-OH}$).^{2,3}

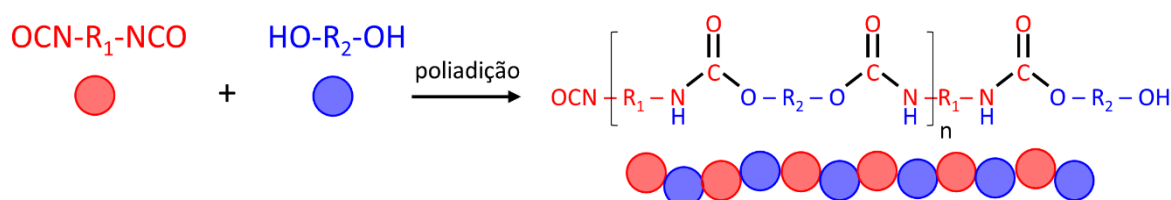


Figura 1 – Mecanismo simplificado da poliadição entre diisocianato e diol.

A disponibilidade de uma ampla variedade de polióis e poliisocianatos tornam as poliuretanas uma das classes de polímeros mais versáteis em termos de composição, arquitetura, propriedades e aplicações. Em geral, as poliuretanas podem se comportar como materiais rígidos e semicristalinos, amorfos e flexíveis, ou líquidos, a depender da estrutura química dos precursores.^{4–18} A presença dos grupos uretânicos ao longo da cadeia polimérica, bem como a estrutura química do diisocianato, também influenciam as propriedades mecânicas e em solução das poliuretanas.^{19–25} No estado sólido, os grupos uretânicos interagem entre si por ligações de hidrogênio, conferindo resiliência e elevada resistência mecânica.^{2,26–28} Além disso, a possibilidade de interações por ligações de hidrogênio envolvendo os grupos uretânicos confere a estes polímeros a capacidade de adesão a diversos substratos, como madeira e vidro.^{14,25,29}

As poliuretanas são usualmente aplicadas em revestimentos, espumas, elastômeros, tintas e adesivos. Para estas aplicações são requeridos polímeros de alta massa molar, usualmente produzidos por poliadição de polióis e poliisocianatos, empregando-se catalisadores, como aminas terciárias ou compostos baseados em estanho.^{2,14,25,26,30} Os precursores das poliuretanas são escolhidos de acordo com as propriedades almejadas, como rigidez, resiliência, e elasticidade.^{2,12,19,31,32} As reações secundárias, como a hidrólise parcial dos isocianatos, a formação de poliureia, de

alofanatos e biuretos, são ocasionadas pelas condições reacionais, e são muitas vezes desejadas para tais aplicações.^{33,34}

Por outro lado, o interesse em poliuretanas de menor massa molar e arquitetura controlada para aplicações biomédicas, como carreadores de fármacos, agentes de contraste, engenharia de tecidos, e materiais diversos, tem aumentado consideravelmente.^{5,35-45} Isto se deve principalmente ao fato de que as poliuretanas podem ser responsivas a estímulos externos como a variação de temperatura e de pH, e também biodegradáveis e/ou biocompatíveis.^{40,46-51} No entanto, uma série de fatores associados à poliadição, como a ausência de controle da massa molar e a necessidade de uso de solventes e/ou catalisadores, dificultam a pesquisa, produção industrial, e aplicação destes materiais na área de biomedicina.^{2,3,52,53} Para muitas aplicações avançadas, os polímeros devem apresentar distribuição de massa molar estreita e arquitetura controladas.⁵⁴⁻⁵⁶ Os desafios para a síntese de poliuretanas com estas características estão relacionados a elevada reatividade de isocianatos frente a nucleófilos próticos, o que conduz a elevadas taxas de polimerização e a ausência de controle sobre a massa molar e dispersidade de massas molares ($\bar{M}_w/\bar{M}_n$).^{22-24,52,57} Além disso, reações secundárias envolvendo isocianatos a temperaturas superiores a 60°C, como a reação entre isocianatos e grupo uretânicos, formando alofanatos, ou reações com contaminantes como água, aminas e álcoois primários, conduzem a incertezas sobre a arquitetura e funcionalidade terminal dos polímeros.^{1,57-59} A preparação de copolímeros poliuretânicos em bloco bem como de poliuretanas ramificadas também são dificultadas por estes mesmos fatores.^{10,15,22-24,43,60,61}

O interesse nas poliuretanas para aplicações biomédicas e a dificuldade de compreender suas propriedades, especialmente em solução, motivou o grupo da Professora Ilja Voets a sintetizar poliuretanas com arquitetura e massa molar precisamente definidas via reações sequenciais de proteção/desproteção de grupos funcionais.²²⁻²⁴ Isso possibilitou a correlação precisa entre a composição e arquitetura molecular com as propriedades de oligômeros poliuretânicos baseados em poli(etileno glicol) (PEG), diisocianato de isoforona (IPDI), ácido bis-2,2-hidroximetil propiônico (DMPA), dentre outros precursores em solução aquosa.²²⁻²⁴ Entretanto, a rota sintética em si, com um número elevado de etapas, inviabiliza a produção em larga escala destes materiais.

Neste trabalho, propõe-se uma rota alternativa para o preparo de poliuretanas que emprega ureias impedidas, produto da adição de aminas

secundárias estericamente impedidas e isocianatos, para o controle cinético da polimerização.

As ureias impedidas, ou ureias dinâmicas, possuem ao menos um átomo de nitrogênio ligado a grupos volumosos, como isopropilaminas ou tert-butila. Estas ureias são ditas dinâmicas, pois estas dissociam, estabelecendo-se o equilíbrio com os precursores isocianato e amina secundária estericamente impedida, **Figura 2**.⁶²⁻⁶⁴ A constante de equilíbrio de dissociação (k_1/k_{-1}) depende da temperatura e do volume dos grupos substituintes da ureia impedida, sendo tão maior quanto maior a temperatura ou o volume destes grupos. A presença de grupos substituintes volumosos compromete a planaridade da ureia e a sobreposição de orbitais π , enfraquecendo a ligação C-N de ureia e promovendo a dissociação de ureia em isocianato e amina.⁶²⁻⁶⁴

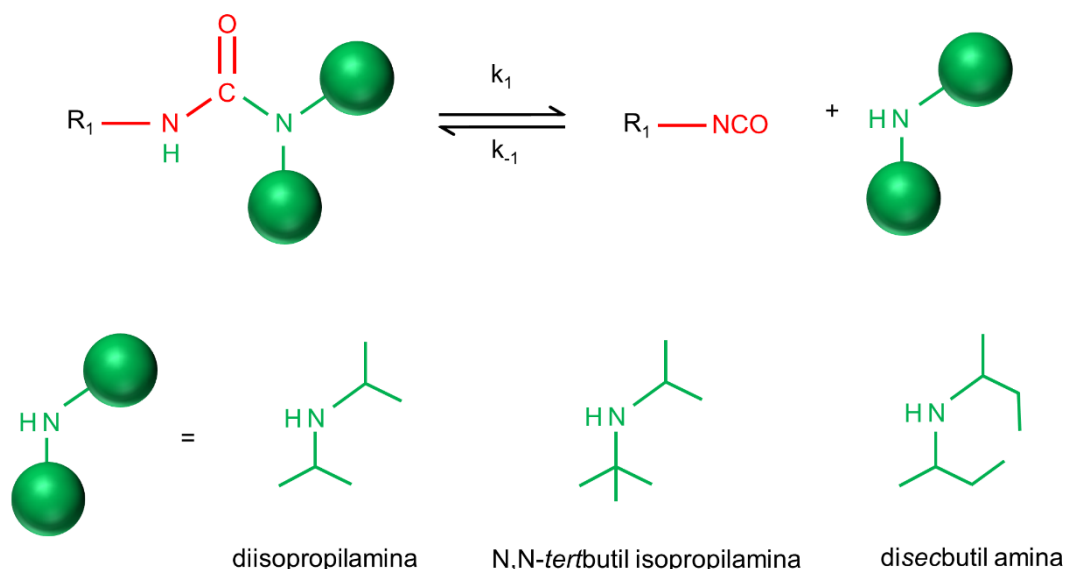


Figura 2 – Equilíbrio de dissociação de ureias impedidas.

A dissociação das ureias impedidas foi primeiramente relatada em 1974 por Stowell & Padegimas⁶⁴, os quais determinaram as constantes de equilíbrio de dissociação para uma série de ureias impedidas derivadas de um isocianato aromático e diferentes aminas secundárias estericamente impedidas. Por exemplo, a constante de equilíbrio de dissociação para a disec-butil ureia é de 0,017 a 127 °C, o que equivale a dissociação de 12% de grupos ureia.⁶⁴ Em 2009, Hutchby e col.⁶² publicaram o estudo da metanólise de uma série de ureias impedidas. Desde então, as ureias impedidas vem sendo majoritariamente empregadas em materiais poliméricos auto-regeneráveis.⁶⁵

O primeiro relato sobre o emprego de ureias impedidas em polímeros auto-regeneráveis foi publicado em 2014 por Ying e col.⁶³ para poliuretanas baseadas em tetra(etileno glicol) (TEG), hexametileno diisocianato (HDI), trietanolamina (TEA) e diaminas secundárias estericamente. A capacidade de auto-regeneração destes polímeros foi conferida pelo equilíbrio de dissociação dos grupos ureia, não sendo necessário qualquer estímulo externo, tal como o aquecimento ou radiação UV, por exemplo.

No presente trabalho, a dissociação de ureias foi estudada no contexto da preparação de poliuretanas com características estruturais controladas. Em princípio, a concentração de isocianato no meio reacional é controlada pela dissociação da ureia, propiciando o controle da taxa de polimerização e possivelmente das características estruturais de poliuretanas.

2. Objetivos

Este trabalho teve como objetivos o desenvolvimento de uma rota sintética para poliuretanas empregando-se ureias dinâmicas para o controle cinético da polimerização, a avaliação do potencial da rota de promover o controle da massa molar, dispersidade de massas molares, arquitetura molecular (poliuretanas lineares, ramificadas e em bloco) e funcionalidade de pontas de cadeia (poliuretanas telequéllicas). O uso desta rota para produção de materiais de interesse para aplicações avançadas e avaliação das propriedades destes materiais em meio aquoso também foram objetivos deste trabalho.

3. Estratégia

O objetivo desse trabalho foi o desenvolvimento de uma rota sintética que permitisse: 1) o controle sobre a massa molar das PU lineares e ramificadas, e redução da $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ das mesmas; 2) supressão de reações secundárias indesejáveis, conferindo melhor controle sobre a arquitetura e funcionalidade terminal das poliuretanas e seus copolímeros; e 3) dispensa o uso de solventes orgânicos e catalisadores na preparação/purificação de PU ramificadas e anfifílicas, facilitando a produção e o uso destes materiais para aplicações biomédicas.

Como estratégia para atingir estes objetivos propôs-se a polimerização mediada por ureias dinâmicas (PMUD), representada na **Figura 3**. Nesta

polimerização ocorre a desativação reversível de grupos isocianato *in situ* por aminas secundárias estericamente impedidas, mantendo-se a concentração de isocianatos reduzida no meio reacional ao longo da polimerização.^{10,66} Empregando-se esta rota de polimerização, foi possível preparar poliuretanas lineares e ramificadas com controle sobre a massa molar, $\bar{M}$ e arquitetura, além da supressão de reações secundárias.^{10,66,67}

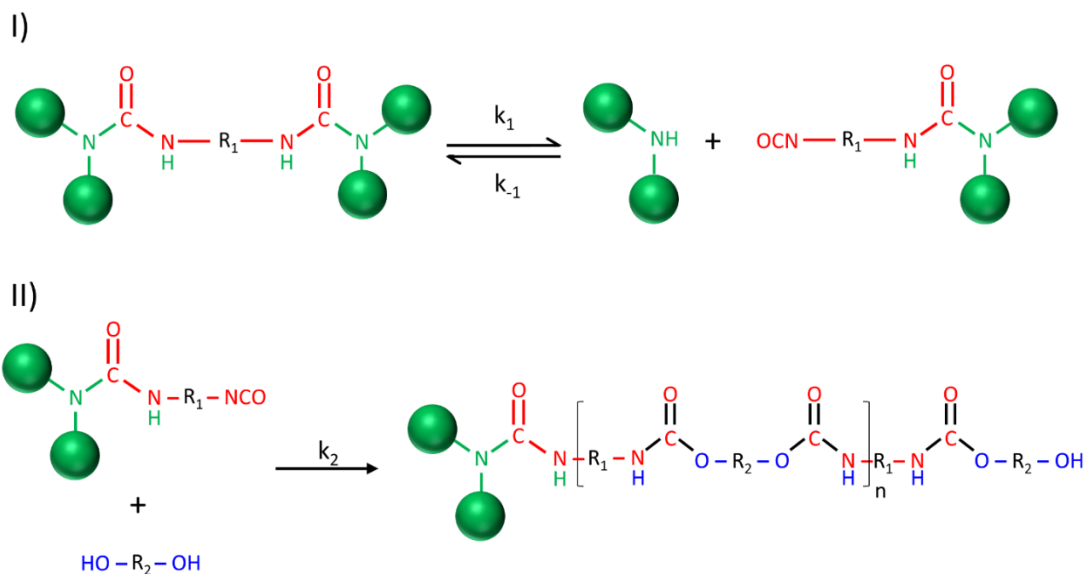


Figura 3 – Mecanismo simplificado da reação de polimerização mediada por ureias dinâmicas (PMUD).

Sendo assim, esta tese está estruturada em três capítulos: 1) relacionado ao estudo da PMUD e seu emprego no preparo de poliuretanas lineares, poliuretanas telequéticas e de copolímeros poliuretânicos em bloco; 2) síntese de PU ramificadas e anfífilas e o estudo de suas propriedades em meio aquoso; 3) preparo de nanogéis responsivos a temperatura e UV utilizando as PU ramificadas e anfífilas sintetizadas por PMUD como plataforma. Além disso, nos Capítulos 1 e 2 são discutidos os efeitos das condições de polimerização, tais como temperatura e razão molar $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ sobre a cinética de PMUD e, portanto, sobre as características estruturais e propriedades das poliuretanas.

4. Capítulo 1: Polimerização mediada por ureias dinâmicas - PMUD

4.1. Introdução

4.1.1. Poliuretanas e o mecanismo de polimerização em etapas

As poliuretanas são tradicionalmente produzidas por poliadição. De acordo com Flory^{68,69} e Carothers⁷⁰, a poliadição entre polióis e poliisocianatos pode ser descrita pelo mecanismo de polimerização em etapas e que segue a cinética de segunda ordem. Cada etapa da reação é caracterizada pela adição ou substituição nucleofílica entre os precursores com grupos funcionais nucleofílicos e eletrofílicos, tal como representado na **Figura 4** para a polimerização entre um diol e um diisocianato. No início da polimerização, as moléculas de diol (B-B) reagem com as moléculas de diisocianato (A-A) formando dímeros (B-BA-A). Quando a reação atinge um estágio em que a probabilidade de reação entre monômeros e dímeros se torna alta o suficiente, devido ao aumento na concentração de dímeros, ocorre a formação de trímeros (A-AB-BA-A e B-BA-AB-B). Na terceira etapa, dímeros podem reagir com trímeros, formando pentâmeros, ou ainda, trímeros podem reagir com monômeros formando tetrâmeros, de forma que a massa molar da cadeia polimérica aumenta conforme os oligômeros reagem entre si.

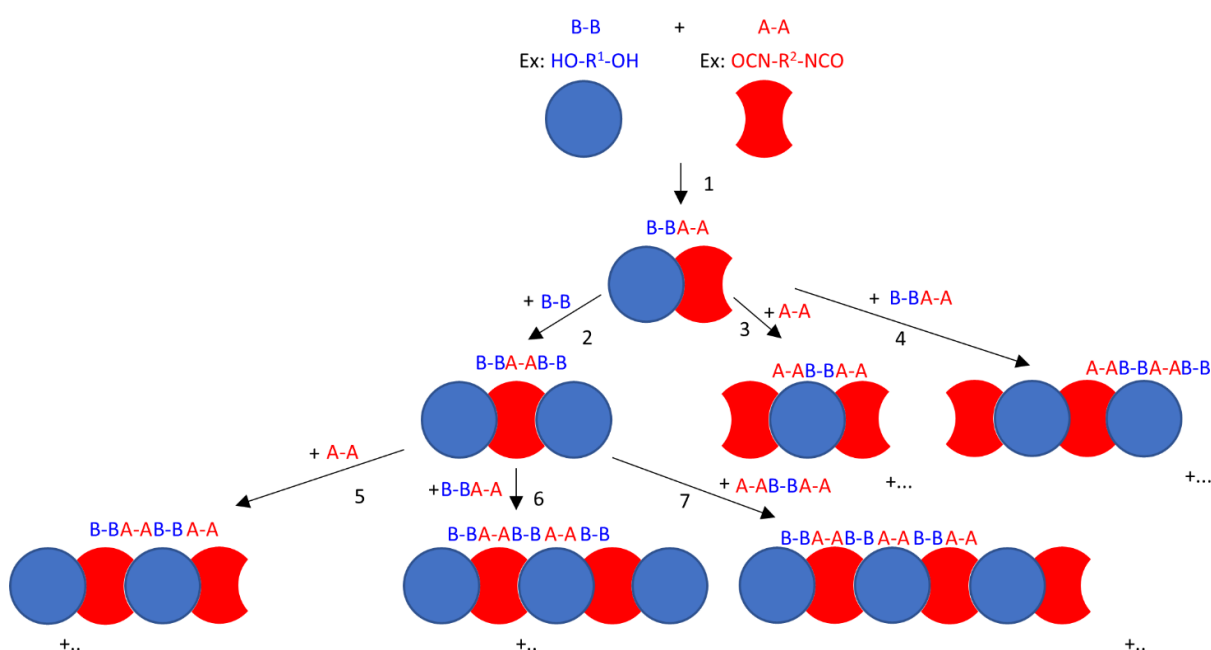


Figura 4 – Representação esquemática do mecanismo de polimerização em etapas de uma reação de poliadição entre um diisocianato (A-A) e um diol (B-B).

Na polimerização em etapas, a concentração de grupos reativos no meio reacional decai de forma hiperbólica com o tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem.^{68,69,71} A formação de cadeias poliméricas de alta massa molar ocorre somente quando a combinação entre oligômeros de alto grau de polimerização (DP)

torna-se predominante, ou seja, quando a conversão (p) atinge valores próximos ou superiores a 0,9. A conversão é definida pela equação 1

$$p = \frac{n[X]^0 - n[X]^t}{n[X]^0} \quad (1)$$

em que $n[X]^0$ é o número de moles inicial de grupo funcional reativo, hidroxila ou isocianato, por exemplo, e $n[X]^t$ é o número de moles dos mesmos grupos em determinado tempo de reação “ t ”.⁶⁸ Além da elevada conversão, para a obtenção de poliuretanas de alta massa molar é necessária a equimolaridade entre os grupos reativos, visto que o excesso de dióis ou diisocianatos conduz a predominância de espécies oligoméricas com as mesmas terminações, as quais não reagem entre si.^{2,68}

Flory desenvolveu um modelo estatístico para descrever o mecanismo de polimerização em etapas.⁶⁸⁻⁷⁰ O modelo de Flory permite estabelecer relações entre a p , a massa molar e a distribuição de massas molares de polímeros derivados de polimerização em etapas de acordo com as equações^{2,3,52}:

$$DP^T = \frac{1}{1-p} \quad (2)$$

$$M_n^T = M_0 \times \left(\frac{1}{1-p} \right) \quad (3)$$

$$M_w^T = M_0 \times \left(\frac{1+p}{1-p} \right) \quad (4)$$

$$\mathcal{D}^T = 1 + p \quad (5)$$

Nas **Equações de 2 - 5**, DP^T é o grau de polimerização médio, M_n^T é a massa molar média numérica, M_w^T é a massa molar média ponderada e $\mathcal{D}^T$ é a dispersidade de massas molares, todos parâmetros previstos pelo modelo⁶⁸⁻⁷⁰, e M_0 é a massa molar da unidade monomérica (soma das massas molares do diisocianato e do diol). Na **Figura 5** estão representadas as previsões do modelo de Flory para os parâmetros estruturais.

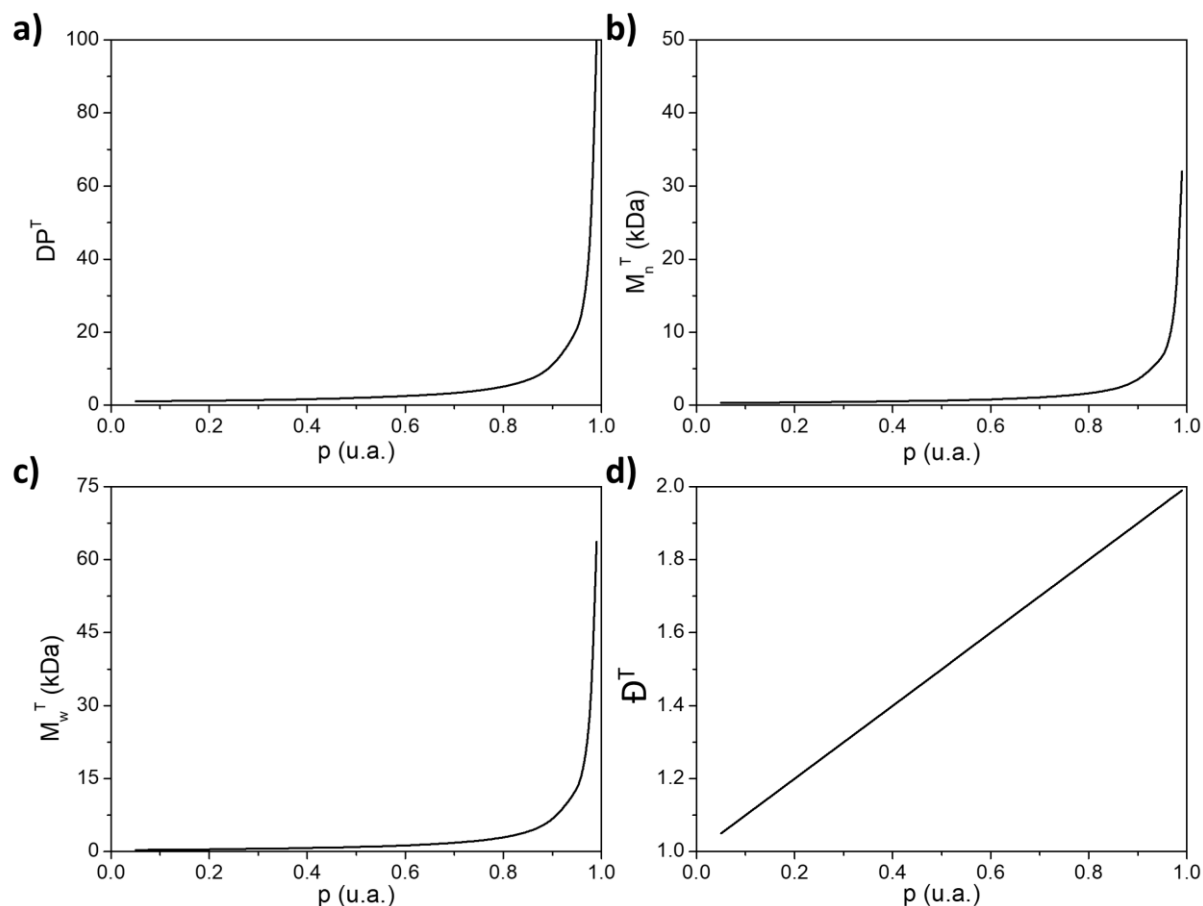


Figura 5 – a) Grau de polimerização (DP^T) vs conversão (p), **b)** Massa molar média numérica teórica (M_n^T) vs p , **c)** Massa molar média ponderada (M_w^T) vs p , e **d)** dispersidade de massas molares ($\bar{P}^T$) vs p . Os gráficos foram construídos considerando-se a massa molar da unidade repetitiva de 312,42 Da, resultado da soma das massas molares do butanodiol (BD) (90,12 Da) e do IPDI (222,3 Da) e pelas equações 2-5.

O modelo de Flory descreve razoavelmente o crescimento da massa molar em função da conversão para poliésteres e poliamidas, porém não é adequado para poliuretanas.^{3,52,53,71} Isso se deve a elevada reatividade dos isocianatos frente à hidroxilas e consequente elevada taxa de polimerização, que resulta em polímeros de massa molar superior ao previsto pelo modelo de Flory.^{3,52,53,71} O desvio da polimerização em etapas para poliuretanas em relação ao modelo de Flory sugere que o crescimento da massa molar em função da conversão (p) possa ser alterado pela taxa de polimerização.^{3,52}

Em relação a dispersidade de massas molares, esta é superior a 1,5 a conversão de 0,5, condição em que somente oligômeros estão presentes no meio

reacional. Isso ocorre até mesmo para os polímeros que seguem o modelo de Flory, sendo que a dispersidade aumenta linearmente com a conversão⁶⁸, **Figura 5d**. Sendo assim, em princípio a polimerização por etapas não possibilita a obtenção de polímeros com baixa dispersidade de massas molares ($\leq 1,5$) e, portanto, não é considerada uma polimerização controlada.^{3,72}

Além das questões relacionadas a massa molar e dispersidade de massas molares de poliuretanas, reações secundárias envolvendo isocianatos conferem desvios de composição e arquitetura adicionais às cadeias poliméricas. Por exemplo, isocianatos reagem com nucleófilos próticos, como água, álcoois, aminas e outras moléculas, contaminantes frequentes em diversos sistemas.^{1,58} A reação de isocianatos com a água produz aminas primárias que, por sua vez, reagem com isocianatos, resultando em poliureias, em ramificação e/ou reticulação.^{1,2} Aminas ou álcoois primários reagem com os isocianatos como “agentes de terminação” formando grupos ureia/uretânicos, resultando em incerteza quanto ao grupo funcional de pontas de cadeia.^{1,2,58} Além disso, os grupos isocianato podem reagir com os grupos uretânicos formando alofanatos a temperaturas superiores a 60 °C e levando a ramificação e potencial reticulação das cadeias poliméricas.^{25,58,59}

A definição do grupo funcional de ponta de cadeia é importante para posterior funcionalização e copolimerização. Para se evitar as reações secundárias, a polimerização é comumente conduzida em meios reacionais diluídos em solventes orgânicos apróticos secos e em presença de catalisadores, a temperaturas iguais ou inferiores a 60 °C.^{35–39,41–45,47–51} Entretanto, esta condição não permite o controle da massa molar, e os grupos isocianato de ponta de cadeia permanecem sensíveis a umidade do ar.

A reatividade de aminas secundárias frente a isocianatos é cerca de 500 vezes maior do que a de álcoois.⁷³ Por isso, em uma mistura de aminas, álcoois e isocianatos, os grupos isocianatos são desativados pelas aminas, formando ureias. Se a amina é estericamente impedida, esta desativação será reversível.⁶² A dissociação da ureia restaura o isocianato. Neste trabalho, estudou-se a viabilidade de empregar ureias impedidas como forma de controle da concentração de isocianato no meio reacional e, portanto, da cinética de polimerização. Baseado no equilíbrio de dissociação de ureias impedidas e no mecanismo de poliadição, na **Figura 6** está apresentado o mecanismo simplificado para a polimerização mediada por ureias dinâmicas entre o 1,4-butanodiol e o diisocianato de isoforona.⁶²

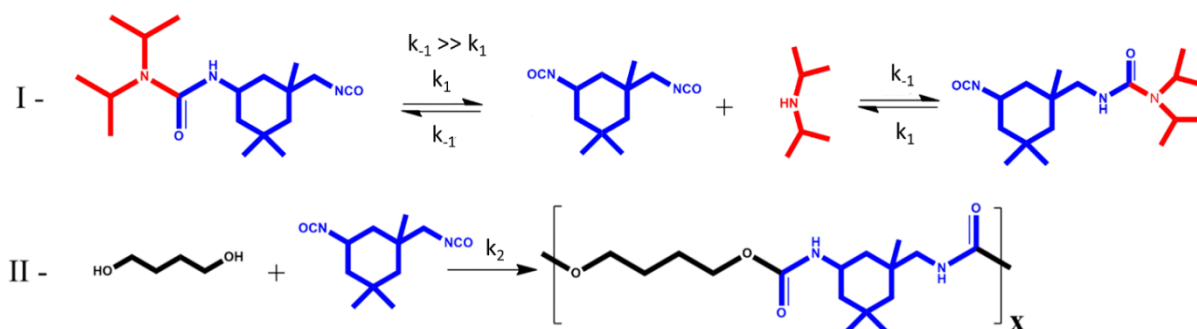


Figura 6: Mecanismo simplificado da polimerização mediada por ureias dinâmicas.

Neste capítulo, estão apresentados e discutidos os resultados referentes à síntese de poliuretanas lineares baseadas em 1,4-butanodiol (BD) e isocianato de isoforona (IPDI) pela rota de polimerização mediada por ureias dinâmicas, utilizando diisopropilamina (DIPA) como agente desativador do isocianato, na ausência de solventes e catalisadores. Os efeitos da temperatura e da razão molar entre DIPA e grupos isocianatos sobre a cinética de polimerização e sobre as características dos polímeros foram estudados, assim como a funcionalização das pontas de cadeia para a obtenção de poliuretanas telequéticas e a copolimerização sequencial visando a obtenção de copolímeros em bloco.

4.2. PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1. Materiais

1,4-Butano-diol (BD) 99% de pureza, poli(etileno glicol) (PEG3k / $M_n = 3$ kDa) 98% de pureza, diisocianato de isoforona (IPDI) 98% de pureza, dibutil dilaurato de estanho (DBTDL) 99%, diisopropilamina (DIPA) 99% de pureza e CDCl_3 foram adquiridos da *Sigma Aldrich* e usados como recebidos. Tetrahidrofurano (THF) grau HPLC foi adquirido da *Scharlau*, clorofórmio HPLC foi adquirido da *J. T. Baker*. O solvente dimetilformamida (DMF) foi adquirido da *Synth* e seco em coluna de alumina antes do uso.

4.2.2. Métodos

Poliuretanas baseadas em BD e IPDI foram sintetizadas usando diferentes razões molares entre DIPA e grupos isocianato ($n_{\text{DIPA}}/n_{\text{-NCO}}$), de acordo com o seguinte procedimento: Butanodiol foi adicionado a frascos de 5 mL seguido por DIPA e IPDI na razão molar ($n_{\text{BD}}:n_{\text{IPDI}}:n_{\text{DIPA}}$) de (1:1:x), sendo $x = 2; 1,5; 1,0; 0,5; 0,25$ e 0. Os

reagentes foram manipulados sob fluxo de argônio 99,998%. As reações foram conduzidas a 70 °C ou 110 °C, sob agitação magnética em sistema fechado sob atmosfera inerte de argônio ou sob fluxo de N₂ a 1 L/min. Tipicamente, 0,25 g de BD foram misturados a IPDI e DIPA de acordo com as razões molares (n_{BD}:n_{IPDI}:n_{DIPA}) desejadas. As poliuretanas foram analisadas antes e após a purificação por dissolução em clorofórmio seguido de precipitação em éter etílico ($V_{\text{éter etílico}}/V_{\text{clorofórmio}} \approx 10$). Para o estudo da cinética de polimerização, alíquotas do meio reacional foram retiradas a diferentes tempos, dissolvidas em CDCl₃ e analisadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H RMN), e também foram dissolvidas em THF ou CHCl₃ e analisadas por cromatografia de permeação em gel (GPC).

Para a síntese da poliuretana telequímica (PU_{telequímica}), 1 g de BD foi adicionado em um frasco de 25 mL juntamente com DIPA e IPDI na fração molar (n_{BD}:n_{IPDI}:n_{DIPA}) de (1:1:0,5). A reação foi conduzida a 110 °C sob agitação magnética e fluxo de N₂ por 96 h. O meio reacional foi diluído com DMF anidro a concentração de 20% m/V e, então, a mistura foi resfriada a 70°C. Após completa solubilização, 20% de excesso em mol de IPDI juntamente com 0,1% de catalisador DBTDL com relação a quantidade inicial de grupos hidroxila foram adicionados. O meio reacional foi mantido a 70 °C por 4 horas. Então, uma quantidade de DIPA equivalente ao excesso de IPDI adicionado foi adicionada à mistura reacional. O sistema foi mantido sob aquecimento e agitação por 2 h, resfriado a temperatura ambiente e o polímero purificado de acordo com o procedimento previamente descrito.

O copolímero em bloco baseado em poli(etileno glicol) com M_n = 3 kDa determinado por ¹H RMN (PEG3k) e PU_{telequímica} (PEG-b-PU_{telequímica}) foi sintetizado de acordo com o seguinte procedimento: PU_{telequímica} e PEG foram dissolvidos em 20 % m/V de DMF anidro na razão molar (n_{PU}/n_{PEG3k}) de (1:2.2), juntamente com 0,1% em mol de dibutil dilaurato de estanho (DBTDL) com relação a grupos hidroxila. A copolimerização foi conduzida a 110 °C sob agitação magnética e fluxo de N₂ por 24 horas. Então, o meio reacional foi diluído em DMF a 25% m/V e o polímero foi precipitado em éter dietílico conforme descrito previamente, para remoção de possíveis cadeias de PU_{telequímica} residuais. O copolímero foi redissolvido em THF e precipitado em água para remoção do PEG3k residual. O polímero foi então redisperso em água e dialisado por 5 dias, trocando-se a água a cada 24 horas, e após isso a dispersão foi liofilizada.

As análises de cromatografia de exclusão por tamanho foram realizadas em THF ou clorofórmio usando um cromatógrafo Viscotek GPCmaxVE 2001, equipado com um detector de índice de refração (RI) Viscotek VE 3580, três colunas Shodex KF-806 M ou Shodex KF-800, respectivamente, e uma pré-coluna Viscotek TGuard 10 x 4,6 mm, operando a 40 °C. Todas as amostras foram preparadas utilizando cerca de 5 mg mL⁻¹ em solvente anidro e fluxo de 1 ou 0,5 mL min⁻¹, respectivamente. A massa molar média numérica (M_n), massa molar média ponderada (M_w) e dispersidade de massas molares ($\bar{D}$) foram determinadas utilizando uma curva de calibração de padrões de poliestireno adquiridos da Viscotek com massas molares de 1050 a 3.800.000 g mol⁻¹.

Os espectros de ressonância magnética de hidrogênio, ¹H RMN, foram obtidos usando os espectrômetros Bruker Avance III 500 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, ou Bruker Avance III HD 250 MHz. Soluções de aproximadamente 5 mg de polímero em 600 µL de CDCl₃ foram utilizadas. Parâmetros de aquisição: Temperatura de 25 °C, largura de pulso de 11,7 T, atraso do pulso de 1 s, e tempo de aquisição de 1,6 s, 16 scans com uma resolução de FID de 0,3 Hz.

Os espectros de ¹H RMN – DOSY (*diffusion ordered spectroscopy*) foram obtidos usando um espectrômetro Bruker Avance III 500 MHz. Soluções de 10 mg de PEG-b-PU_{telequímica} e de uma mistura de PEG3k e PU_{telequímica} em 0,6 mL de CDCl₃ foram analisadas nas seguintes condições: temperatura de 25 °C, com gradiente de força logaritmicamente aumentado em 20 passos de 10% a 80% da força máxima do gradiente, e com uma força total do gradiente de 5,05 G/mm. As medidas foram realizadas com duração de gradiente de 1 ms e tempo de difusão de 50 ms.

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1. Polimerização mediada por ureias dinâmicas entre 1,4-butanodiol e IPDI

Para avaliar a eficiência da diisopropilamina (DIPA) como um agente de desativação reversível de grupos isocianato nas polimerizações entre 1,4-butanodiol (BD) e diisocianato de isoforona (IPDI), as mesmas foram conduzidas variando-se a razão molar entre DIPA e grupos isocianato (n_{DIPA}/n_{NCO}), a temperatura e o tempo de reação em sistemas fechado e aberto sob fluxo de N₂. A conversão, determinada por

^1H RMN, e M_n , M_w e $\bar{D}$, determinados por cromatografia de permeação em gel (GPC), foram os parâmetros monitorados.

Espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 de alíquotas de meios reacionais de duas polymerizações de BD e IPDI, contendo razões molares $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ distintas, de 1 e 0,25, e tempos de reação de 12 h e 96 h, respectivamente, estão apresentados na **Figura 7**. Ambas polymerizações foram conduzidas a 110 °C e sob fluxo de N_2 . Na mesma figura também estão apresentadas a estrutura química da poliuretana com os átomos de hidrogênio identificados e a atribuição dos principais sinais no espectro de RMN de ^1H de acordo com esta identificação.^{74–76} A formação de poliuretanas é confirmada pela gradual atenuação do sinal relativo ao CH_2 adjacente a hidroxila livre (3.65 ppm) com o tempo de reação, e incremento na intensidade dos sinais relativos ao CH_2 adjacente a uretana (4,05 ppm) e ao NH da uretana (5 ppm), **Figura 7** e **Figura A6 – Apêndice**

A conversão (p) da reação foi calculada em termos do consumo de grupos hidroxila do BD de acordo com Equação 6.

$$p = \frac{A_{H_a}}{A_{H_a} + A_{H_{a'}}} \quad (6)$$

em que A_{H_a} e $A_{H_{a'}}$ são as áreas dos sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos H_a do 1,4-butanodiol adjacentes ao grupo carbamato a 4,05 ppm e hidrogênios metilênicos $H_{a'}$ do 1,4-butanodiol adjacente a hidroxila a 3,65 ppm, respectivamente (**Figura 7b-c**).

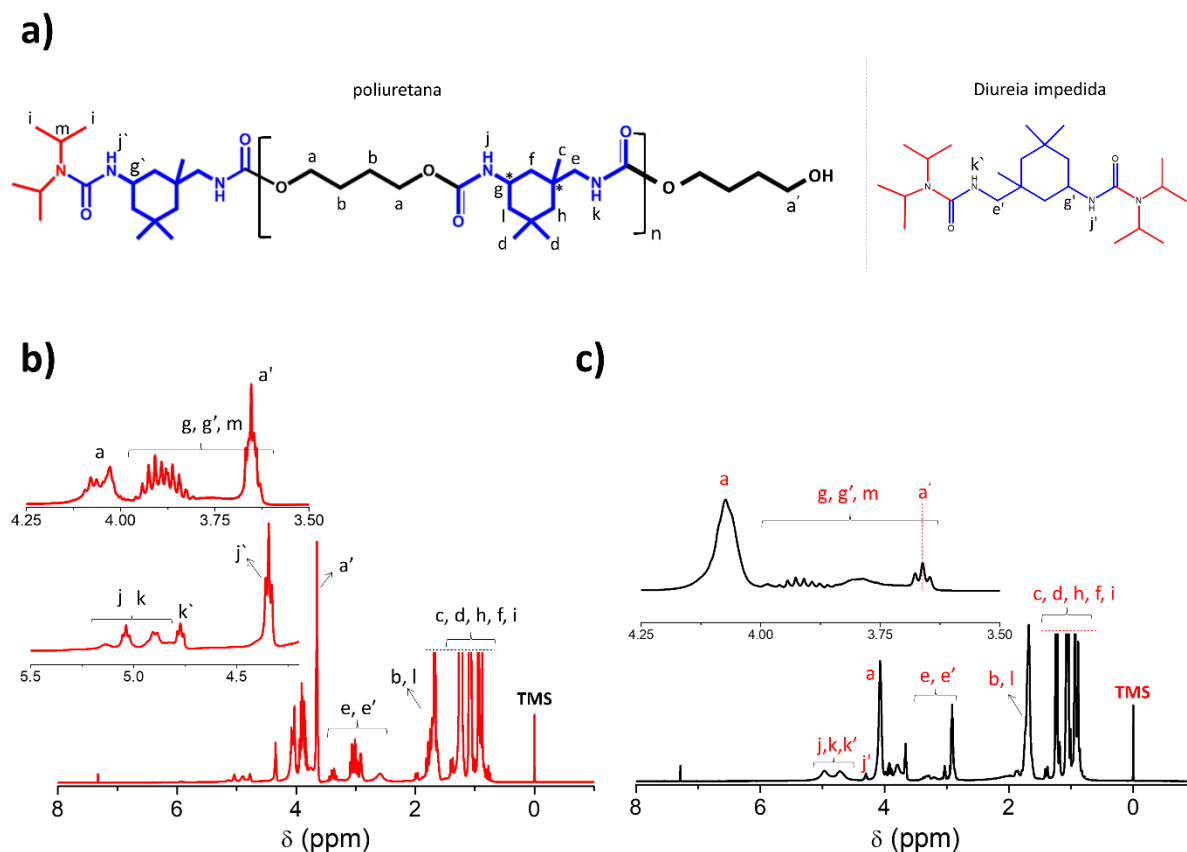


Figura 7 – a) Estrutura química das poliuretanas e da diureia impedida com os hidrogênios identificados por letras. **b e c)** Espectros de ^1H RMN de poliuretanas baseadas em BD e IPDI preparadas por PMUD utilizando razões molares $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de 1 e tempo de reação de 12 h (**b**), e $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}} = 0,25$ e tempo de reação de 96h (**c**).

Os resultados apresentados na **Figura 8** mostram que a conversão, a determinado tempo e temperatura de reação, diminui com o aumento da razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ e com a diminuição da temperatura. Este resultado está de acordo com o esperado, pois o aumento na razão molar ($n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$) implica em aumento na concentração de grupos ureia impedida e diminuição da concentração de isocianatos disponíveis para a polimerização, os “isocianatos livres”. A diminuição da temperatura também leva a diminuição na concentração de isocianatos livres, devido a diminuição da constante de equilíbrio de dissociação.^{62,64}

Para reações conduzidas sob fluxo de N_2 , a conversão é ligeiramente maior comparativamente a polimerização em sistema fechado, ambos a 70°C , devido à evaporação e arraste da DIPA do meio reacional. Assim, os resultados indicam que a melhor condição para reação entre BD e IPDI, considerando a conversão, foi de 110°C (temperatura superior a temperatura de ebulição da DIPA de 84°C) sob fluxo de N_2 ,

a qual resultou em conversão na faixa de 0.8 – 0.9, **Figura 8**. Além da remoção da DIPA do meio reacional, a constante de equilíbrio de dissociação da ureia impedida é superior a 110 °C em comparação a 70 °C.^{62,63,65} Os resultados relativos às condições reacionais avaliadas estão apresentados na **Tabela 1**.

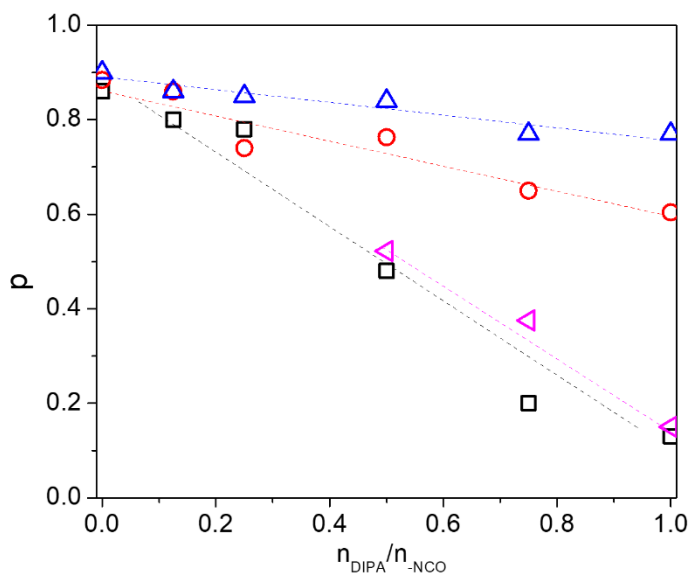


Figura 8 - Conversão (p) vs (n_{DIPA}/n_{NCO}) para diferentes condições reacionais e tempos de reação: ($\square$) 70 °C e 48 h; ($\triangleleft$) 70 °C, fluxo de N_2 e 48 h; ($\circ$) 110 °C, fluxo de N_2 e 48 h; ($\triangle$) 110 °C, fluxo de N_2 e 72 h.

Os cromatogramas de GPC de poliuretanas purificadas e de alíquotas de meios reacionais coletadas a diferentes tempos de reação, obtidos usando THF como eluente a 1 mL min⁻¹ encontram-se na **Figura 9**. Os cromatogramas das alíquotas dos meios reacionais apresentam múltiplos picos sobrepostos devido a presença de monômeros e oligômeros no meio reacional. Porém, o aumento do tempo de reação e a diminuição da razão n_{DIPA}/n_{NCO} , desloca a distribuição de massas molares para maiores valores, em comparação a reações conduzidas com maior razão n_{DIPA}/n_{NCO} e em menor tempo. A purificação das PU por dissolução do meio reacional em clorofórmio e precipitação em éter dietílico remove os monômeros e oligômeros de baixa massa molar presentes no meio reacional, levando a distribuições de massas molares monomodais, que podem conter discretos ombros deslocados para menores massas molares, **Figura 9**. Os resultados de M_n , M_w e $\bar{D}$ para as PU, antes e após purificação, obtidos por GPC em THF (1 mL min⁻¹) estão apresentados na **Tabela 1**.

As poliuretanas preparadas por PMUD a 110 °C e fluxo de N₂ com $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}} \geq 0,25$ alcançaram massas molares M_w na faixa de 1,5 – 6 kDa, enquanto a dispersidade permaneceu igual ou inferior a 1,4, para as poliuretanas purificadas. No entanto, valores de $\bar{D} \leq 1,5$ nem sempre foram verificados para as PU não purificadas, conforme pode ser observado na **Tabela 1**, devido a sobreposição entre os picos das PU e de monômeros nos cromatogramas de GPC, **Figura 9**.

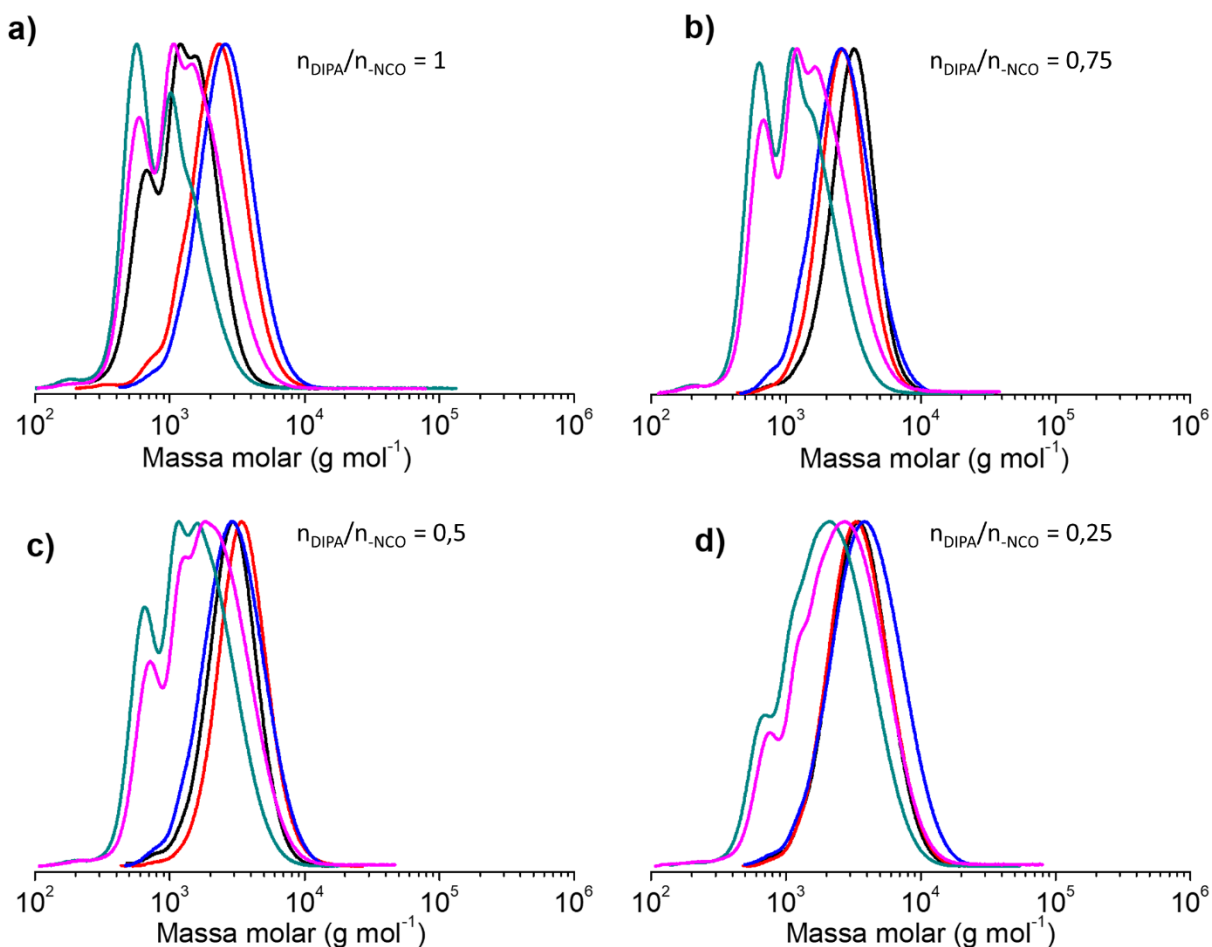


Figura 9: Cromatogramas de GPC obtidos em THF (1 mL min⁻¹) para PU purificadas, sintetizadas por PMUD utilizando razões molares $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de **a)** 1 **b)** 0,75 **c)** 0,5 e **d)** 0,25 a 110 °C e sob fluxo de N₂ por diferentes tempos de reação: (—) 48 h; (—) 72 h; (—) 96 h, e cromatogramas de alíquotas do meio reacional, sem purificação, dos mesmos sistemas, após 48 h (—) e 72 h (—).

Tabela 1: Condições reacionais, $n_{\text{DIPA}/n_{\text{NCO}}}$, p , M_n , M_w , $\bar{D}$, $\bar{D}_T$ e rendimento (R).

Condições reacionais					Resultados						
Temperatura	Atmosfera	Tempo	Entrada	n _{DIPA} /n _{NCO}	p	M _n (Da)	M _w (Da)	Đ ¹	Đ ²	Đ _T	R (%)
70 °C	Ar, sistema fechado	48 h	1	1	0,13	-	-	-	-	1,13	-
			2	0,75	0,20	598 ¹	671 ¹	1,12	-	1,20	-
			3	0,5	0,48	1097 ¹	1418 ¹	1,29	-	1,48	-
			4	0,25	0,78	2198	2807	1,71	1,27	1,78	42
			5	0,125	0,80	3309	4798	1,68	1,45	1,80	55
			6	0	0,86	8626	16711	-	1,94	1,86	82
70 °C	Fluxo N ₂	48 h	7	1	0,15	551 ¹	641 ¹	1,16	-	1,15	-
			8	0,75	0,38	587 ¹	689 ¹	1,19	-	1,38	-
			9	0,5	0,53	816 ¹	1176 ¹	1,44	-	1,53	-
110 °C	Fluxo N ₂	48 h	10	1	0,7	1070	1424	1,34	1,33	1,7	-
			11	0,75	0,65	2815	3361	1,39	1,19	1,65	2
			12	0,5	0,77	2614	3186	1,49	1,22	1,77	23
			13	0,25	0,83	3081	3977	1,61	1,29	1,83	42
			14	0,125	0,86	3924	5520	1,79	1,40	1,86	49
			15	0	0,88	8924	17121	2,16	1,92	1,88	85
110 °C	Fluxo N ₂	72 h	16	1	0,76	1988	2561	1,49	1,29	1,76	8
			17	0,75	0,77	2432	2889	1,48	1,19	1,77	14
			18	0,5	0,84	3159	3885	1,55	1,22	1,84	28
			19	0,25	0,85	3100	4028	1,64	1,30	1,85	48
			20	0,125	0,87	3884	5751	1,75	1,49	1,87	65
			21	0	0,90	28450	54584	2,02	1,92	1,9	88
110 °C	Fluxo N ₂	96 h	22	1	0,82	2344	2957	-	1,26	1,82	31
			23	0,75	0,82	2340	3008	-	1,28	1,82	32
			24	0,5	0,86	2627	3443	-	1,31	1,86	31
			25	0,25	0,86	3375	4787	-	1,41	1,86	53

¹ Dados obtidos por GPC (THF) de alíquotas retiradas do meio reacional.² Dados obtidos de polímeros purificados.

Na **Figura 10** estão apresentados os cromatogramas de GPC para alíquotas do meio reacional retiradas em diferentes tempos de reação entre BD e IPDI a razões n_{DIPA}/n_{NCO} variando de 0 a 1. Estes resultados foram obtidos usando clorofórmio como eluente a $0,5 \text{ mL min}^{-1}$, condição que proporcionou maior resolução aos cromatogramas. As curvas de distribuição de massas molares para as poliuretanas preparadas em presença de DIPA apresentam pico centrado em $\approx 200\text{Da}$, atribuído aos monômeros BD e IPDI, e em 1 kDa, corresponde a oligômeros de baixa massa molar e grau de polimerização (DP) variando de 2 – 4. Os demais picos correspondem a oligômeros e polímeros de maior massa molar, oriundos da reação entre grupos dos monômeros e oligômeros de menor DP . A área relativa aos picos referentes a monômeros e oligômeros de baixo DP é maior para as reações conduzidas a maiores razões n_{DIPA}/n_{NCO} , considerando-se o mesmo tempo de reação.

Para a reação conduzida na ausência de DIPA (**Figura 10a**), a intensidade do pico relativo aos monômeros é substancialmente reduzida após 2h de reação, devido à maior taxa da poliadição. O rápido consumo de monômeros ocorre concomitantemente ao aumento da massa molar e ao alargamento da distribuição de massas molares. Em contrapartida, as polimerizações conduzidas na presença de DIPA (**Figura 10b-e**) são caracterizadas pelo lento consumo de monômeros e formação de oligômeros de baixa massa molar que gradualmente dão origem a cadeias de maior massa, porém com dispersidade de massas molares menor em comparação a poliadição, **Figura 10b-e**. Na **Figura 11** estão apresentados os resultados de M_w e $\bar{D}$ para PU baseadas em BD e IPDI sintetizadas por PMUD, com diferentes razões n_{DIPA}/n_{NCO} , e por poliadição (na ausência de DIPA), obtidos por GPC em clorofórmio ($0,5 \text{ mL min}^{-1}$). O pico dos monômeros (BD e IPDI) centrado em 200Da foi desconsiderado do cálculo de massa molar e $\bar{D}$, para as reações conduzidas a diferentes razões n_{DIPA}/n_{NCO} variando de 0 a 1.

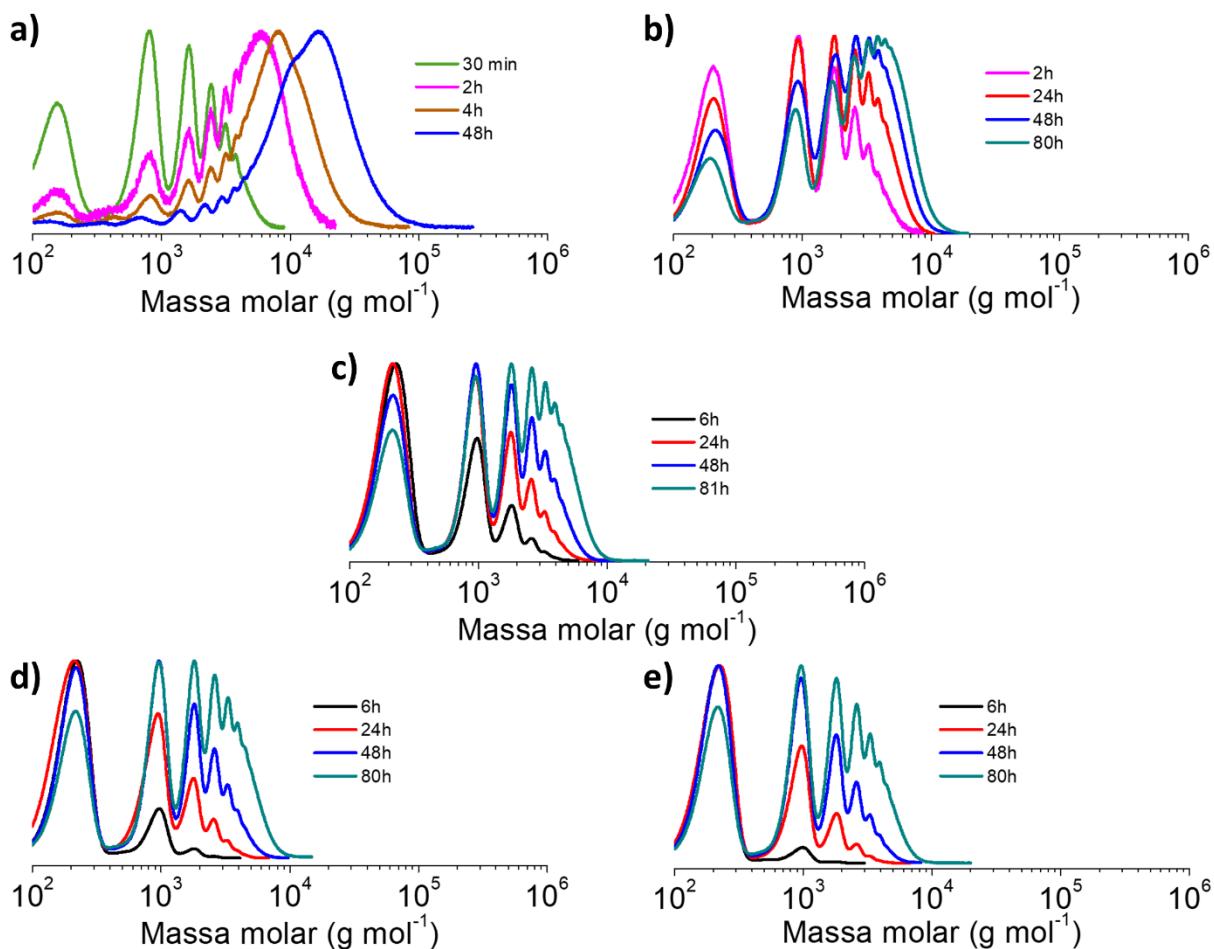


Figura 10 – Cromatogramas de *GPC* obtidos em CHCl_3 sob fluxo de $0,5 \text{ mL min}^{-1}$ de alíquotas de meios reacionais a 110°C e sob fluxo de N_2 , a diferentes razões molares $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$: **a)** 0; **b)** 0,25; **c)** 0,5; **d)** 0,75, e **e)** 1. As alíquotas foram retiradas em diferentes tempos de reação.

Para poliuretanas sintetizadas por poliadição (**Figura 11a**), na ausência de DIPA, a $\bar{D}$ atingiu o valor de 1,6 para M_w de 2,6 kDa após 2 h de reação e $\bar{D} \approx 2$ quando M_w se aproximou de 15 kDa após 48 h de reação. Para polimerizações conduzidas na presença de DIPA, a $\bar{D}$ e a M_w variaram na faixa de 1,1 – 1,5 e 1 – 5 kDa, respectivamente, em um período de 80h (**Figura 11b-e**). Esses resultados demonstram a influência da PMUD no controle da polimerização e na diminuição da dispersidade de massas molares. É importante ressaltar que como os resultados da **Figura 11** são relativos a alíquotas do meio reacional, a redução na $\bar{D}$ promovida pela PMUD é inerente à rota sintética, e não está relacionada a métodos de purificação que particionam as cadeias, removendo oligômeros de menor tamanho.

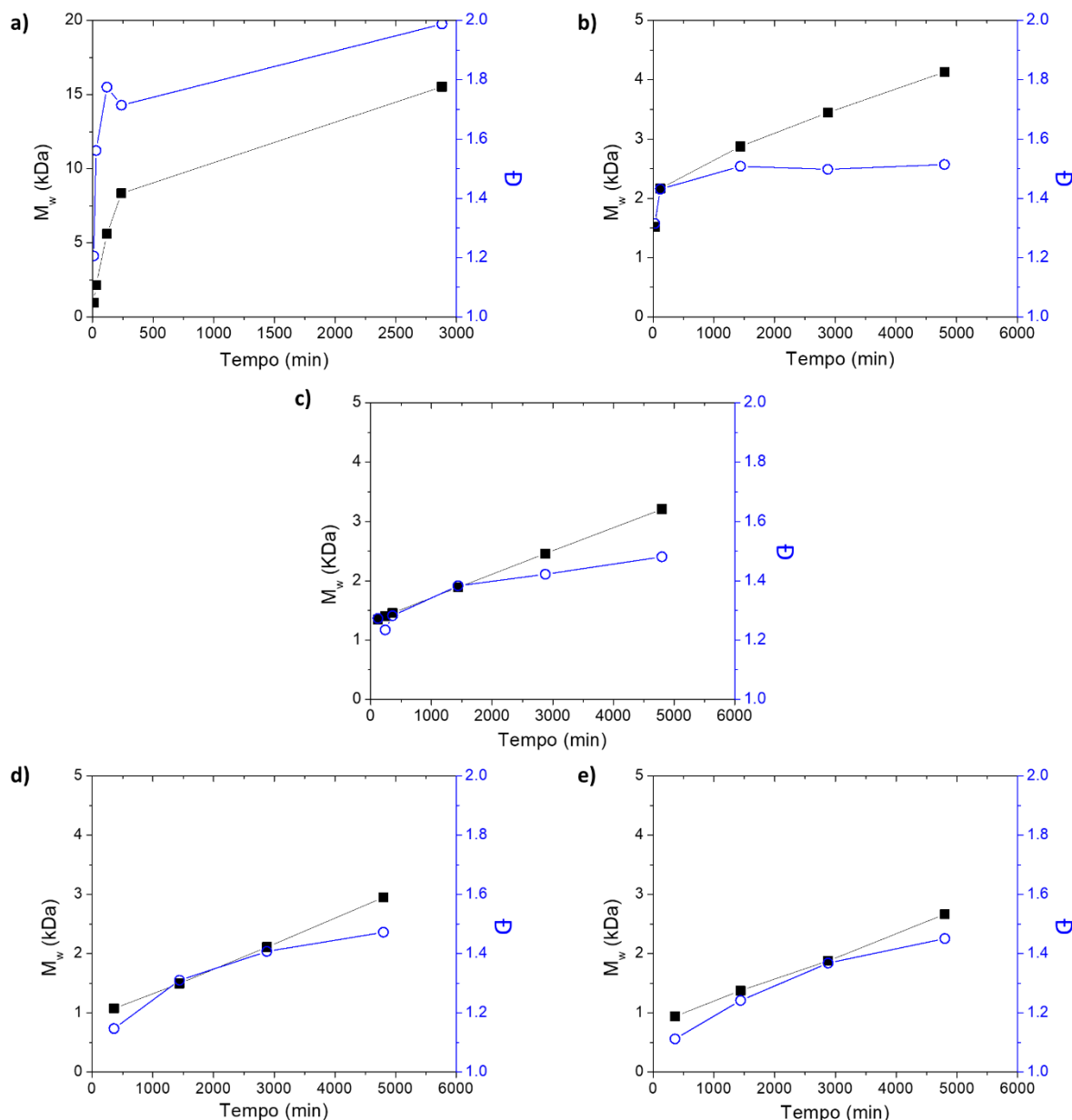


Figura 11 – M_w e $\bar{D}$ vs tempo de reação para reações conduzidas a 110 °C, fluxo de N_2 e razão n_{DIPA}/n_{NCO} de **a)** 0; **b)** 0,25; **c)** 0,5; **d)** 0,75 and **e)** 1. M_w (■) $\bar{D}$ (○).

A **Figura 12** apresenta o gráfico da conversão, e de M_n , M_w e $\bar{D}$ das PU purificadas em função da razão n_{DIPA}/n_{NCO} para polimerizações conduzidas a 110 °C e sob fluxo de N_2 por 72 h. Tanto a conversão, **Figura 12a**, quanto as massas molares (**Figura 12b-c**) diminuem com o aumento da razão n_{DIPA}/n_{NCO} . Além disso, resultados experimentais (□) e teóricos (◁) são próximos, o que indica que o crescimento da cadeia polimérica para PMUD é melhor descrito pelo mecanismo de polimerização em etapas de Flory do que a poliadição. Na poliadição, para $p = 0,9$, $M_n = 28,5$ kDa e $M_w = 54,6$ kDa, diferindo-se substancialmente dos valores de M_n e M_w calculados pelo

modelo de Flory que foram de 3,1 e 4,9 kDa, respectivamente. Por outro lado, para as PU sintetizadas por PMUD, M_n variou de 2 a 4 kDa, enquanto M_w variou de 2,5 a 5,5 kDa. O fato do modelo de Flory descrever razoavelmente a PMUD permite a previsão parcial das massas molares M_n e M_w de acordo com a conversão. No entanto, os valores de $\bar{D}$ para PU obtidas por PMUD foram inferiores a previsão do modelo de Flory, com a tendência de diminuição da dispersidade com o aumento na razão n_{DIPA}/n_{NCO} , **Figura 12d**, característica desejada para diversas aplicações.^{22–24,52}

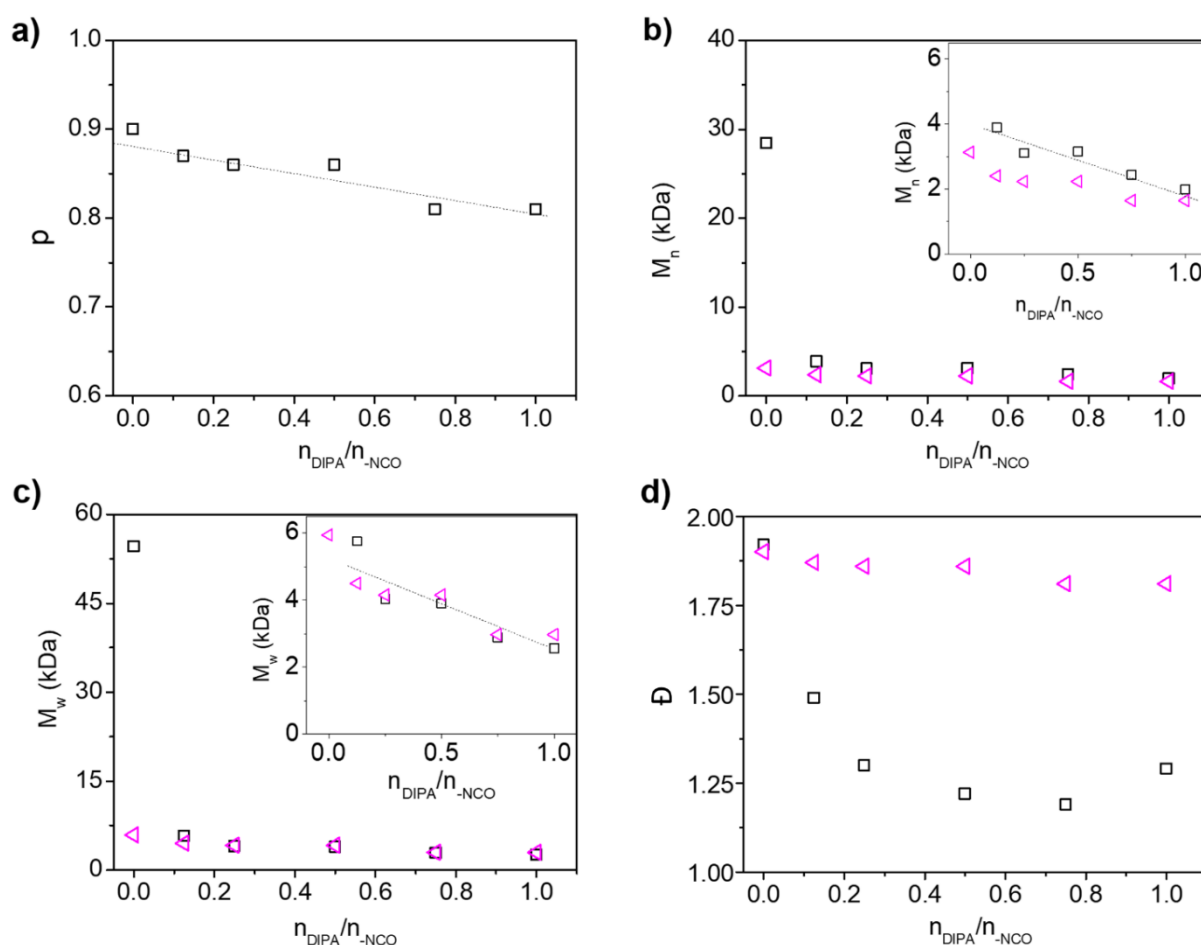


Figura 12: a) ρ , b) M_n , c) M_w , e d) $\bar{D}$ vs n_{DIPA}/n_{NCO} para as PU baseadas em BD e IPDI após 72 h de reação. Resultados experimentais para PU purificadas ($\square$) e valores estimados pelo modelo de Flory ($\triangle$). As linhas tracejadas servem de guia para os olhos.

4.3.2. Cinética de PMUD entre BD e IPDI

O estudo da cinética de polimerização foi conduzido para diferentes razões n_{DIPA}/n_{NCO} . A concentração de hidroxilas ($[OH](t)$) foi estimada a partir da

concentração inicial de hidroxilas ($[OH](0)$) e da conversão conforme descrito na **Equação 7**.

$$[OH](t) = [OH](0) \times (1 - p(t)) \quad (7)$$

Na **Figura 13** estão apresentados os gráficos de conversão, concentração de hidroxilas e seu inverso em função do tempo de reação para PMUD conduzidas a diferentes razões n_{DIPA}/n_{NCO} . Todas as condições reacionais levaram a conversões de $\approx 0,85$. O decaimento da concentração de hidroxilas, **Figura 13b**, e a linearidade dos gráficos do inverso da concentração, $[OH]^{-1}$, em função do tempo, **Figura 13c**, indicam que a PMUD segue cinética de 2ª ordem. A constante aparente (k) foi estimada graficamente como o coeficiente angular dos gráficos de $[OH]^{-1}$ vs tempo.⁷⁷⁻⁷⁹

Nos gráficos $[OH]^{-1}$ vs tempo para as reações com $n_{DIPA}/n_{NCO} = 0,25$ e $0,5$ são observadas três regiões, **Figura 13c**, cada uma delas associada a diferentes constantes k_a , k_b e k_c (**Tabela 2**). Estas constantes estão relacionadas a diferentes estágios da polimerização. Para ambas as condições reacionais, existe uma quantidade expressiva de isocianatos livres no meio reacional no início da polimerização, os quais reagem prontamente com as hidroxilas *via* poliadição.

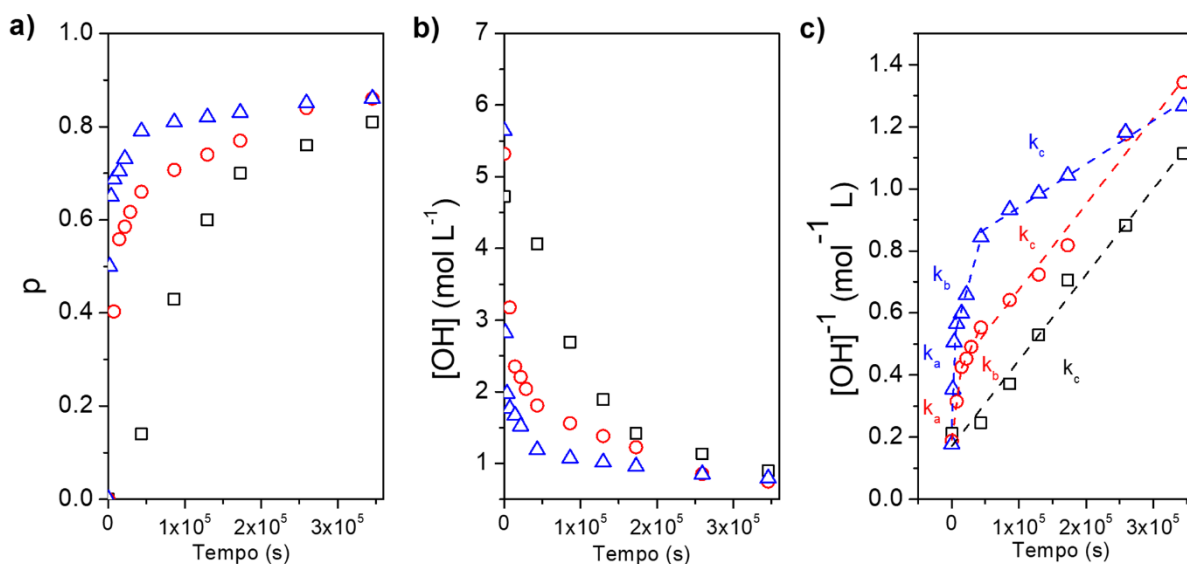


Figura 13 - a) Conversão p , b) Concentração de hidroxilas $[OH]$ e c) o inverso da concentração de hidroxilas $[OH]^{-1}$ vs o tempo de reação para PMUD entre BD e IPDI conduzida a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ e fluxo de N_2 a diferentes razões molares n_{DIPA}/n_{NCO} : (Δ) 0,25; ($\circ$) 0,5 e ($\square$) 1.

Tabela 2 - Constantes k para a PMUD a diferentes $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ a 110 °C sob fluxo de N_2 .

$(n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}})$	$k_a (\text{mol}^{-1} \text{ L s}^{-1})$	$k_b (\text{mol}^{-1} \text{ L s}^{-1})$	$k_c (\text{mol}^{-1} \text{ L s}^{-1})$
1	-	-	$(2,8 \pm 0,1) \times 10^{-6}$
0,5	$(1,65 \pm 0,05) \times 10^{-5}$	$(4,5 \pm 0,1) \times 10^{-6}$	$(2,8 \pm 0,1) \times 10^{-6}$
0,25	$(5,20 \pm 0,05) \times 10^{-5}$	$(7,9 \pm 0,1) \times 10^{-6}$	$(1,4 \pm 0,1) \times 10^{-6}$

A constante k_a apresentou a maior magnitude ($10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$), similar à reportada para poliadição entre isocianatos e hidroxilas alifáticas,⁷⁹ o que é esperado, pois está relacionada à poliadição entre isocianatos livres e hidroxilas. O aumento do tempo de reação leva a diminuição do excesso de isocianato frente a ureias impedidas e a um estágio de polimerização mais lento, no qual a dissociação das ureias impedidas passa a contribuir consideravelmente para a taxa de polimerização global. Para este estágio intermediário, a constante k_b apresentou um valor intermediário entre k_a e k_c . A constante k_c está associada somente a polimerização governada pela dissociação das ureias impedidas. Neste estágio, o isocianato disponível para reagir com o polioli provém exclusivamente da dissociação da ureia. A constante k_c é da ordem de $10^{-6} \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$, a qual é aproximadamente uma ordem de magnitude menor do que a poliadição entre o IPDI e álcoois primários alifáticos de baixa massa molar.⁷⁹ O primeiro estágio da polimerização atinge conversões de 0,54 e 0,64 para $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de 0,5 e 0,25, após 2,5 h e 1 h de reação, respectivamente. Apenas dímeros, trímeros e oligômeros de baixa massa molar são formados neste estágio. Assim, o aumento da massa molar está condicionado a etapas mediadas pelo equilíbrio de dissociação das ureias impedidas, promovendo o controle da polimerização e distribuições de massas molares estreitas, mesmo usando $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}} < 1$.

A redução da $\bar{M}_n$ com aumento em $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ (**Figura 11 e 12**) e o surgimento de estágios de polimerização iniciais e intermediários com a redução em $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ são evidências de que o equilíbrio de dissociação das ureias impedidas está intimamente relacionado a largura da distribuição de massas molares. Aparentemente, o balanço entre a taxa de poliadição (reação entre OH e -NCO) e o equilíbrio de dissociação das ureias impedidas, assim como a razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ em si, são os fatores chave para redução da dispersidade de massas molares por PMUD.

4.3.3. Poliuretanas telequéllicas e copolímeros em bloco

A polimerização mediada por ureias dinâmicas possibilitou a produção de oligômeros telequéllicos, nos quais ambas terminações são funcionalizadas com grupos ureia impedida.^{66,80–83} Este grupo funcional torna a poliuretana inerte à temperatura ambiente e é útil para pós-funcionalização ou copolimerização com outros polímeros, dando origem a copolímeros em bloco.^{66,80–83} Neste trabalho, os oligômeros poliuretânicos telequéllicos (PU_{telequéllica}) baseados em BD e IPDI sintetizados por PMUD foram utilizados para a copolimerização com o poli(etileno glicol) (PEG) de $M_n = 3$ kDa. Na **Figura 14** está apresentado o procedimento para a obtenção de poliuretanas telequéllicas (PU_{telequéllica}) com grupos ureia impedida terminais.

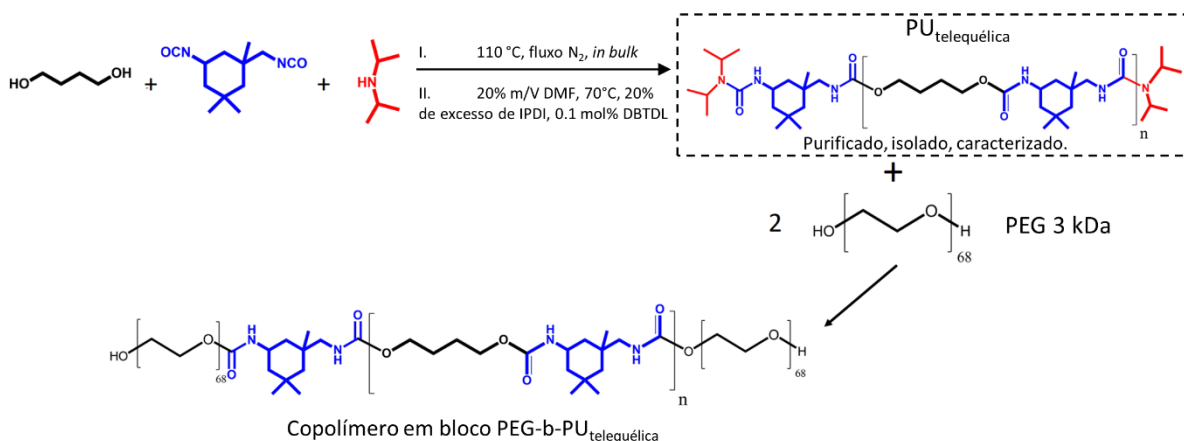


Figura 14: Procedimento usado para a síntese de poliuretanas telequéllicas.

O espectro de ¹H RMN apresentado na **Figura 15** comprova a formação da poliuretana telequéllica: o sinal a 3,65 ppm, relativo aos hidrogênios do grupo CH₂ adjacente a hidroxilas, H_{a'}, está presente apenas no espectro da poliuretana antes da etapa de terminação pela adição de excesso de diisocianato seguido de amina, **Figura 14**.

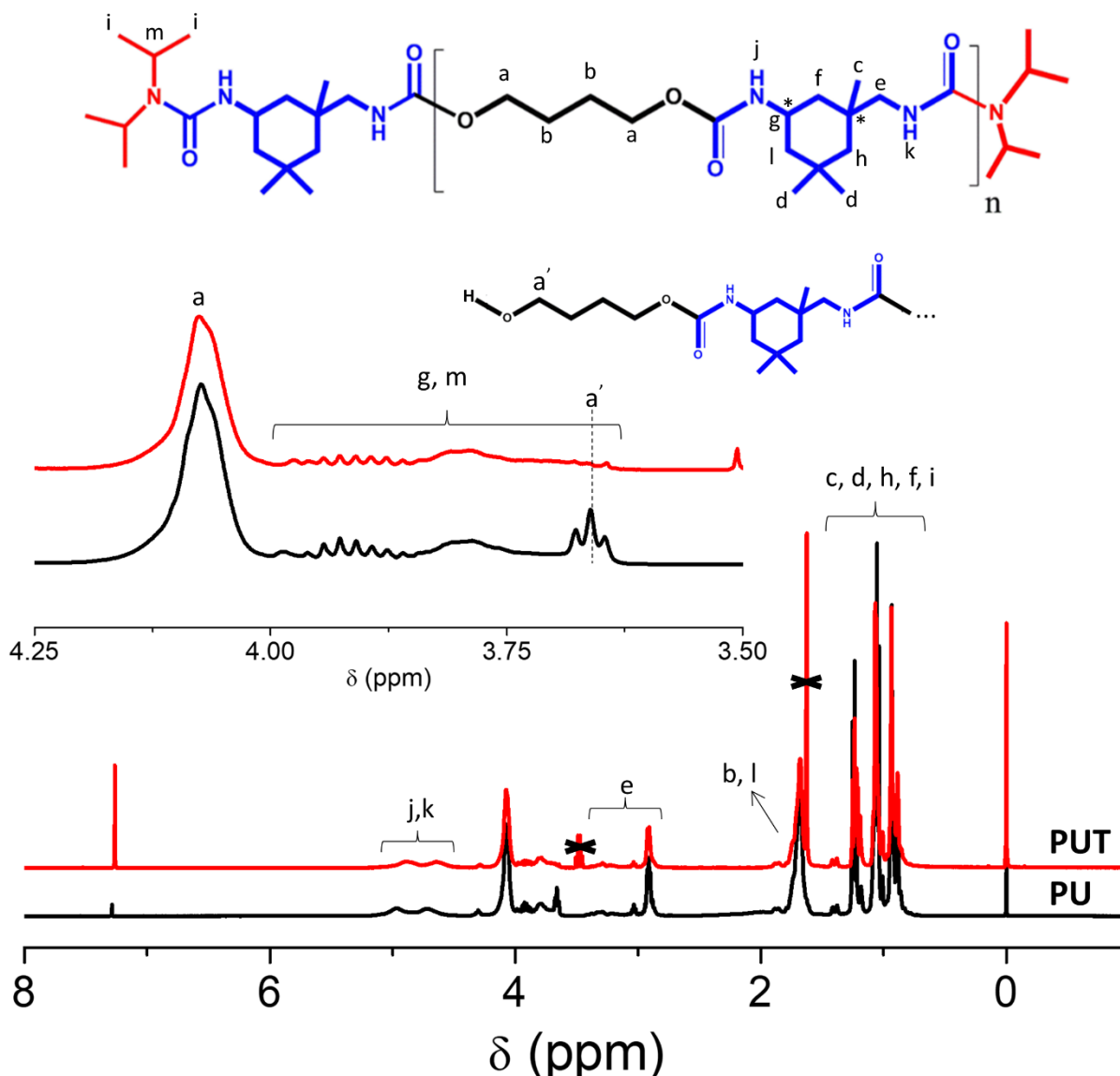


Figura 15 – Espectros de ^1H RMN da poliuretana baseada em BD e IPDI preparada por PMUD a razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}} = 0,25$ a $110\text{ }^\circ\text{C}$ e sob fluxo de N_2 por 96h (—) e da poliuretana telequélíca (—) com os sinais atribuídos, de acordo com a identificação dos hidrogênios nas estruturas químicas dos polímeros com os átomos de hidrogênio identificados por letras. O sinal (*) indica carbono assimétrico, enquanto (x) indica sinais relativos a hidrogênios de éter dietílico residual, oriundo do processo de purificação.

Na sequência, a poliuretana telequélíca foi copolimerizada com PEG3k ($M_n = 3\text{ kDa}$, determinado por ^1H RMN) visando um copolímero em bloco PEG-b-PU_{telequélíca}. A formação do copolímero em bloco foi verificada por GPC, **Figura 16**. Observou-se um expressivo deslocamento para maiores valores de massa molar após copolimerização entre PEG3k e PU_{telequélíca} (**Figura 16**), enquanto o valor de $\bar{M}_w$

continuou próximo ao da $PU_{\text{telequímica}}$, em torno de 1,37. Esta é uma forte evidência de que a copolimerização foi eficiente, enquanto o caráter multimodal da distribuição de massas molares da $PEG\text{-}b\text{-}PU_{\text{telequímica}}$ é possivelmente devido às diferentes arquiteturas do copolímero (dibloco, tribloco, tetrabloco, etc...). A composição do copolímero $PEG\text{-}b\text{-}PU_{\text{telequímica}}$ foi determinada por 1H RMN; espectro e a atribuição de sinais para o copolímero $PEG\text{-}b\text{-}PU_{\text{telequímica}}$ estão apresentados na **Figura A1 -Seção 1 do Apêndice**, enquanto os resultados encontram-se na **Tabela 3**. A composição do copolímero $PEG\text{-}b\text{-}PU_{\text{telequímica}}$, expressa em termos de fração mássica de BD, IPDI e PEG, é próxima àquela no meio reacional, indicando que a arquitetura tribloco ($PEG\text{-}b\text{-}PU_{\text{telequímica}}\text{-}b\text{-}PEG$) é, provavelmente, a arquitetura mais abundante do copolímero.⁶⁶

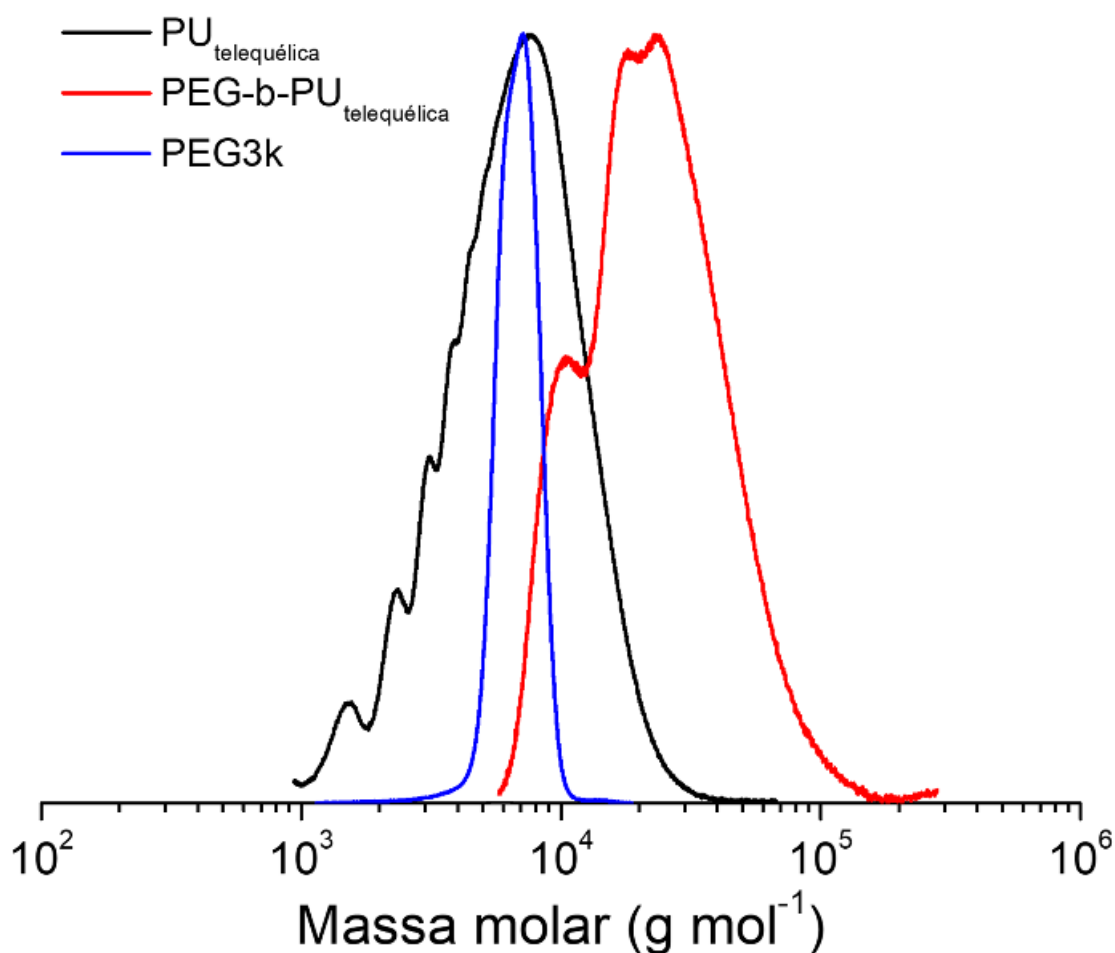


Figura 16 – Cromatogramas GPC em $CHCl_3$ ($0,5\text{ mL min}^{-1}$) do $PEG3k$, $PU_{\text{telequímica}}$ e $PEG\text{-}b\text{-}PU_{\text{telequímica}}$.

Tabela 3 – Composição do meio reacional e do copolímero em bloco PEG-b-PU_{telequéllica} em termos de fração mássica (f), determinados por ¹H RMN, e M_n, M_w e Đ determinados por GPC para o copolímero e precursores.

	f _{BD}	f _{IPDI}	f _{PEG}	M _n (kDa)	M _w (kDa)	Đ
PEG3k	-	-	1	6,7	7,0	1,04
PU_{telequéllica}	0,29	0,71	-	5,8	7,8	1,34
PEG-b-PU_{telequéllica}	0,15	0,37	0,48	16,9	22,9	1,37

A composição da PU_{telequéllica} e do copolímero em bloco PEG-b-PU_{telequéllica} foi determinada por ¹H RMN. O cálculo da fração mássica de cada componente, BD, IPDI, PEG foi realizado utilizando as áreas dos sinais relativos aos hidrogênios H_a, do BD, H_e do IPDI, e H_p do PEG (**Figura A1 -Seção 1 do Apêndice**), de acordo com as **Equações 8 – 10**

$$f_{BD} = \frac{[A_{H_a}/4 \times (90,12)]}{[(A_{H_a}/4 \times (90,12)) + (A_{H_e}/2 \times (222,3)) + (A_{H_p}/4 \times (44))]} \quad (8)$$

$$f_{IPDI} = \frac{[A_{H_e}/2 \times (222,3)]}{[(A_{H_a}/4 \times (90,12)) + (A_{H_e}/2 \times (222,3)) + (A_{H_p}/4 \times (44))]} \quad (9)$$

$$f_{PEG} = \frac{[A_{H_p}/4 \times (44)]}{[(A_{H_a}/4 \times (90,12)) + (A_{H_e}/2 \times (222,3)) + (A_{H_p}/4 \times (44))]} \quad (10)$$

A formação do copolímero em bloco também foi confirmada por ¹H RMN - DOSY. Na **Figura 17** estão apresentados os espectros para para soluções em CDCl₃ de uma mistura física de PEG3k e PU_{telequéllica} e do copolímero PEG-b-PU_{telequéllica}, ambas com a mesma razão mássica entre PEG/PU_{telequéllica} e concentração.^{66,84} No espectro da mistura, têm-se uma distribuição ampla de coeficientes de difusão relativos a hidrogênios de cadeias de PEG3k e de PU_{telequéllica}. Entretanto, no espectro do copolímero PEG-b-PU_{telequéllica}, todos os sinais apresentam coeficientes de difusão em uma faixa estreita, centrada em 2,3 ppm. Este fato confirma que os blocos estão ligados covalentemente.^{66,84} Estes resultados demonstram que a PMUD possibilita o preparo de polímeros telequéllicos e seus copolímeros em bloco de uma forma simples. Em contrapartida, o preparo de de PU_{telequéllica} com grupos funcionais isocianato por poliadição requer cuidados adicionais devido a alta reatividade destes grupos.^{22–24,52}

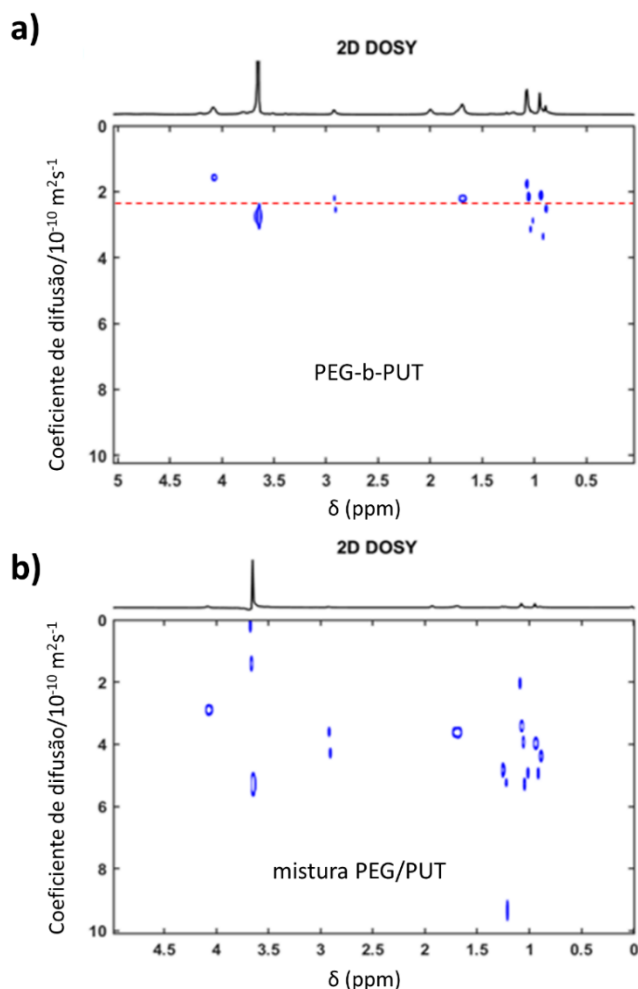


Figura 17 – Espectros de ^1H RMN DOSY para **a)** solução de PEG-b-PU_{telequélica} em CDCl_3 e **b)** misturas físicas de PEG e PU_{telequélco} em CDCl_3 . Ambas solução e mistura física apresentam as mesmas massa total de polímeros e fração mássica de PEG e PU_{telequélca}.

4.4. CONCLUSÃO

A adição da amina secundária estericamente impedida diisopropilamina (DIPA), a temperatura ambiente em meios reacionais contendo butanodiol (BD) e diisocianato de isoforona (IPDI) promove a rápida desativação dos isocianatos pela formação de ureias impedidas. Nesta condição, a reatividade da DIPA frente aos isocianatos é muito superior à das hidroxilas, e a constante de equilíbrio de dissociação das ureias impedidas nesta temperatura é baixa, tornando-as estáveis. A $T \geq 100\text{ }^\circ\text{C}$, a constante de equilíbrio de dissociação das ureias impedidas é suficientemente alta para que isocianatos sejam liberados no meio reacional e reajam com as hidroxilas. Em todos as razões $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ estudadas, a polimerização mediada por ureias dinâmicas ocorreu a $T \geq 100\text{ }^\circ\text{C}$. A DIPA formada pela dissociação

da ureia evapora do meio reacional a $T > 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ é arrastada pelo fluxo de N_2 , permitindo que a polimerização avance e conversões iguais ou superiores a 0,8. A PMUD promoveu o crescimento regular das cadeias PU, possibilitando o controle de M_w na faixa de 1 a 6 kDa com $\bar{D} \leq 1,5$ para PU baseadas em BD e IPDI, variando-se parâmetros reacionais como tempo de reação, temperatura, e razão molar $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$. Estes resultados indicam que o balanço entre taxa de poliadição e taxa de formação da ureia impedida é o fator chave para diminuição da $\bar{D}$, assim como a razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ em si.

A PMUD também possibilitou o preparo de poliuretanas telequélicas, com ambas pontas de cadeia ureia impedida, de uma forma eficaz. Essas poliuretanas telequélicas podem ser usadas como blocos construtores de copolímeros em bloco, pela combinação destes com oligômeros hidroxilados. Desta forma, a PMUD se mostra uma estratégia eficaz para o preparo de poliuretanas lineares, telequélicas e copoliméricas com características estruturais definidas.

5. Capítulo 2 – Síntese e caracterização de poliuretanas ramificadas e anfífilas por PMUD e suas propriedades em solução aquosa.

5.1. Introdução.

5.1.1. Poliuretanas ramificadas e o mecanismo de polimerização em etapas

As poliuretanas ramificadas são preparadas utilizando-se pelo menos um precursor com funcionalidade superior a 2.^{10,30,60,61,85,86} Na **Figura 18** está representada uma situação particular da reação entre um poliol com funcionalidade 3 e um diisocianato, gerando uma poliuretana ramificada a baixas conversões que culmina em uma rede polimérica e na gelificação do meio reacional a conversão crítica (p_c).^{68,87,88}

Flory também desenvolveu um modelo estatístico para a polimerização em etapas entre monômeros com funcionalidade (f) 2 e 3 que possibilita prever a conversão crítica em função da composição do meio reacional.^{68,87} A principal diferença na distribuição de massas molares de poliuretanas lineares e ramificadas é que, no segundo caso, os monômeros de $f \geq 2$ são capazes de se conectar a mais de dois oligômeros, enquanto que para os sistemas lineares o máximo de dois oligômeros são conectados por etapa.⁶⁸ Isso faz com que o aumento na massa molar provocado pela ramificação seja maior do que aquele provocado pela reação entre espécies bifuncionais. Dessa forma, o grau de ramificação também influencia os valores de M_w e $\bar{D}$, aumentando a complexidade da relação entre conversão, taxa de polimerização e distribuição de massas molares.^{57,68,87,89} Isto torna necessário o emprego de modelos matemáticos complexos baseados em simulações computacionais para a estimativa do grau de polimerização (DP), M_n , M_w , $\bar{D}$ em função da conversão.⁸⁹

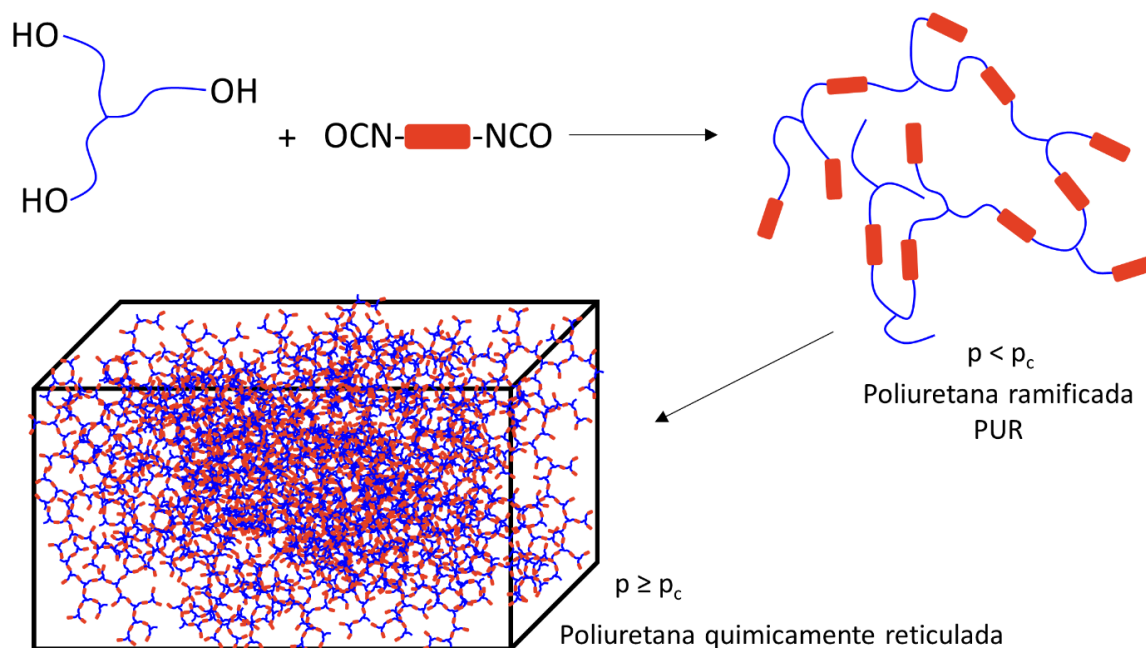


Figura 18 – Representação esquemática da poliadição entre um triol e um diisocianato, dando origem a PU ramificadas a conversões inferiores a conversão crítica ($p < p_c$) e a redes poliuretânicas a $p \geq p_c$.

Além das características intrínsecas de uma polimerização em etapas de monômeros com funcionalidade superior a 2, a produção de poliuretanas ramificadas ($\text{PU}_{\text{ramificadas}}$) apresenta desafios adicionais, também oriundas da elevada reatividade dos isocianatos frente a hidroxilas e reações secundárias. Em geral, a polimerização de monômeros com funcionalidade superior a 2 leva a rápida evolução da massa molar, $\bar{M}$, e a rápida reticulação química do sistema, não havendo a possibilidade de controle do grau de ramificação e arquitetura do polímero.⁵⁷ Para evitar a rápida reticulação, as poliuretanas ramificadas para aplicações avançadas são usualmente preparadas por poliadição em regime semi-diluído ($\approx 0,05\%$ m/V) em solventes orgânicos apróticos secos, empregando-se catalisadores e temperaturas inferiores a 60°C .^{60,61,85,90,91} Entretanto, o controle da massa molar, dispersidade e arquitetura das poliuretanas ramificadas ainda é limitado *via* poliadição, independente das condições reacionais empregadas.^{57,60,91}

Uma rota sintética alternativa para poliuretanas ramificadas foi desenvolvida por Aluri & Jayakanna⁹² empregando-se um monômero trifuncional do aminoácido L-serina modificado, contendo uma hidroxila, um grupo metil éster, e uma metil uretana. Os autores reportaram que a polimerização a 120°C ocorreu *via* transesterificação entre o álcool e o éster, formando poliésteres. No entanto, a 150°C , as

hidroxilas reagiram com o grupo metil uretânico, dando origem à poliuretana ramificada. As reações foram conduzidas em solventes orgânicos e empregando-se o catalisador $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, fazendo-se necessária a purificação com solventes orgânicos. Além disso, esta rota não permite o controle sobre a massa molar e necessita de monômeros altamente específicos com três diferentes funcionalidades.⁹²

5.1.2. Poliuretanas anfifílicas e seu comportamento de fases em solução

Uma classe específica de poliuretanas que tem atraído interesse acadêmico são as poliuretanas anfifílicas.^{9,10,12,13,22,31,45,66,93-97} Com respeito a indústria, tem havido um crescimento expressivo do número de patentes com este tema nos últimos 20 anos. O número de depósitos de patentes no período de 1989 a 2019 encontrados na plataforma Google Patents, utilizando os termos de busca “polyurethane” e “amphiphilic” é de 13 561, **Figura 19**. Os líderes em depósitos de patentes relativas a poliuretanas anfifílicas nos últimos 12 anos são a Fujifilm Corporation, a Universidade de Harvard e a empresa de biotecnologia norte-americana Moderna. As patentes que contêm os termos de busca “polyurethane” e “amphiphilic” da Fujifilm Corporation estão relacionadas a materiais direcionados a componentes eletrônicos como chips, enquanto as da Moderna estão relacionadas a vacinas e carreadores de fármacos.

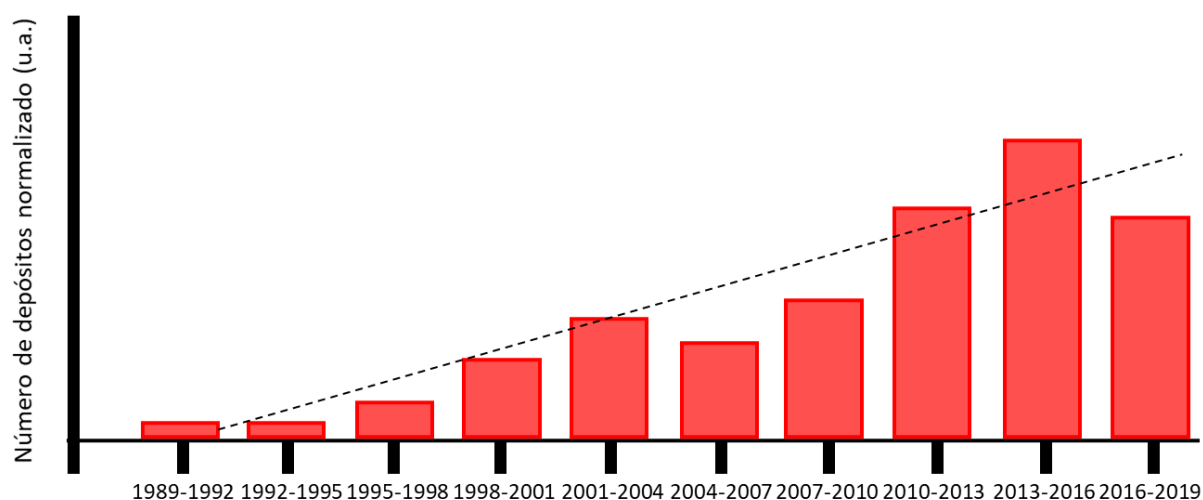


Figura 19 – Número de depósitos de patente trianual no período de 1989 e 2019 normalizado em relação ao total de depósitos. Gráfico adaptado do Google Patents utilizando os termos de busca “polyurethane” e “amphiphilic”.

As poliuretanos anfífilas são produzidas pela reação entre precursores hidrofílicos, como por exemplo o poli(etileno glicol) ou a poli(2-etil 2-oxazolina), e precursores hidrofóbicos, como o hexametileno diisocianato (HDI), diisocianato de isoforona (IPDI), policaprolactona (PCL) e poli(ácido láctico) (PLA).^{9,10,12,19-21,31,32,73,96,98,99} As poliuretanos anfífilas podem apresentar o comportamento de fases do tipo *Lower Critical Solution Temperature (LCST)* em água,^{9,10,61,99,100} auto-associação em meio aquoso,^{10,22,24,44,61,94} e/ou transições do tipo sol-gel e gelificação termo-induzida,^{10,41,45,61,101} Tais características são desejáveis para aplicações biomédicas.^{49-51,102} Além disso, as poliuretanos anfífilas, no geral, são biocompatíveis e biodegradáveis.^{5,12,36,40,44,46,93,95,96,103}

O comportamento de fases de misturas de polímeros e solventes pode ser descrito pela termodinâmica de misturas.^{68,104-106} Essencialmente, quando um conjunto de cadeias poliméricas entra em contato com um determinado solvente, a organização intra- e intermolecular destas cadeias e a miscibilidade das mesmas com o solvente dependerá do balanço entre entalpia e entropia de mistura polímero-solvente, e portanto da magnitude energética das interações intermoleculares polímero-polímero e polímero-solvente.^{68,104,106} Misturas polímero-solvente do tipo *LCST* são miscíveis abaixo da temperatura crítica (T_{cp}). A temperaturas superiores a temperatura crítica ocorre a separação de fases macroscópica ou separação em microfases, com a formação de uma fase ou pseudofase, respectivamente, rica em polímero e outra rica em solvente.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

A separação de fases macroscópica compreende mudanças conformacionais das macromoléculas.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Quando solvatadas, as cadeias se encontram na conformação de novelo. Entretanto, com a separação de fases, as cadeias poliméricas são dessolvatadas e colapsam em glóbulos de menor tamanho em regime diluído, reduzindo a área interfacial com o solvente.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Em soluções semi-diluídas, além do colapso das cadeias poliméricas, ocorre a agregação das mesmas em glóbulos de maior tamanho, devido à redução na área interfacial polímero-solvente provocada pela mesma. Sendo assim, a separação de fases macroscópica induzida por aumento da temperatura é, geralmente, associada a uma transição novelo-glóbulo em soluções simi-diluídas.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Nas misturas polímero-solvente *LCST*, de um modo geral, as moléculas de solvente possuem menos graus de liberdade na esfera de solvatação do polímero do que em meio a moléculas de solvente.¹⁰⁴⁻¹¹⁰ O polietileno glicol (PEG) é um polímero

intrinsecamente anfífilico, que possui a capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio com a água através dos oxigênios de grupos éter, enquanto os segmentos etilênicos interagem com a água *via* interações eletrostáticas de curta distância. Ambas interações com a água fazem com que ΔS_m° relacionado a mistura PEG-água seja positivo, e esta mistura apresente um comportamento de fases do tipo LCST em água.^{104–106,108–110} Soluções aquosas de PEG apresentam comportamento LCST dependente da massa molar, em que a temperatura crítica é superior a 100 °C para uma ampla faixa de massa molar, e se aproxima de 100 °C para $M_w > 20$ kDa.^{104–106,108–110} Isto inviabiliza o uso do homopolímero PEG como um polímero termoresponsivo para aplicações biomédicas.

Uma estratégia amplamente utilizada para diminuir a T_{cp} de materiais baseados em PEG é a copolimerização com moléculas hidrofóbicas^{10,61,99,111} As poliuretanas anfífilicas baseadas em PEG têm sido extensivamente estudadas ao longo da última década, pois apresentam esta característica.^{9,10,12,21,31,32,36,40,42,44,47,66,90,99,112–115} Além disso, estas poliuretanas também podem incorporar dióis de baixa massa molar, que possuem grupos funcionais diversos ao longo da cadeia, ou outros macrodióis hidrofóbicos e biodegradáveis, como a policaprolactona (PCL). Sardon e col.^{99,100} modularam a T_{cp} de soluções aquosas de poliuretanas baseadas em PEG na faixa de 30 - 70 °C, variando-se a fração molar entre PEG, ácido-2,2-dihidroximetil propiônico (DMPA) e IPDI. Sendo assim, as poliuretanas anfífilicas baseadas em PEG e análogos, tem se mostrado uma classe de materiais promissora para diversas aplicações na área de biomedicina, dadas as suas propriedades em solução aquosa, sua biodegradabilidade e biocompatibilidade.^{10,32,47,49,50,93,116}

Para alguns os copolímeros em bloco anfífilicos em água, a solvatação diferenciada dos blocos quimicamente diferentes leva a auto-associação, um processo espontâneo de separação em microfases que resulta em estruturas como micelas, vesículas ou micelas alongadas^{54–56,117–123} Nestas estruturas, o bloco solvofóbico se desidrata, enquanto o outro bloco permanece hidratado.^{54–56,117,118,124} Dessa forma, estas estruturas podem ser descritas como sendo constituídas por duas pseudofases, uma rica em solvente, constituída pela solução de novelos solvatados, e outra rica em polímero que é a pseudofase micelar.^{125,126} A força motriz para a auto-associação é a minimização da energia livre, resultante principalmente da diminuição

da área interfacial entre o bloco segregado e o solvente, e a imiscibilidade entre os blocos conectados covalentemente.^{117,119–123,127,128}

Em soluções aquosas de copolímeros em bloco e anfifílicos, em que um dos blocos é hidrofóbico e o outro apresenta comportamento *LCST* em solução, abaixo da T_{cp} as cadeias de polímero se auto-associam em estruturas de equilíbrio, como micelas, por exemplo, com o bloco hidrofóbico segregado e o bloco termoresponsivo hidratado.^{10,61,129–131} Porém, acima da T_{cp} , o bloco termoresponsivo desidrata, levando à separação de fases macroscópica e a formação de glóbulos devido à agregação das micelas e de novos solvatados, que estavam em equilíbrio abaixo da T_{cp} .^{10,61,129–131}

O fenômeno de separação em microfases de alguns copolímeros em bloco em solução é similar ao que ocorre para moléculas anfifílicas pequenas, como tensoativos convencionais, em meio aquoso.^{54–56,117,118} Entretanto, para as macromoléculas há uma contribuição cinética associada ao fenômeno de auto-associação resultante da densidade de energia coesiva nos agregados e também ao tempo de relaxação das cadeias poliméricas.^{54–56,117,118}

As poliuretanas anfifílicas podem ser preparadas combinando-se polióis oligoméricos hidrofílicos e hidrofóbicos, também denominados macrodióis. Estes macrodióis constituem segmentos ou blocos poliméricos na cadeia poliuretânica. Em geral, as poliuretanas segmentadas se distinguem dos clássicos copolímeros em bloco pela distribuição aleatória dos blocos ao longo da cadeia polimérica.^{2,19,31,98,132–134} Os macrodióis hidrofílicos são geralmente poliéteres, enquanto os hidrofóbicos são poliésteres alifáticos. Além das combinações estratégicas de composição e da arquitetura molecular, as ligações de hidrogênio intercadeias estabelecidas pelas ligações uretânicas também contribuem para a separação em microfases e formação de estruturas supramoleculares, como vesículas e micelas.^{13,20,21}

Poliuretanas segmentadas e anfifílicas podem apresentar comportamento de auto-associação e separação em microfases em solução aquosa.^{22,24,61,66,94,135} No entanto, a maior parte dos estudos focam nas aplicações e não detalham a auto-associação e a influência de fatores como a arquitetura, massa molar, ligações de hidrogênio intercadeia e composição global sobre o fenômeno.^{10,44,47,61,94} Frequentemente, isso decorre das limitações da poliadição na definição das características moleculares.

Além das limitações da poliadição no preparo de poliuretanas com características importantes para a auto-associação, a elevada reatividade dos grupos isocianato dificulta a manipulação e armazenamento de oligômeros poliuretânicos terminados em isocianatos, os quais poderiam ser usados em reações posteriores de cura ou de funcionalização, por exemplo.^{23,24} Dessa forma, a elaboração de uma nova rota sintética capaz de produzir *via* sem solvente poliuretanas anfifílicas segmentadas e ramificadas, e diretamente com terminações estáveis a condições ambiente se torna relevante, especialmente para aplicações biomédicas.

Sendo assim, neste trabalho propõe-se o emprego da polimerização mediada por ureias dinâmicas para o preparo de poliuretanas segmentas, anfifílicas e ramificadas, combinando-se segmentos hidrofóbicos de PCL-triol, como precursor trifuncional, PEG, como macrodiol hidrofílico, e IPDI. Os resultados apresentados neste capítulo mostram que a PMUD é uma técnica promissora para o controle da massa molar, $\bar{M}_w$ e grau de ramificação de poliuretanas, além da prevenção da reticulação, mesmo na ausência de solventes, e para supressão de reações secundárias. As propriedades destas poliuretanas, a auto-associação em meio aquoso e o comportamento termoresponsivo foram avaliados considerando-se os efeitos de composição e massa molar.

5.2. PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1. Materiais

Poli(etileno glicol) (PEG) ($M_n = 584$ Da), policaprolactona-triol (PCL-triol) ($M_n = 1238$ Da), diisocianato de isoforona (IPDI), diisopropilamina (DIPA), clorofórmio deuterado ($CDCl_3$), anidrido trifluoracético, meio essencial de Eagle modificado por Dulbecco (*DMEM*), solução de penicilina/estreptomicina e soro fetal bovino foram adquiridos da Merck®. Tetrahydrofurano (THF), clorofórmio, etanol e acetona, todos de grau analítico, foram adquiridos na Synth®. O sal de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)2H] tetrazólio (MTS) foi adquirido na Promega®. A linhagem de células de fibroblastos de camundongo (NIH3T3) foi obtido da coleção de cultura do Laboratório Nacional de Biociências (LNBIO, Campinas, Brasil). Todos os reagentes foram usados como adquiridos, sem purificação adicional.

5.2.2. Métodos

5.2.2.1. Caracterização dos precursores

A massa molar média numérica absoluta (M_n) do PEG e do PCL-triol foi determinada por ^1H RMN. Para tanto, os espectros foram medidos antes e após a acetilação usando o anidrido trifluoracético, seguindo o método Kricheldorf e Meier-Haack,¹³⁶ conforme descrito na **Seção 2 do Apêndice – Caracterização dos precursores**.

5.2.2.2. Síntese das poliuretananas ramificadas

As poliuretananas ramificadas ($\text{PU}_{\text{ramificada}}$) foram sintetizadas em uma única etapa, usando a técnica de PMUD. Uma mistura de PEG, PCL-triol, DIPA e IPDI a razão equimolar de hidroxila e isocianato, foi homogeneizada e aquecida a temperatura de 100 ou 130 °C, sob fluxo de N_2 . A fração mássica de PEG e PCL-triol, as razões molares de DIPA e isocianato ($n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$) empregadas, tempo e temperatura foram variadas (**Tabela 4**). Algumas reações foram conduzidas em THF seco a 50% m/m e as demais sem solvente.

5.2.2.3. Purificação das poliuretananas ramificadas

As poliuretananas com diferentes frações mássicas de PCL-triol e PEG, denominadas $\text{PU}_{\text{ramificada}}f_{\text{PEG}}$, onde f_{PEG} é a fração mássica de PEG usada na polimerização, (**Tabela 4**), foram dissolvidas em água a 1 °C, aquecidas a 25 °C, para induzir a separação de fases, seguida por centrifugação. A fase mais rica em polímero foi separada e liofilizada. As poliuretananas ramificadas baseadas em 14,8 % em massa de PCL-triol e 59,2 % em massa de PEG sintetizadas com diferentes razões $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$, denominadas $\text{PU}_{\text{ramificada}59_n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}}$ (**Tabela 4**), foram caracterizadas sem purificação adicional. O conjunto de poliuretananas baseadas em 18,6 % em massa de PCL-triol e 55 % em massa de PEG sintetizadas usando $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}} = 1$ e variando-se o tempo de reação, visando o preparo de polímeros com diferentes massas molares médias ponderadas (M_w), porém com mesma composição, denominadas $\text{PU}_{\text{ramificada}55_M_w}$ (**Tabela 4**), foram solubilizadas em etanol e precipitadas em uma mistura de éter dietílico/éter de petróleo (50% v/v).

5.2.2.4. Cinética de polimerização

A cinética de polimerização de PEG, PCL-triol e IPDI foi estudada para a série PU_{ramificada}⁵⁹_NDIPA/n-NCO a 100 °C. Alíquotas do meio reacional foram coletadas em diferentes tempos de reação analisadas por ¹H RMN e GPC. Os resultados estão apresentados na **Seção 3 e 4 do Apêndice**, a **Figura A7** apresenta os espectros de ¹H RMN e a **Figura A9** os cromatogramas de GPC.

5.2.2.5. Caracterização das poliuretanas ramificadas

As análises de ¹H RMN foram realizadas em um espectrômetro Bruker Avance III 400 MHz ou Bruker Avance III HD 250 MHz, usando soluções na faixa de 1 a 5 mg de polímero em 600 µL de CDCl₃ ou D₂O e os seguintes parâmetros de aquisição: 25 °C, largura de pulso de 11,7 T, atraso de pulso de 1 s, tempo de aquisição de 1,6 segundos e 16 varreduras com uma resolução FID de 0,3 Hz. As análises de ¹³C RMN foram conduzidas em um espectrômetro Bruker Avance III 400 MHz usando soluções de cerca de 20 mg de polímero em 600 µL de CDCl₃ e os seguintes parâmetros de aquisição: sem o efeito nuclear Overhauser, 25 °C, largura de pulso de 11,7 T, atraso de pulso de 1 s, intervalo de pulso de 60 s e 256 varreduras com uma resolução FID de 0,5 Hz. Para a determinação da conversão, alíquotas de aproximadamente 5 mg do meio reacional foram diluídas em 600 µL CDCl₃ e analisadas por ¹H RMN antes e após a acetilação com anidrido trifluoracético (TFA). Para a acetilação, usou-se a razão molar n_{TFA}/n_{OH} = 10, tomando-se como base o número de moles total inicial nas polimerizações.¹³⁶

As análises de GPC foram realizadas em um cromatógrafo Viscotek GPCmaxVE 2001 equipado com um detector Viscotek VE 3580 RI, três colunas Shodex KF-800 e uma pré-coluna de proteção Viscotek TGuard 10 × 4,6 mm, operando a 40 °C e usando THF como eluente. Todas as amostras foram preparadas com cerca de 5 mg mL⁻¹ de polímero no solvente anidro e analisadas a uma taxa de fluxo de 1 mL min⁻¹. M_n, M_w e Đ foram determinados usando uma curva de calibração de padrões de poliestireno adquiridos da Viscotek, com massas molares de 1.050 a 3.800.000 g mol⁻¹.

Experimentos de calorimetria diferencial de varredura (DSC) foram conduzidos no equipamento TA Instruments Q2000 DSC sob fluxo de argônio usando cerca de 10 mg de polímero seco e o seguinte procedimento: **1)** aquecimento de 25°C a 150 °C a taxa de 20 °C min⁻¹, seguido por uma isoterma de 5 min; **2)** resfriamento a

–100 °C a taxa de 10 °C min⁻¹, seguido por uma isoterma de 5 min e; então **3)** aquecimento a 150 °C a 10 °C min⁻¹.

Os ensaios de turbidimetria foram realizados para soluções de poliuretanas em água deionizada (1 mg mL⁻¹/0,1 m/m %), a diferentes temperaturas, usando um espectrofotômetro Agilent 845 UV-Vis, com um porta-amostra conectado a um banho termostático Julabo F12. A transmitância a 500 nm foi determinada após a estabilização da solução em cada temperatura.

A gelificação termo-induzida foi avaliada em testes de inversão do tubo. As amostras foram preparadas dissolvendo-se o polímero em água deionizada a 1 °C, em um tubo de 5 mL sob agitação *Vortex*, seguido por 24 h a 3 °C em um banho termostático Julabo F12. A temperatura foi aumentada gradualmente de 3 °C a 40 °C, com incrementos de 1 °C por etapa, cada uma seguida por uma isoterma de 10 min. A temperatura crítica de gelificação (T_{gel}) foi determinada como a temperatura na qual ocorreu a formação do gel, caracterizada pelo não escoamento da fase rica em polímero com a inversão do tubo. Antes da gelificação, a solução passa por separação de fase líquido-líquido do tipo *LCST*. Neste ensaio a T_{cp} foi estimada visualmente pelo turvamento da solução.

Os experimentos de espalhamento dinâmico de luz (DLS) foram realizados em um instrumento Zetasizer Nano: Malvern 3600 usando uma fonte de luz He-Ne LASER (632,8 nm) e ângulo de detecção de 173 °. As soluções foram preparadas pela dissolução das poliuretanas em água deionizada a 1 °C, em diferentes concentrações, sob agitação *Vortex*. Após o preparo, as soluções foram mantidas a 5 °C por 24 h. Antes das medições, as amostras foram resfriadas a 1 °C e filtradas em filtro descartável de 0,45 µm (Millipore®). As medições foram realizadas na faixa de temperatura de 1–38 °C, em ciclos de aquecimento ou resfriamento, com incremento ou decréscimo de 2 °C nas faixas de temperatura distantes de T_{cp} , e de 0,5 °C no aquecimento e 1 °C no resfriamento nas faixas de temperatura próximas à T_{cp} . Três medições foram feitas em cada temperatura após isotermas de 5 min. Os dados de espalhamento de luz foram tratados pelo método de regularização restrita para inversão de dados (CONTIN) usando o software Zetasizer®.

Células de fibroblastos embrionários de camundongo NIH 3T3 foram cultivadas em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino, penicilina (100 U mL⁻¹) e estreptomicina (100 µg mL⁻¹) com alta glicose e L-glutamina e foram cultivadas até a confluência em frascos de 75 mm.

As células foram mantidas a 37 °C em câmara umidificada com 5% de CO₂. Fibroblastos foram usados nas passagens 16-18 em todos os experimentos, e o meio de cultura foi trocado a cada 2 dias. Quando as culturas atingiram 90% de confluência, as células foram destacadas das placas com 3 mL de tripsina. A suspensão unicelular foi colocada em um tubo com tampa de rosca de 15 mL e diluída com 9 mL de DMEM suplementado para inativação enzimática. As células de fibroblasto NIH 3T3 foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 104 células por poço. As células em monocamadas foram tratadas com DMEM suplementado contendo as poliuretanas ramificadas (PU_{ramificada66}, PU_{ramificada59} e PU_{ramificada55}) a 1 mg mL⁻¹ e 10 mg mL⁻¹ por 24 h em uma atmosfera umidificada de 5% de CO₂ a 37 °C. Poços com meio isento de soro foram usados como controle negativo, e uma solução aquosa de dimetilsulfóxido (DMSO) (50%) foi o controle positivo. Para o ensaio MTS, o kit CellTiter 96HAQueous One Solution Cell Proliferation Assay foi usado seguindo as instruções do fabricante. Em resumo, 20 µL do reagente MTS foram adicionados a cada poço contendo 100 µL de DMEM suplementado, e as células foram incubadas a 37 °C por 2 h. A absorbância foi medida a 490 nm com um leitor de microplacas PerkinElmer. A viabilidade celular após diferentes tratamentos foi determinada normalizando as células tratadas com as não tratadas (controle negativo). Todos os ensaios foram feitos em triplicata. As PU_{ramificadas} e seus efeitos de concentração foram testados por meio de análise de variância (ANOVA), e diferenças significativas entre as médias foram determinadas pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade com o software OriginPro 8.0.

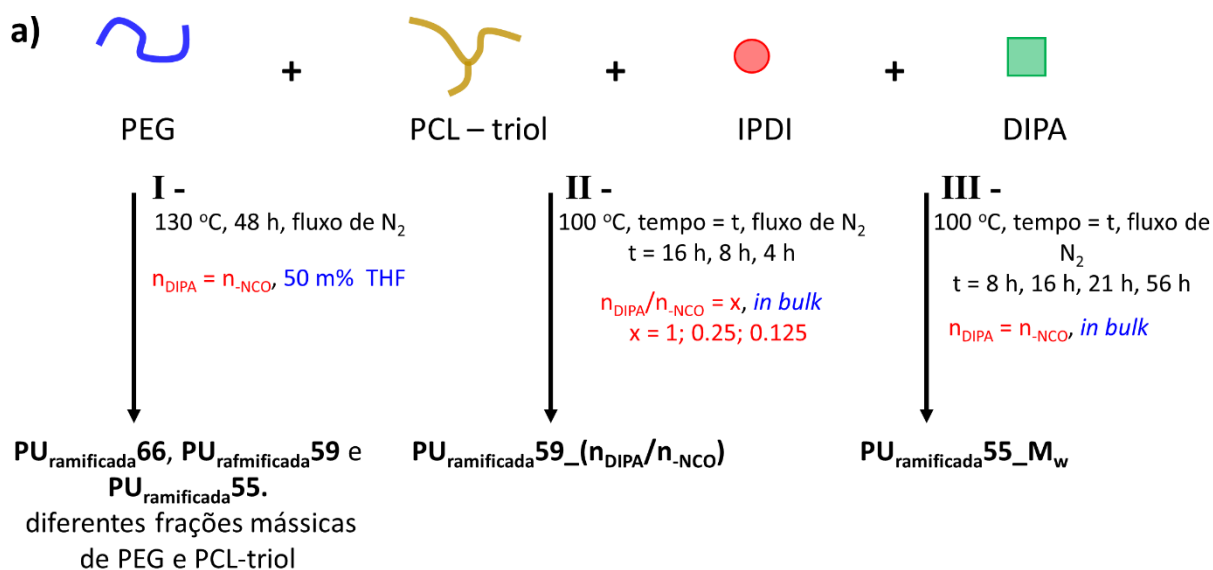
5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.3.1. Poliuretanas ramificadas, propriedades estruturais e térmicas

Três séries de PU_{ramificada} baseadas em PEG (584 Da), PCL-triol (1238 Da), e IPDI foram preparadas usando diferentes condições sumarizadas na **Figura 21**, e procedimentos de purificação, apresentados na **Tabela 4**. No entanto, a equimolaridade entre grupos -NCO/-OH foi mantida em todos os casos. Para a primeira série, denominada PU_{ramificada}f_{PEG}, onde f_{PEG} é a fração mássica de PEG utilizada na polimerização, avaliou-se a influência da composição sobre a polimerização e as propriedades dos polímeros. O meio reacional foi diluído a 50%

em massa de THF, porém o solvente foi rapidamente evaporado na condição de polimerização de 130 °C e fluxo de N₂. Estas poliuretanas foram purificadas por precipitação em água. Para a segunda série de poliuretanas, denominada PU_{ramificada}59_nDIPA/n-NCO (f_{PEG} = 59 m%), avaliou-se o efeito da razão molar nDIPA/n-NCO sobre a massa molar e Đ. Neste caso, nenhuma purificação foi conduzida para evitar a partição de oligômeros de menor massa molar, o que inevitavelmente resulta na redução da dispersidade de massas molares. Por fim, para a terceira série de poliuretanas, PU_{ramificada}55_Mw (f_{PEG} = 55 m%), avaliou-se a influência da massa molar no comportamento de fases em solução aquosa. Estas poliuretanas foram purificadas por precipitação em uma mistura de éter dietílico/éter de petróleo, removendo resíduos de precursores e DIPA.

A formação das poliuretanas foi comprovada por ¹H RMN e ¹³C RMN. Os espectros para a PU_{ramificada}66 estão apresentados na **Figura 20**, enquanto os espectros para as demais PU_{ramificada} que foram purificadas estão apresentados nas **Figuras A2-A4 - seção 1 do Apêndice**. A presença de sinais do grupo uretânico localizados em 4,8 ppm (N-H) e 155 ppm (C=O) nos espectros de ¹H e ¹³C, respectivamente, confirma a formação das poliuretanas.^{12,47} Os sinais de 0,5 – 2,0 ppm, no espectro de ¹H RMN, e de 20 - 50 ppm no de ¹³C, são relativos à núcleos eletronicamente blindados dos segmentos de hidrocarboneto do PCL-triol e IPDI. A ausência de sinais em 153,8 ppm, 155,8 ppm, 154,8 ppm, e 156,2 ppm, no espectro de ¹³C RMN comprovou a não ocorrência de reações secundárias e formação de subprodutos indesejados como alofanatos e biuretos.^{25,58} As reações secundárias são suprimidas devido a baixa concentração de isocianatos no meio reacional durante a polimerização via PMUD.⁶⁶



b) Poliuretana ramificada (PU_{ramificada})

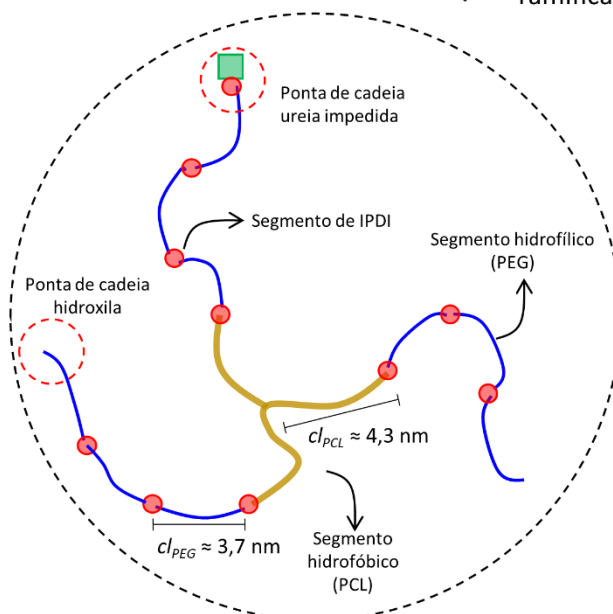


Figura 20. a) Representação esquemática da síntese das PU_{ramificada}, relativa às três diferentes séries de PU_{ramificada} sintetizadas utilizando diferentes parâmetros de reação. **b)** Representação esquemática de uma PU_{ramificada}, que contém uma estimativa do comprimento de cadeia do PEG¹³⁷ (cl_{PEG}) e de uma ramificação do PCL-triol¹³⁸ (cl_{PCL}), realizada considerando o PCL-triol simétrico e M_n determinada por ¹H RMN de ambos os precursores.

A fração mássica de PEG (f_{PEG}), PCL-triol (f_{PCL}) e de IPDI (f_{IPDI}) nas poliuretanas ramificadas foi calculada usando dados de ¹H RMN e as **Equações 11a, 11b e 11c**, respectivamente, em que A_{H_d} , A_{H_e} , e A_{H_f} são as áreas dos sinais atribuídos aos hidrogênios H_d, H_e e H_f dos segmentos derivados de PEG, IPDI, e PCL-

triol, respectivamente, conforme estrutura da cadeia polimérica com os hidrogênios identificados por letras apresentada na **Figura 21**, e M_u é a massa molar da unidade monomérica.

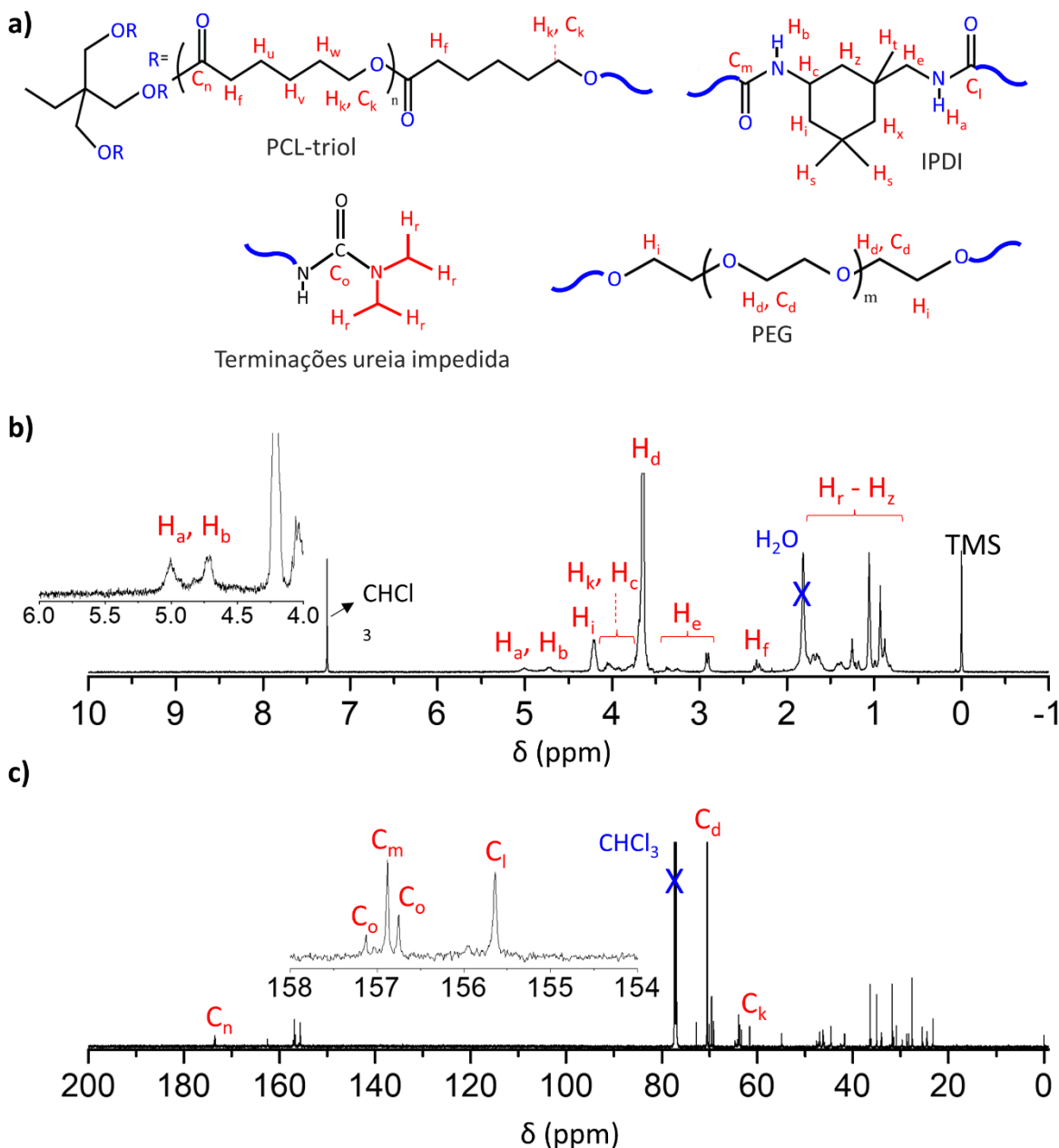


Figura 21 – a) Estrutura química das PU_{ramificada} com hidrogênios e carbonos identificados por letras e espectros de RMN de b) ^1H e c) ^{13}C da PU_{ramificada66}. O traço azul ao final das estruturas de PCL-triol, PEG e ureia impedida, significa que estão conectadas covalentemente a segmentos de IPDI.

$$f_{PEG} = \frac{\frac{A_{H_d}}{4} \times M_{u,PEG}}{\left(\frac{A_{H_d}}{4} \times M_{u,PEG}\right) + \left(\frac{A_{H_f}}{2} \times M_{u,PCL}\right) + \left(\frac{A_{H_e}}{2} \times M_{u,IPDI}\right)} \quad (11a)$$

$$f_{PCL} = \frac{\frac{A_{Hf}}{2} \times M_{u,PCL}}{(\frac{A_{Hd}}{4} \times M_{u,PEG}) + (\frac{A_{Hf}}{2} \times M_{u,PCL}) + (\frac{A_{He}}{2} \times M_{u,IPDI})} \quad (11b)$$

$$f_{IPDI} = \frac{\frac{A_{He}}{2} \times M_{u,IPDI}}{(\frac{A_{Hd}}{4} \times M_{u,PEG}) + (\frac{A_{Hf}}{2} \times M_{u,PCL}) + (\frac{A_{He}}{2} \times M_{u,IPDI})} . \quad (11c)$$

A fração molar (x_i) dos diferentes segmentos nas cadeias de poliuretana ramificada foi calculada usando as **Equações 12a-c**:

$$x_{PEG} = \frac{\frac{A_{Hd}}{4 \times DP_{PEG}}}{(\frac{A_{Hd}}{4 \times DP_{PEG}}) + (\frac{A_{Hf}}{2 \times DP_{PCL}}) + (\frac{A_{He}}{2})} \quad (12a)$$

$$x_{PCL} = \frac{\frac{A_{Hf}}{2 \times DP_{PCL}}}{(\frac{A_{Hd}}{4 \times DP_{PEG}}) + (\frac{A_{Hf}}{2 \times DP_{PCL}}) + (\frac{A_{He}}{2})} \quad (12b)$$

$$x_{IPDI} = \frac{\frac{A_{He}}{2}}{(\frac{A_{Hd}}{4 \times DP_{PEG}}) + (\frac{A_{Hf}}{2 \times DP_{PCL}}) + (\frac{A_{He}}{2})} . \quad (12c)$$

em que $DP_{PEG} = 13,25$ e $DP_{PCL} = 10,83$ são os graus de polimerização do PEG e do PCL-triol, respectivamente. O grau de polimerização do PEG e PCL determinados por 1H RMN (**Seção 2 – Apêndice**), foram úteis para a estimativa do comprimento de cadeia (c) do PEG¹³⁷ e das ramificações do PCL-triol,¹³⁸ considerando o PCL-triol simétrico (**Figura 20b**).

Para a determinação da conversão por 1H RMN, amostras do meio reacional foram acetiladas com anidrido trifluoracético. Com a acetilação, o sinal do grupo metilênico vizinho a hidroxila do PEG é deslocado para 4,5 ppm, permitindo não só a sua clara identificação, mas também quantificação. Porém, para os segmentos de PCL-triol, o sinal do grupo metilênico vizinho a hidroxila desloca para 4,35 ppm sobrepondo-se a outros outros sinais, **Figura 22**. Desta forma, optou-se por determinar a conversão de hidroxilas oriundas do PEG para a estimativa da conversão para a polimerização, neste caso denominada de conversão aparente.

Na **Figura 22** está apresentado o espectro de 1H RMN em $CDCl_3$ do meio reacional da PU_{ramificada_0,59_1}, após 2 h de reação e acetilação com anidrido trifluoracético, assim como a estrutura do polímero com os hidrogênios identificados

com letras e a atribuição dos sinais do espectro usados para determinação da conversão aparente. Os demais espectros de ^1H RMN utilizados para o cálculo da conversão estão apresentados na **seção 3 do Apêndice – Cinética de polimerização, Figura A7 e Figura A8.**

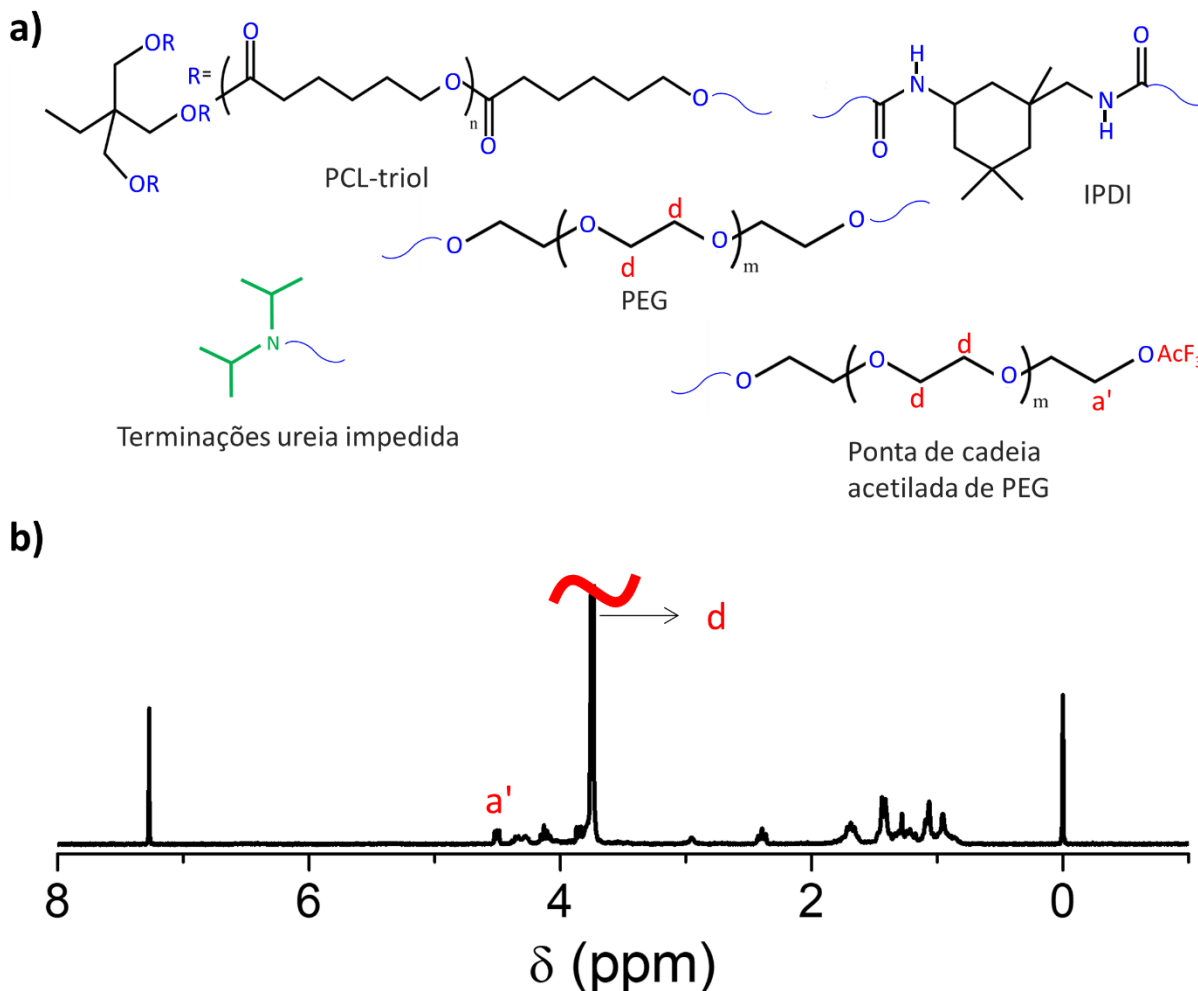


Figura 22 – a) Estrutura química da $\text{PU}_{\text{ramificada}}$ com a atribuição dos hidrogênios utilizados para o cálculo da conversão. **b)** Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do meio reacional da $\text{PU}_{\text{ramificada_0,59_1}}$, após 2 h de reação, acetilado com anidrido trifluoracético.

A massa molar do PEG determinada por ^1H RMN de 585 Da equivale a razão molar entre hidroxilas terminais e unidades repetitivas de PEG ($n_{\text{OH}}/n_{\text{u,PEG}}$) de 1/5,6. Portanto, a conversão aparente $p(t)$ pode ser determinada usando a equação

$$p(t) = \frac{\frac{1}{5,6} - \frac{A_{H_{a'}}(t)/2}{A_{H_d}(t)/4}}{\frac{1}{5,6}} \quad (13)$$

em que $A_{H_{a'}}$ é a área do sinal atribuído ao hidrogênio H_c relativo ao CH_2 adjacente ao

grupo hidroxila do PEG para PU_{ramificada} acetilada, e A_{H_d} é a área do sinal atribuído ao hidrogênio H_d relativo ao CH_2 da unidade repetitiva do PEG (**Figura 22**).

A fração mássica e molar dos precursores empregada no meio reacional e nas poliuretanas, a conversão das reações e as propriedades das poliuretanas ramificadas estão apresentadas na **Tabela 4**.

Enquanto a PU_{ramificada}66 e a PU_{ramificada}59 são líquidos viscosos, a PU_{ramificada}55 é um material elastomérico a temperatura ambiente. O caráter elastomérico da PU_{ramificada}55, a despeito de sua baixa temperatura de transição vítrea ($T_g = -37\text{ °C}$), se deve a sua elevada massa molar ($M_w = 49\text{ kDa}$), **Tabela 4**. As poliuretanas das séries PU_{ramificada}59_nDIPA/n-NCO e PU_{ramificada}55_ M_w também são líquidos viscosos.

A gelificação geralmente ocorre na faixa de $0,7 < p < 1$, para polimerização em etapas usando razão equimolar entre grupos reativos e entre monômeros bi- e trifuncionais, dependendo da fração molar de monômeros trifuncionais.^{68,87,88} Para as condições de polimerização empregadas neste trabalho, a poliadição deveria conduzir à reticulação em $p \approx 0,9$.^{25,87,88} Entretanto, verificou-se que as poliuretanas preparadas por PMUD foram solúveis em água gelada ($T \leq 8\text{ °C}$), clorofórmio, etanol, acetona, e outros solventes, indicando a ausência de reticulação química.¹⁰ Isso se deve a baixa taxa de polimerização da PMUD, comparada a da poliadição, imposta pelo equilíbrio de dissociação das ureias impedidas, que possibilita o crescimento regular e controlado das poliuretanas e a interrupção da reação por resfriamento, antes de ocorrer a reticulação química do sistema. Além disso, a conversão dos grupos funcionais em grupos uretânicos torna a reação ainda mais lenta devido a redução na concentração de grupos funcionais e aumento da viscosidade do meio reacional. A redução na taxa de polimerização é comprovada pelo comportamento assintótico da conversão em função do tempo de reação para poliuretanas lineares (Capítulo 1). Estas características da polimerização retardam a reticulação, que só pode ser alcançada a prolongados tempos de reação.

Tabela 4. Fração mássica (f_i) e fração molar (x_i) dos precursores, razão molar $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$, concentração da mistura reacional, tempo e temperatura de reação, método de purificação, composição da $\text{PU}_{\text{ramificada}}$ expressa em termos de fração mássica e molar e de fração molar de pontas de cadeia ureia impedida (x_{HU}) e hidroxila (x_{OH}), conversão (p), massa molar (M_n e M_w), $\bar{D}$, temperatura de transição vítrea (T_g), e temperatura de fusão (T_m).

Código	Meio reacional			Parâmetros		Concentração	Purificação	Resultados											
	f _{PEG} /X _{PEG}	f _{PCL} /X _{PCL}	f _{IPDI} /X _{IPDI}	n _{DIPA} /n _{NCO}	T			t	p ^a	f _{PEG} ^a /X _{PEG} ^a	f _{PCL} ^a /X _{PCL} ^a	f _{IPDI} ^a /X _{IPDI} ^a	X _{HU}	X _{OH}	M _n ^b	M _w ^b	Đ ^b	T _g ^c	T _m ^c
	m%/ mol %							°C	h	m%/ mol %				mol %		kDa		°C	
PEG	-	-	-	-	-			-	-	-	-			0,91	1,0	1,1	-68	20	
PCL-triol	-	-	-	-	-			-	-	-	-			1,2	1,9	1,6	-62	27	
PU _{ramificada} 66	65,7/46,9	7,3/2,45	27,0/50,6	1	130	48	50 m% em THF	Precipitação em água	-	63,6/45	8,6/3	27,8/52	51,4	48,6	11,7	21	1,8	-37	-
PU _{ramificada} 59	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	1	130	48			-	53,5/37	14,1/4	32,4/59	57,5	42,5	13,8	33	2,4	-35	-
PU _{ramificada} 55	55,4/41,8	18,5/6,57	26,1/51,64	1	130	48			-	51/36	17/5	32/59	57,1	42,9	17,8	49,7	2,8	-38	-
PU _{ramificada} 59_1	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	1	100	16	In bulk	não-	0,91	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	50	50	12,1	21,8	1,8	-	-
PU _{ramificada} 59_0,25	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	0,25	100	8		purificado	0,85	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	50	50	9,5	18	2,0	-	-
PU _{ramificada} 59_0,125	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	0,125	100	4			0,84	58,9/43,6	14,7/5,13	26,4/51,3	50	50	9,2	24	2,6	-	-
PU _{ramificada} 55_4k	55,4/41,8	18,5/6,57	26,1/51,64	1	100	8	In bulk	Precipitação	0,73	62,5/47	12,5/4	25/49	47,4	52,6	2,3	4,2	1,8	-	-
PU _{ramificada} 55_7k	55,4/41,8	18,5/6,57	26,1/51,64	1	100	16		em éter	0,8	56,9/44	18,6/7	24,5/50	48,4	51,6	4,4	7,4	1,7	-	-
PU _{ramificada} 55_13k	55,4/41,8	18,5/6,57	26,1/51,64	1	100	21		dietílico/éter	0,84	55,7/42	18,6/6	25,7/51	49,4	50,6	6,6	12,6	1,9	-	-
PU _{ramificada} 55_19k	55,4/41,8	18,5/6,57	26,1/51,64	1	100	56		de petróleo	0,86	50/34	15,7/5	34,3/61	59	41	8,3	19,1	2,3	-	-

(a) Determinado por RMN de ^1H ; (b) determinado por GPC; (c) determinado por DSC, segundo aquecimento.

A composição da série PU_{ramificada}⁵⁹_{nDIPA/n-NCO} é a mesma do meio reacional porque nenhuma purificação foi realizada (**Tabela 4**). Em geral, a razão molar entre PEG/PCL-triol para as demais poliuretanas apresentou boa concordância com a planejada.

Para as polymerizações conduzidas a razão molar nDIPA/n-NCO = 1, as terminações de cadeia seriam, idealmente, 50% em mol de hidroxilas e 50% de ureias impedidas ao longo da polymerização. No entanto, os resultados de ¹H RMN revelaram que a fração molar de IPDI nas poliuretanas purificadas difere daquela utilizada no meio reacional, **Tabela 4**. Se a fração molar de IPDI (x_{IPDI}) para uma PU_{ramificada} purificada é menor do que a do meio reacional, há um excesso de pontas de cadeia hidroxila, enquanto x_{IPDI} maior do que a planejada indica um excesso de pontas de cadeia ureia impedida. A fração molar de terminações de cadeia OH (x_{OH}) e ureia impedida (x_{HU}) das PU_{ramificadas} foi estimada considerando as diferenças entre a fração molar de IPDI nas PU_{ramificada} e no meio reacional, **Equação 14**.

$$x_{HU} = 50 \times \left[\frac{(x_{IPDI})_{PU_{ramificada}}}{(x_{IPDI})_{meio\ reacional}} \right] \quad (14a)$$

$$x_{OH} = 100 - x_{HU} \quad (14b)$$

O excesso de terminações hidroxila foi observado para as PU de menor massa molar da série PU_{ramificada}⁵⁵_{M_w}, que atingiu conversões na faixa de 0,73 a 0,8, **Tabela 4**. Por outro lado, polymerizações que atingiram conversões mais elevadas ($p > 0,8$) resultaram em poliuretanas com um excesso de terminações ureia impedidas, o que pode ser um indicativo da presença de DIPA residual no meio reacional a altas conversões. Nesta condição, apesar do meio reacional continuar líquido, a viscosidade é alta e a taxa de evaporação da DIPA deve ser reduzida, levando a uma diminuição na taxa de polymerização e ao aumento no número de terminações ureia impedidas. Esta hipótese é reforçada pelo aumento na fração molar de IPDI nas poliuretanas com o aumento do tempo de reação e da conversão, **Tabela 4**.

Os cromatogramas de GPC para a série PU_{ramificada}^f_{PEG} estão apresentados na **Figura 23a**. Os dados referentes à M_n , M_w e $\bar{D}$ para as PU_{ramificadas} estão apresentados na **Tabela 4**. Uma distribuição monomodal de massas molares foi

observada para PU_{ramificada}66. No entanto, o aumento do teor de PCL-triol levou ao surgimento de um ombro no pico do cromatograma para a PU_{ramificada}59, que evoluiu para um segundo pico na faixa de maiores massas molares para PU_{ramificada}55. O surgimento do ombro e do segundo pico estão relacionados com a complexidade da polimerização em etapas entre monômeros bi- e trifuncionais, que resulta em polímeros ramificados. Como previsto pelos modelos de Flory⁸⁷ e Stockmayer⁸⁸, o aumento no teor de precursor trifuncional levou ao aumento substancial de M_w e $\bar{D}$, **Tabela 4**. A purificação por precipitação em água removeu a fração de menor massa molar das PU_{ramificada}fPEG, incluindo possíveis resíduos de DIPA, **Figura A10 - Apêndice**.

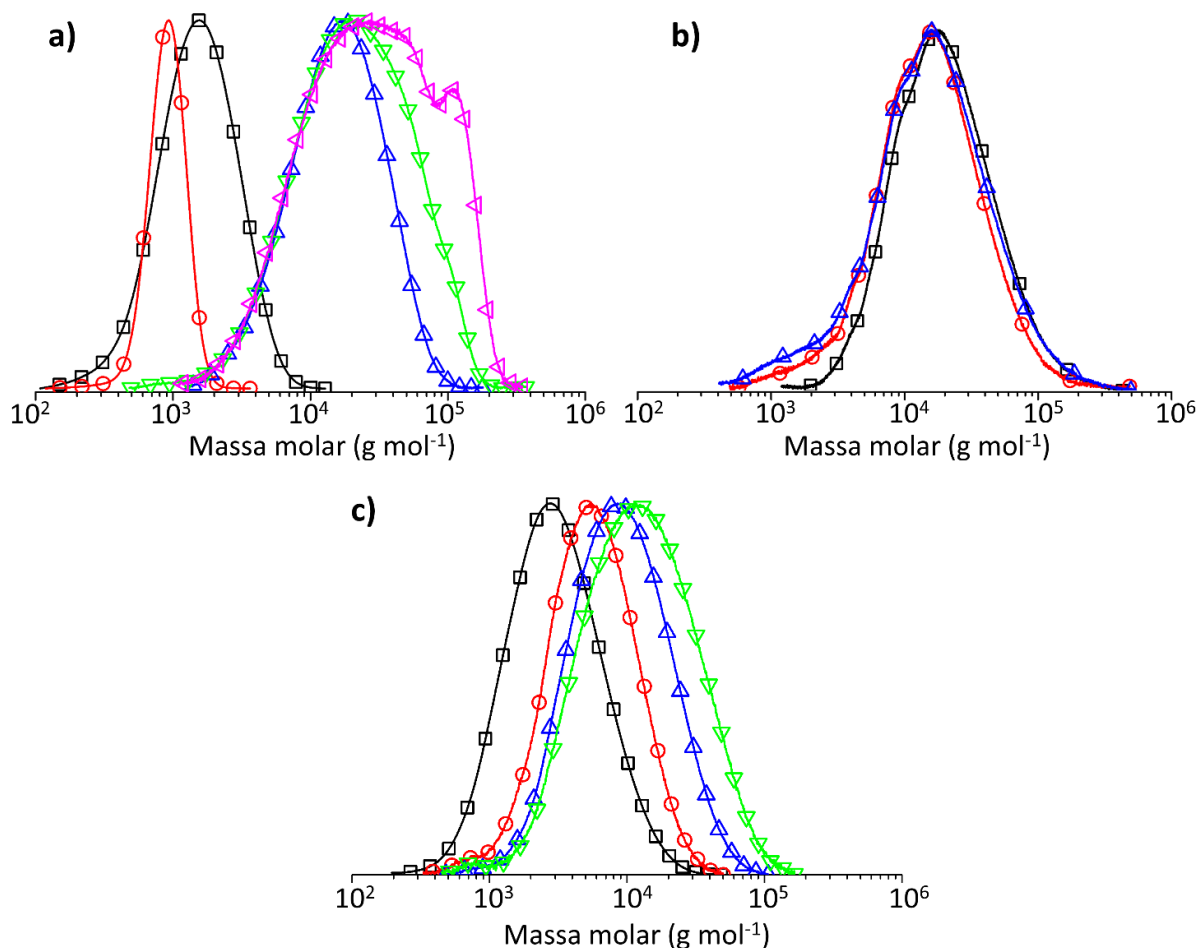


Figura 23. Cromatogramas de GPC para **a)** PCL-triol (□), PEG (○), PU_{ramificada}66 (△), PU_{ramificada}59 (▽) e PU_{ramificada}55 (◁); **b)** PU_{ramificada}59_1 (□), PU_{ramificada}59_0,25 (○) e PU_{ramificada}59_0,125 (△); **c)** PU_{ramificada}55_4k (□), PU_{ramificada}55_7k (○), PU_{ramificada}55_13k (△) e PU_{ramificada}55_19k (▽).

As propriedades térmicas das PU_{ramificada}66, PU_{ramificada}59, PU_{ramificada}55 e dos precursores PEG e PCL-triol foram avaliadas por DSC, **Figura 24**. Ambos PEG e

PCL-triol são oligômeros semi-cristalinos com aspecto ceroso, apresentando temperaturas de transição vítrea (T_g) de $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ e temperaturas de fusão de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $27\text{ }^{\circ}\text{C}$, respectivamente, **Tabela 4**. Por outro lado, as PU_{ramificadas} são amorfas. Os grupos volumosos de IPDI que apresentam isomeria ótica e conformacional⁷⁴ localizados entre os segmentos oriundos dos polióis e a ramificação impedem a cristalização. A T_g para essa série de poliuretanas permaneceu em torno de $-37\text{ }^{\circ}\text{C}$, independente da composição, **Tabela 4**.

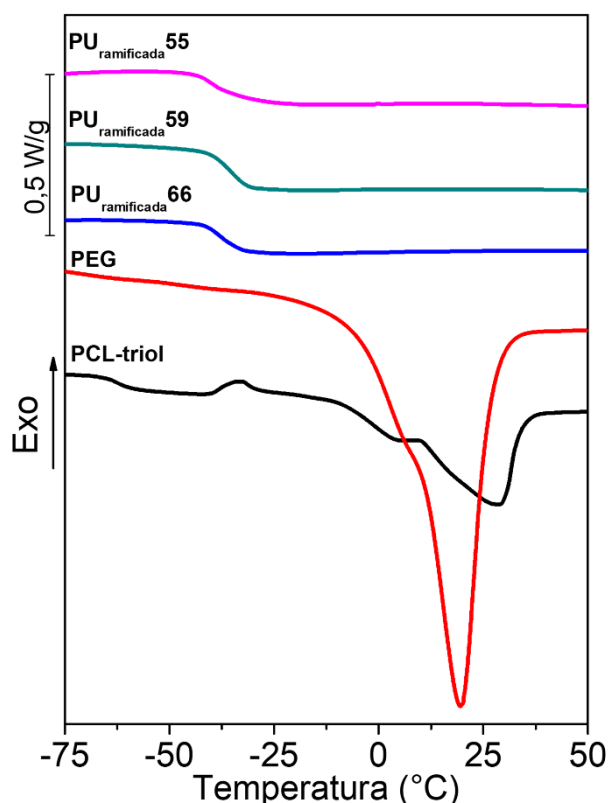


Figura 24 – Curvas de DSC de segundo aquecimento dos precursores PEG e PCL-triol e da série PU_{ramificadas}PEG.

O efeito da razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ na massa molar e dispersidade de massas molares foi investigado para PU_{ramificadas} preparadas na ausência de solventes e a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os cromatogramas de GPC para as PU_{ramificadas}₅₉ $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ estão apresentados na **Figura 23b**, enquanto os dados de M_n , M_w e $\bar{D}$ são apresentados na **Tabela 4**. Os resultados para as poliuretanas lineares mostraram que o aumento na razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ levou à diminuição da $\bar{D}$,⁶⁶ tendência também observada para as poliuretanas ramificadas. O aumento na razão $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de 0,125 para 1 reduziu a dispersidade $\bar{D}$ de 2,6 a 1,8, na faixa de conversão de 0,84 – 0,91 para as PU_{ramificadas}₅₉_{0,125} e PU_{ramificadas}₅₉₁, respectivamente. A influência da temperatura na estrutura da poliuretana é demonstrada ao se comparar a PU_{ramificadas}₅₉₁ com a

PU_{ramificada}59, que foram sintetizadas sob condições similares, com exceção da temperatura, de 100 °C e 130 °C, respectivamente. Um aumento em ambos M_w e $\bar{D}$ com a temperatura de reação foi verificado, devido ao aumento na taxa de polimerização provocado pela maior constante de equilíbrio de dissociação da ureia impedida a 130 °C, quando comparada a 100 °C.^{62,63,65}

Poliuretanas ramificadas de mesma composição, porém com diferentes massas molares e purificadas, série PU_{ramificada}55_ M_w , apresentaram uma distribuição de massa molar monomodal (**Figura 23c**), sem vestígios de PEG e PCL-triol residuais. A evolução da p , M_n , M_w e $\bar{D}$ com o tempo de polimerização está apresentado na **Tabela 4** e **Figura 25**. Os espectros de ^1H RMN dos meios reacionais da série PU_{ramificada}55_ M_w antes e após acetilação com anidrido trifluoracético estão apresentados na **Seção 3 do Apêndice, Figura A7**, enquanto os espectros das PU_{ramificada}55_ M_w purificadas estão apresentados na **Seção 1 do Apêndice (Figura A4)**. A dispersidade $\bar{D}$ permaneceu aproximadamente constante e menor que 2,2 até conversão aparente de hidroxilas de PEG de 0,85, mostrando que a PMUD é uma rota eficiente para controlar o crescimento de massa molar das poliuretanas ramificadas. Por outro lado, a conversão aparente apresentou um comportamento assintótico com o tempo de reação, devido à diminuição na taxa de polimerização ocasionada pela diminuição na concentração de espécies reativas e aumento da viscosidade do meio reacional. A massa molar M_w desta série de poliuretanas variou de 4 kDa a 19 kDa, **Figura 25c**.

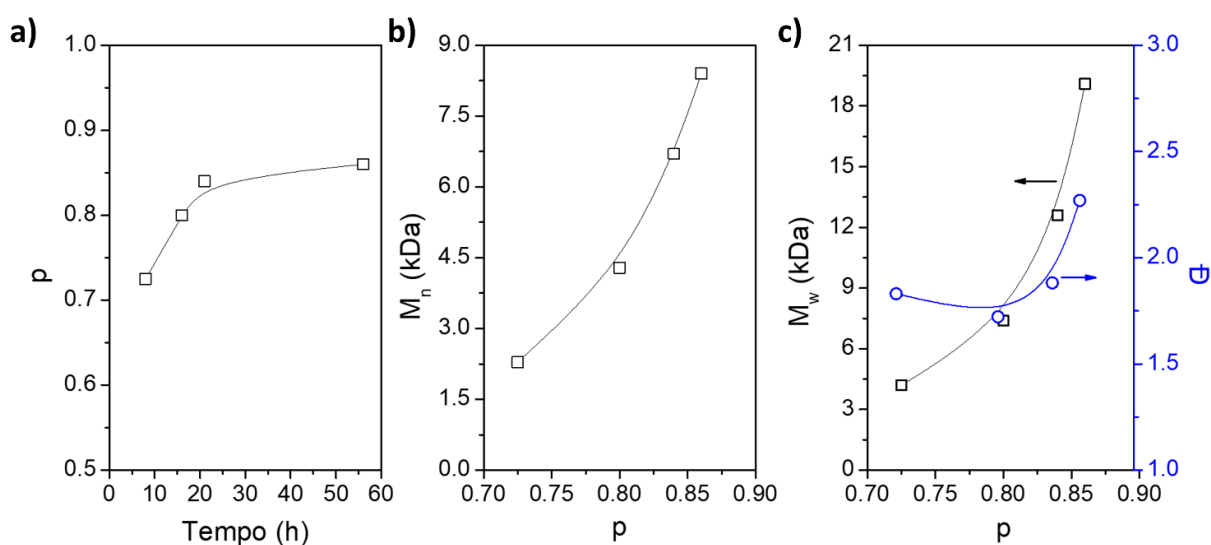


Figura 25 – a) Conversão vs tempo de polimerização determinada por ^1H RMN; **b)** M_n (GPC) vs p e **c)** M_w e $\bar{D}$ (GPC) vs p para série PU_{ramificada}55_ M_w .

O estudo da cinética de polimerização a 100 °C foi realizado para a série PU_{ramificada59}_nDIPA/n-NCO. Os espectros de ¹H RMN e os cromatogramas do meio reacional a diferentes tempos de reação encontram-se na **Seção 3 e 4 do Apêndice, Figura A8 e Figura A9**, respectivamente. O gráfico da conversão *versus* tempo (**Figura 26a**) confirma que a DIPA reduz a taxa de polimerização. Os gráficos de M_w e $\bar{D}$ *versus* tempo e p estão apresentados nas **Figuras 26b-d** para PU_{ramificada59}_1, PU_{ramificada59}_0,25 e PU_{ramificada59}_0,125, respectivamente. Para nDIPA/n-NCO=1 (PU_{ramificada59}_1), M_w aumentou de 4 kDa a 21 kDa no período de 1 a 16 h (**Figura 26b**). Por outro lado, para nDIPA/n-NCO=0,125 (PU_{ramificada59}_0,125), M_w atingiu 12 kDa após 30 minutos de reação (**Figura 26d**). Além disso, para PU_{ramificada59}_1, $\bar{D}$ variou de 1,6 a 1,8, valores consideravelmente baixos para poliuretanas ramificadas. Portanto, o decréscimo da razão nDIPA/n-NCO levou a $\bar{D} > 2$ para a mesma faixa de conversão. Sendo assim, a dispersidade de massas molares das poliuretanas ramificadas pode ser controlada ajustando-se a razão nDIPA/n-NCO e o tempo de reação, na ausência de solventes, e sem o risco de gelificação do meio reacional.

Para polímeros ramificados oriundos de polimerização em etapas, o aumento no grau de ramificação também leva ao aumento na $\bar{D}$.^{57,89} De acordo com Schmaljohann e Voit,⁸⁹ o grau de ramificação de polímeros obtidos por polimerização em etapas entre monômeros bi- e trifuncionais diminui com a redução da taxa de reação associada a ramificação. Nossos resultados mostram que, para conversões similares, a dispersidade $\bar{D}$ é menor para maiores nDIPA/n-NCO, indicando uma possível redução no grau de ramificação, promovida pela redução na taxa de polimerização global. Dessa forma, além de controlar a massa molar e a $\bar{D}$ das poliuretanas ramificadas, a PMUD potencialmente pode modular o grau de ramificação das mesmas pela razão nDIPA/n-NCO.

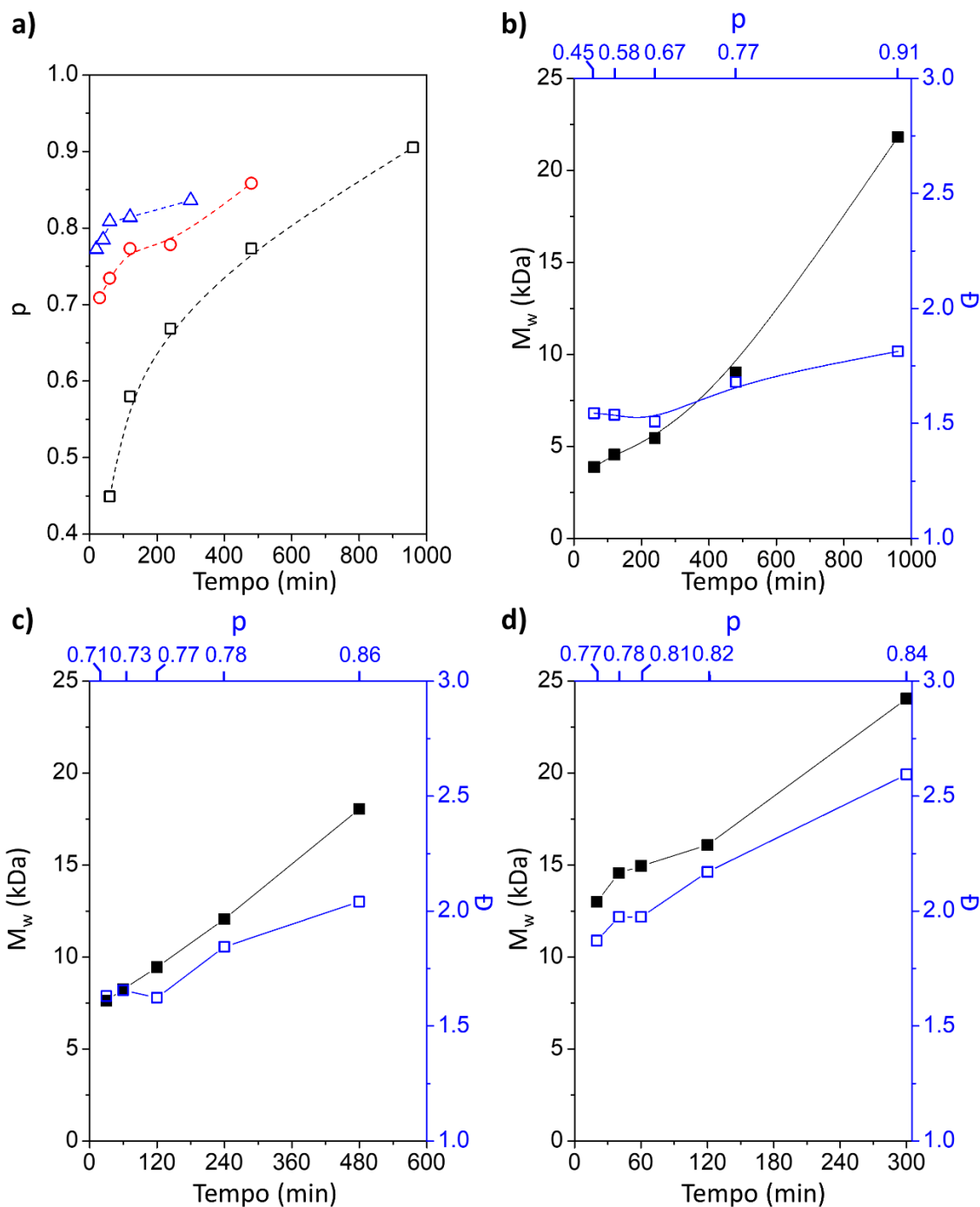


Figura 26. a) Conversão (p) versus tempo para PU_{ramificada}59_1 (□), PU_{ramificada}59_0,25 (○) e PU_{ramificada}59_0,125 (△). M_w (■) e $\bar{D}$ (□) versus tempo de polimerização e p para b) PU_{ramificada}59_1, c) PU_{ramificada}59_0,25 e d) PU_{ramificada}59_0,125.

5.3.2. Comportamento de fases de misturas PU_{ramificada}/água

No processo de purificação da série PU_{ramificada}f_{PEG}, observou-se que estes polímeros são solúveis em água a baixas temperaturas, porém, o aquecimento leva a

separação de fases líquido-líquido, caracterizando um comportamento de fases do tipo *LCST*, e a formação de uma fase mais densa e rica em polímero, e outra rica em água. A partição do polímero de acordo com a massa molar nestas fases em água a 25 °C sugeriu a influência da massa molar sobre o comportamento de fases *LCST* destas poliuretanas. Para avaliar este efeito, a série PU_{ramificada55}M_w foi preparada, fixando-se a composição, porém variando a massa molar. Nesta série, M_w e a $\bar{D}$ variaram de 4 – 19 kDa e de 1,8 – 2,2 (**Tabela 4**), respectivamente. Tais características estruturais são raramente reportadas em estudos relativos ao comportamento de fases de misturas de PU ramificadas e anfifílicas.

Li e colaboradores⁶¹ estudaram o comportamento de fases em água de poliuretanas ramificadas e anfifílicas baseadas em PEG, poli(propileno glicol) (PPG), PCL-triol e hexametileno diisocianato (HDI). As poliuretanas foram preparadas por poliadição, utilizando frações mássicas de PCL-triol menores ou iguais a 6,7 % em massa, e meio diluído em solvente clorado seco (0,05 m%), para evitar a gelificação do meio reacional.⁶¹ Diferentemente das PU_{ramificada55}M_w apresentadas neste trabalho, as poliuretanas estudadas por Li e col.⁶¹ apresentaram massa molar similar, com M_n variando de 12 kDa a 15 kDa e a $\bar{D}$ de 1,6 a 1,9. Os baixos valores de $\bar{D}$ foram alcançados após duas purificações por precipitação em misturas de éter dietílico/metanol. Em meio aquoso, essas PU se auto associaram em micelas, abaixo da T_{cp}, e em agregados globulares de maior tamanho, acima da T_{cp}.⁶¹ Um comportamento similar foi observado para as PU_{ramificada55}M_w em meio aquoso.

As poliuretanas da série PU_{ramificada55}M_w dissolvem em água a baixas temperaturas, resultando em soluções límpidas em uma ampla faixa de concentração (≤ 20 % em massa). Entretanto, duas populações de centros espalhadores foram observadas em experimentos de DLS, para misturas a 0,0125 % em massa, **Figura 27**. A curva de distribuição de raios hidrodinâmicos (R_h) para soluções aquosas de PU_{ramificada55}19k a 0,0125 % em massa e a 6 °C (**Figura 27a**) apresenta uma população de centros espalhadores centrada em R_h $\approx$ 8 nm, e outra centrada em R_h $\approx$ 80 nm. Soluções aquosas das demais poliuretanas da série PU_{ramificada55}M_w apresentaram o mesmo perfil para as distribuições de R_h (**Figura 28**). Apesar da população de maior tamanho estar associada a maior intensidade de espalhamento, a mesma está presente em quantidade mínima, visto que não é observada nas distribuições em termos de volume e número de partículas.

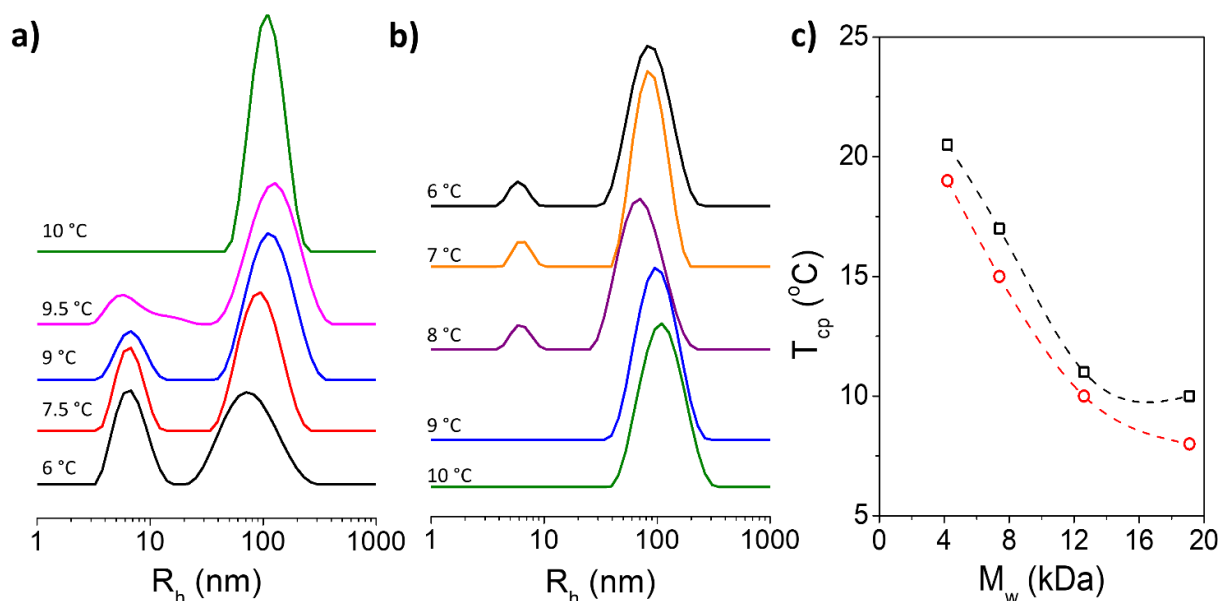


Figura 27. Distribuição de R_h obtidas por *DLS* em experimentos cíclicos de **a)** aquecimento e **b)** resfriamento de soluções aquosas de PU_{ramificada55}_19k a 0,0125 % em massa. **c)** T_{cp} versus M_w para série PU_{ramificada55}_M_w obtida mediante aquecimento (□) e resfriamento (○).

Com o aumento da temperatura, a população de menor tamanho foi gradualmente suprimida, resultando em uma única população de partículas de maior tamanho, como uma separação de fases macroscópica, do tipo *LCST*. Este comportamento é similar ao reportado por Kujawa e col.⁸¹ para poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAM) lineares com ambas terminações de cadeia em octadecila. Os autores observaram micelas do tipo *core-shell* de $R_h \approx 10$ nm, a temperaturas abaixo da T_{cp} . Acima da T_{cp} ocorreu a agregação das micelas e formação de glóbulos, devido à separação de fases macroscópica do tipo *LCST*.

Para a série PU_{ramificada55}_M_w em meio aquoso (0,0125 % em massa), a supressão da população de menor tamanho sob aquecimento e a formação de uma única população de glóbulos de maior tamanho resultou em uma dispersão turva. Ao resfriar abaixo da T_{cp} , as soluções se tornaram límpidas, e as análises de *DLS* revelaram o reaparecimento da população de menor tamanho, provavelmente relacionada a micelas (**Figura 27b**). Isto demonstra o caráter reversível da separação de fases macroscópica do tipo *LCST*. Neste caso, a T_{cp} foi tomada como a temperatura na qual as partículas menores desaparecem ou reaparecem mediante ciclos de aquecimento-resfriamento.

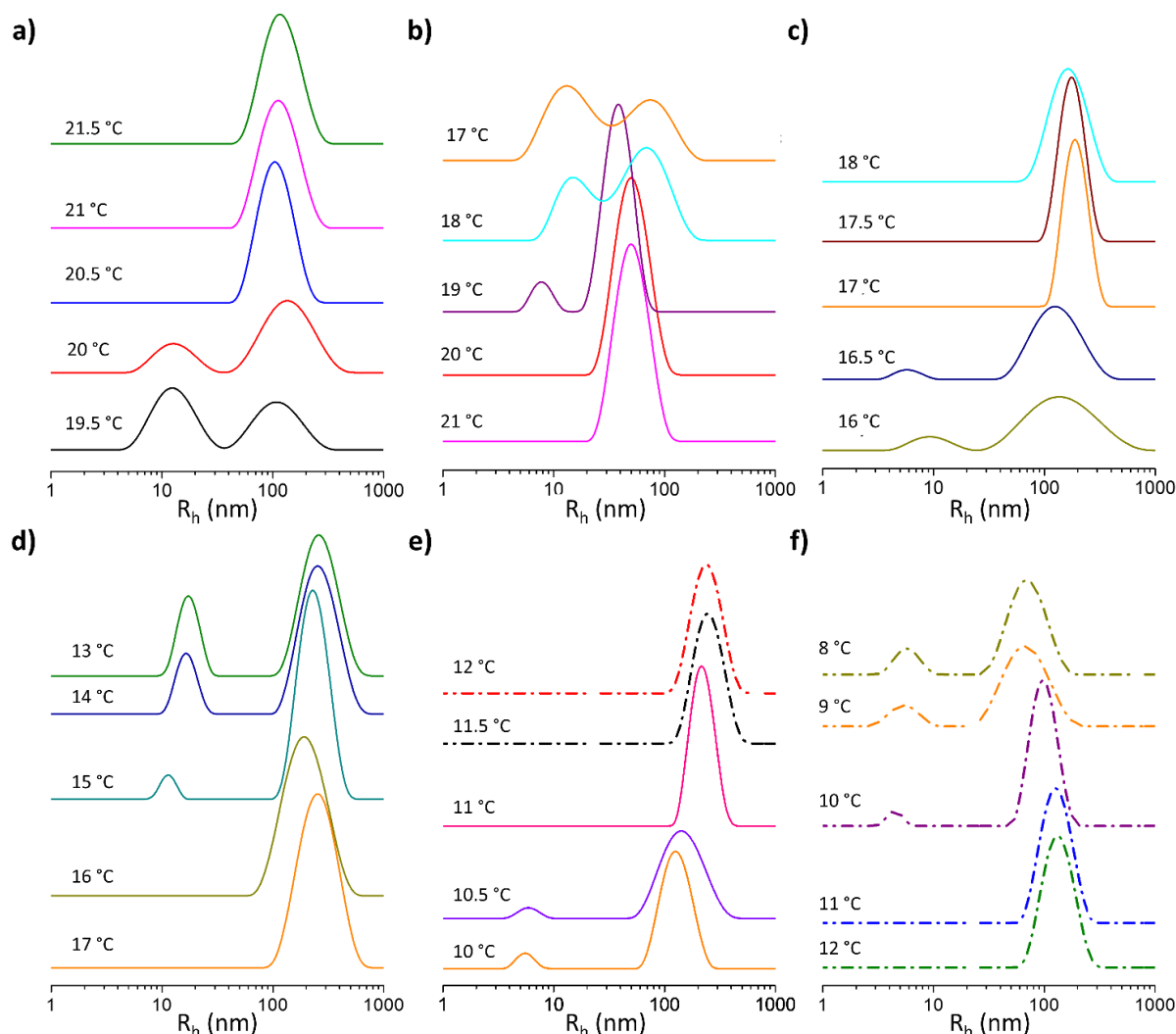


Figura 28 – Curva de distribuição de R_h obtida por DLS para série $PU_{ramificada55_M_w}$ a $0,125 \text{ mg mL}^{-1}$ em meio aquoso, em função da temperatura, para **a)** $PU_{ramificada55_4k}$ - aquecimento, **b)** $PU_{ramificada55_4k}$ - resfriamento, **c)** $PU_{ramificada55_7k}$ - aquecimento, **d)** $PU_{ramificada55_7k}$ - resfriamento, **e)** $PU_{ramificada55_13k}$ - aquecimento e **f)** $PU_{ramificada55_13k}$ – resfriamento.

Na **Figura 27c** está apresentada a T_{cp} determinada no aquecimento e no resfriamento em função da M_w para a série $PU_{ramificada55_M_w}$. No geral, o aumento da massa molar levou a diminuição na T_{cp} , sendo observada pouca histerese. A diferença entre a T_{cp} obtida no aquecimento e resfriamento permaneceu em torno de $2^\circ\text{C} - 3^\circ\text{C}$ para toda a série $PU_{ramificada55_M_w}$. Em geral, a histerese em processos de separação de fases termicamente induzidas está relacionada à energia coesiva dos agregados,¹³⁹ que, no caso das $PU_{ramificada}$, está relacionada às interações dispersivas de London, relativas aos segmentos hidrofóbicos, dipolo-dipolo permanente dos grupos éter e éster e ligações de hidrogênio entre os hidrogênios (N-H) dos grupos

uretânicos e oxigênios ou nitrogênios dos demais grupos funcionais presentes nas cadeias poliméricas. Para as PU_{ramificada55}_13k e PU_{ramificada55}_19k em meio aquoso, a população de menor R_h reapareceu após resfriamento; no entanto, a intensidade de espalhamento foi menor do que a observada antes do aquecimento, **Figura 27a-b**. Por outro lado, para PU_{ramificada55}_4k e PU_{ramificada55}_7k, o resfriamento levou ao rápido reaparecimento da população de menor R_h , juntamente com a recuperação da intensidade de espalhamento observada antes do aquecimento, **Figura 28a-d**. Portanto, uma possível causa da histerese é o entrelaçamento de cadeias, que torna-se tão mais relevante quanto maior a massa molar do polímero.¹³⁹

A composição das PU_{ramificada} também influencia o comportamento de fases LCST. A influência da composição das poliuretanas na T_{cp} das PU_{ramificada} foi avaliada por experimentos de turbidimetria de soluções aquosas de PU_{ramificada66}, PU_{ramificada59} e PU_{ramificada55}, a 1 mg mL⁻¹, **Figura 29a**. Nestes polímeros, a fração molar de PEG decresce na seguinte ordem: PU_{ramificada66} > PU_{ramificada59} > PU_{ramificada55} (**Tabela 4**). Na **Figura 29b**, é apresentada a temperatura T_{cp} na qual a transmitância é 50% em função da fração mássica de PEG. A diminuição da fração mássica de PEG levou à redução na T_{cp} , devido ao aumento no caráter hidrofóbico.^{105,107,110,117} Esse comportamento é comumente reportado para poliuretanas anfífilas baseadas em PEG.^{99,100,105} Além disso, o perfil de transmitância *versus* T (°C) para a PU_{ramificada66} difere das demais PU_{ramificada}. Nas misturas PU_{ramificada59}/água e PU_{ramificada55}/água, a primeira queda na transmitância, de 100% a 88%, foi observada na faixa de 7,5 – 9°C. Essa primeira “transição” pode estar associada à separação de fases da população de maior massa molar presente nestas PU_{ramificada}, verificadas por GPC (**Figura 23a**). A segunda transição para PU_{ramificada55} ocorre até 19 °C.

A faixa de temperatura em que ocorre a separação de fases, expresso como $\Delta T_{cp} = T^{3\%} - T^{97\%}$, com $T^{3\%}$ e $T^{97\%}$ sendo as temperaturas em que a transmitância era 3 % e 97 %, respectivamente, foi de 11,5 °C para PU_{ramificada55}. Para PU_{ramificada59}, a segunda queda na transmitância ocorreu até temperatura de 21 °C, e $\Delta T_{cp} = 13,5$ °C. No caso da PU_{ramificada66}, que apresenta uma distribuição de massa molar monomodal, uma única transição foi observada na faixa de 12 – 25,5 °C ($\Delta T_{cp} = 13,5$ °C). Essas transições estão relacionadas à formação de agregados globulares, resultantes da separação de fases macroscópica em regime semi-diluído. Apesar da

diferença de composição, a largura dos processos de separação de fases estimada por turbidimetria foi similar para as PU_{ramificada}f_{PEG}.

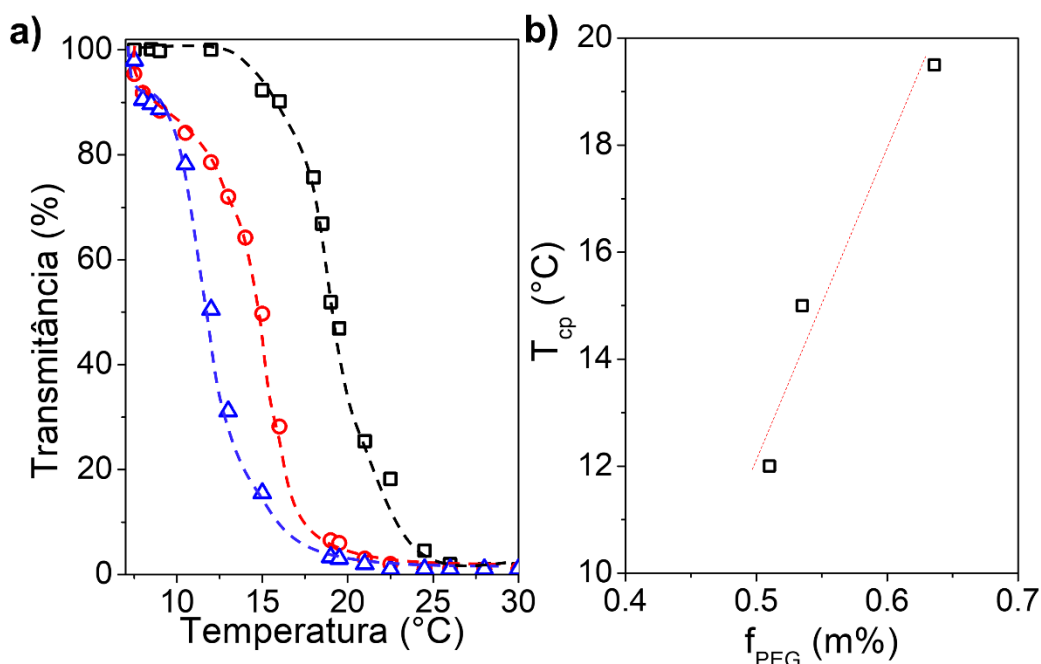


Figura 29. a) Transmitância a 500 nm em função da temperatura para soluções aquosas (1 mg mL⁻¹) de (□) PU_{ramificada}66, (○) PU_{ramificada}59, e (△) PU_{ramificada}55. **b)** T_{cp} das PU_{ramificada} como função da fração mássica de PEG (f_{PEG}). As linhas pontilhadas servem de guia para os olhos.

A gelificação termicamente induzida é comumente verificada em misturas de polímeros anfifílicos ramificados.^{57,60,61} A coexistência de segmentos hidrofóbicos e hidrofílicos, distribuídos em uma cadeia polimérica ramificada, favorece a formação de uma rede fisicamente reticulada, através da segregação de domínios hidrofóbicos ou desidratados. Estes géis podem resultar de transição do tipo sol-gel ou de separação de fases macroscópica.^{140,141} Um exemplo interessante deste tipo de comportamento é observado para misturas entre o copolímero anfifílico e linear Pluronic P103® e água.¹⁴¹ Neste caso, a baixas temperaturas e altas concentrações, ocorre uma transição do tipo sol-gel, devido ao empacotamento de micelas. A menores concentrações e temperaturas mais altas, é formado um gel turvo, devido ao processo de separação de fases macroscópica. O gel turvo é a fase rica em polímero, resultado da desidratação do PEG, acima de sua T_{cp}, formando uma rede polimérica fisicamente reticulada por domínios desidratados e hidrofóbicos. Como este gel consiste da fase rica em polímero, e está também contém quantidade considerável de água devido a parcela segmentos de PEG que permanecem hidratados, a fase rica

em polímero pode ser chamada de hidrogel.¹⁴¹

A gelificação induzida por separação de fases foi verificada apenas para as misturas PU_{ramificada55}/água, **Figura 30a**, provavelmente, devido a maior massa molar ($M_w = 49$ kDa) e maior fração mássica de PCL-triol no polímero. As soluções aquosas de PU_{ramificada55} a concentração ≥ 12 % em massa gelificaram ao serem aquecidas a temperaturas cerca de 20°C acima da T_{cp} (**Figura 30a-b**). Este resultado indica que acima da T_{cp} as cadeias de PU_{ramificada} continuam desidratando, resultando em uma rede fisicamente reticulada por domínios desidratados e hidrofóbicos. A temperatura crítica de gelificação (T_{gel}) foi determinada pelo teste do tubo invertido.^{45,61,141,142} A fase rica em água, que coexiste após a gelificação, possui uma quantidade negligenciável de PU_{ramificada}, não detectada gravimetricamente em balança analítica após a secagem. Esta é uma característica típica de separação de fases *LCST* de misturas polímero-solvente.^{68,104,105} Uma diminuição de 5°C na T_{gel} foi observada ao elevar a concentração de PU_{ramificada} de 12% a 20% em massa, **Figura 30b**. A T_{cp} diminuiu 4°C, para a mesma faixa de concentração. A gelificação da solução aquosa de PU_{ramificada55} é reversível, sendo que a estrutura de gel é desfeita a temperaturas inferiores a T_{gel} . Este tipo de gel oriundo de mecanismos de separação de fases macroscópica são interessantes para aplicações biomédicas, especialmente considerando que a gelificação das misturas PU_{ramificada55}/água ocorre a temperaturas próximas da fisiológica (≈ 30 °C).

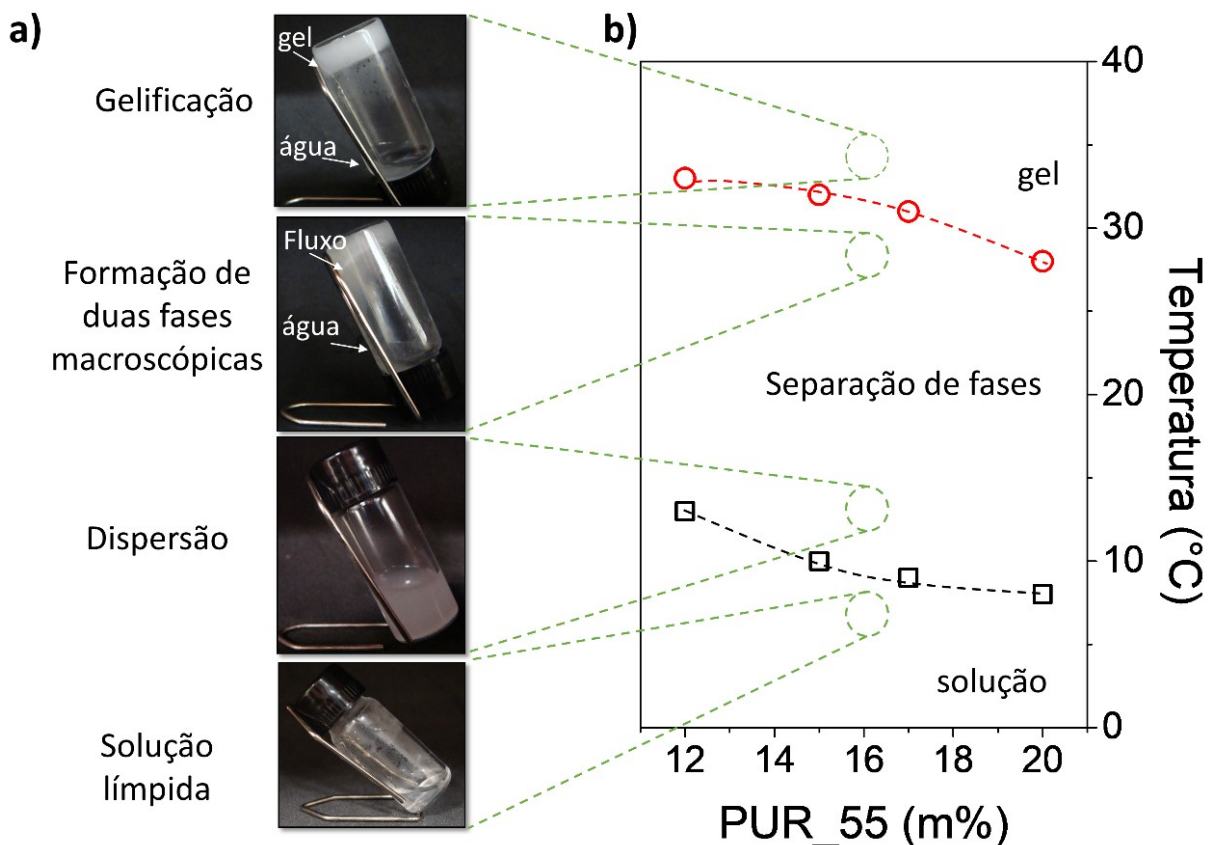


Figura 30. a) Imagens de uma solução aquosa de PU_{ramificada55} (15 % em massa) submetida a aquecimento, mostrando a solução se tornando turva, a formação de duas fases macroscópicas, e a gelificação. **b)** T_{gel} (○), obtida no ensaio do tubo invertido, e T_{cp} (□), estimada visualmente como função da concentração de PU_{ramificada55}. As linhas pontilhadas servem de guia para os olhos.

5.3.3. Viabilidade celular

Poliuretanas baseadas em PCL, PEG, e hexametileno diisocianato, sintetizadas por poliadição, apresentaram elevada viabilidade celular contra fibroblastos de camundongos L929 indicando biocompatibilidade.⁶¹ Para averiguar se as poliuretanas ramificadas obtidas por PMUD também são biocompatíveis, a viabilidade celular contra fibroblastos de camundongos NIH 3T3 foi avaliada pelo ensaio MTS, e os resultados são apresentados na **Figura 31**. As poliuretanas apresentaram ótima viabilidade celular contra os fibroblastos, sendo maior do que 77% para todos os casos. Foi observado que o aumento da concentração de 1 mg mL⁻¹ (0.1 m%) para 10 mg mL⁻¹ (1 m%) não apresentou influência sob a viabilidade celular ($p > 0.05$). Este resultado é promissor pois a toxicidade deste tipo de material

raramente é estudada até valores tão altos de concentração.

A toxicidade de poliuretanas depende da natureza dos blocos e da rota sintética. Por exemplo, partículas catiônicas baseadas em poliuretanas de arginina/leucina apresentaram-se citotóxicas a células de fibroblastos a concentração de 1 mg mL^{-1} , provavelmente devido à presença de cargas positivas.¹⁴³ Por outro lado, nanopartículas esféricas (diâmetro de 100 nm) compostas de poliuretanas baseadas em l-Tirosina são atóxicas a fibroblastos de camundongo (WTMEF), até concentrações elevadas de $60 \mu\text{L mL}^{-1}$.⁴⁷ No caso das poliuretanas ramificadas, a composição da PU_{ramificada} contribuiu para um leve aumento na toxicidade. Enquanto misturas aquosas de PU_{ramificada59} e PU_{ramificada55} apresentaram maior biocompatibilidade, sem diferença significativa quando comparadas ao controle negativo ($p > 0,05$), a PU_{ramificada66} apresentou leve citotoxicidade aos fibroblastos ($p < 0,05$), independente da concentração de PU_{ramificada}. Estes resultados mostram que a PMUD é adequada para a produção de poliuretanas seguras para aplicações biomédicas, sendo o resíduo de DIPA facilmente removido por uma purificação utilizando água, e solventes e catalisadores não são necessários. Se um catalisador metálico for utilizado, etapas adicionais de purificação usando solventes orgânicos como éter dietílico e metanol são necessárias para garantir a segurança das poliuretanas.⁶¹ Aqui, as PU_{ramificada}fPEG foram purificadas somente utilizando água, a uma temperatura acima da T_{cp} dos polímeros.

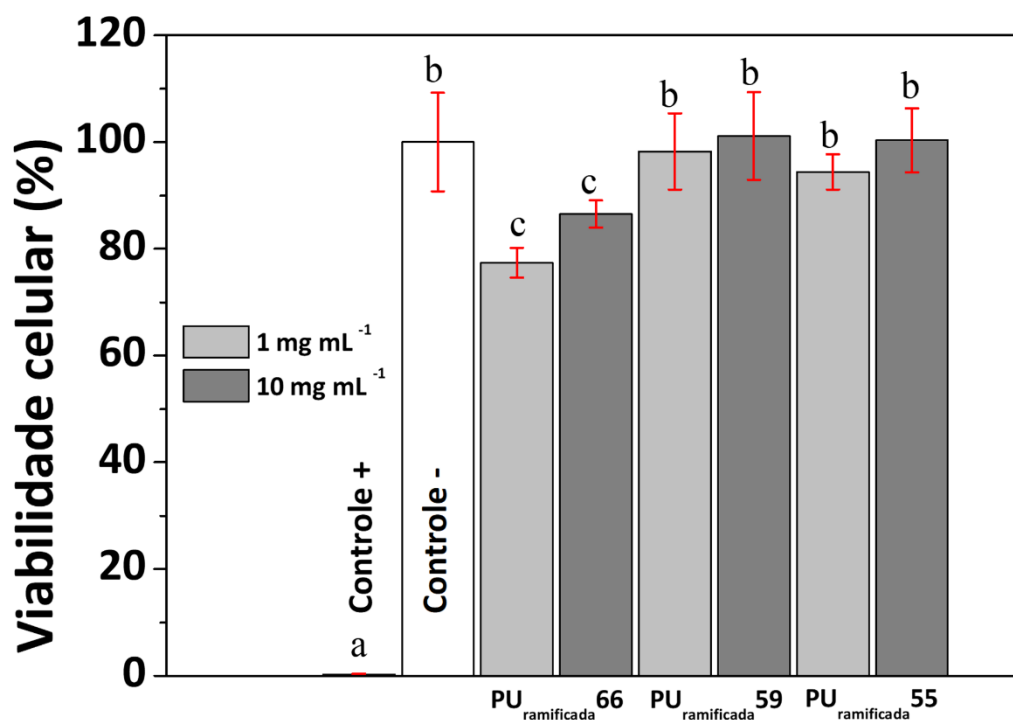


Figura 31- Viabilidade celular determinada pelo ensaio MTS para PU_{ramificada66}, PU_{ramificada59} e PU_{ramificada55} após 24 h de incubação com as células NIH 3T3 e concentração de polímero de 1 mg mL⁻¹ e 10 mg mL⁻¹. *Colunas identificadas com a mesma letra não diferem significativamente, de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$).

5.4. CONCLUSÃO

A polimerização mediada por ureias dinâmicas (PMUD) mostrou-se adequada para a síntese de poliuretanas ramificadas na ausência de solventes. Poliuretanas ramificadas e anfífilas baseadas em PEG, PCL-triol e IPDI, utilizando DIPA como desativador reversível foram preparadas por PMUD, que atingiu conversão máxima avaliada de 0,91 na ausência de solventes e com a completa supressão de reticulação química. As poliuretanas apresentaram crescimento regular da massa molar com o tempo de reação e dispersidade de massas molares reduzida. A razão molar diisopropilamina/isocianato (n_{DIPA}/n_{NCO}) se mostrou o fator chave no controle da distribuição da massa molar e na supressão das reações secundárias, mesmo em altas temperaturas de reação (130 °C). A redução em n_{DIPA}/n_{NCO} aumenta a $\bar{M}_n$. Já para o caso de n_{DIPA}/n_{NCO} constante, o aumento da fração mássica de PCL-triol, do tempo de reação, ou da temperatura, levou a polímeros de maior massa molar, $\bar{M}_w$ e grau de ramificação. Devido à natureza ramificada dessas PU, suas propriedades variaram de líquidos viscosos a elastômeros amorfos, dependendo da

massa molar. Os resultados sugerem fortemente que a PMUD permite a produção de poliuretanas ramificadas e anfífilas em escala industrial, com controle sobre a massa molar e $\bar{D}$, em um processo livre de solventes orgânicos e catalisadores.

As soluções aquosas das poliuretanas ramificadas e anfífilas apresentaram comportamento de fases do tipo *LCST*, cuja T_{cp} depende da massa molar e da composição dos polímeros. O aumento da massa molar e/ou a diminuição da fração mássica de PEG reduzem a T_{cp} . Além disso, as soluções aquosas das poliuretanas ramificadas gelificam reversivelmente por aquecimento-resfriamento a concentrações ≥ 12 % em massa e temperaturas em torno de 30 °C. Além disso, as mesmas resultaram biocompatíveis a fibroblastos de camundongos, após etapa única de purificação utilizando água.

6. Capítulo 3 – Nanogéis anfifílicos responsivos

6.1. Introdução

Os nanogéis poliméricos vem sendo extensivamente estudados devido à sua elevada estabilidade coloidal, capacidade de intumescimento e de carregamento de diversas substâncias.^{144–147} De modo geral, nanogéis são nanopartículas de polímeros reticulados física ou quimicamente, com uma estrutura interna intumescida com um solvente, usualmente água ou soluções aquosas.^{147,148} A escolha dos monômeros, pré-polímeros e a potencial pós-modificação dos nanogéis com grupos diversos, definem as propriedades dos nanogéis. Nanogéis são comumente responsivos a estímulos, de forma a apresentar alterações em suas propriedades e morfologia, mediante incidência de luz, mudanças no pH, temperatura do meio, etc.^{149–154} A responsividade pode ser modulada pela combinação de precursores e/ou grupos funcionais na estrutura do nanogel, os quais sofrem mudanças físico-químicas induzidas por estímulos externos.^{149–154}

Nanogéis anfifílicos, por outro lado, estão emergindo como uma nova classe de materiais promissora devido à capacidade superior de carregamento de substâncias hidrofóbicas e de emulsificação, quando comparados aos demais nanogéis.^{151,154–157} Em geral, as estratégias para o preparo de nanogéis anfifílicos empregam copolímeros anfifílicos,^{154,158–161} ou a pós-modificação de polímeros hidrofílicos com ácidos graxos ou substâncias hidrofóbicas.^{146,156} Recentemente, Klinger et al.¹⁴⁶ reportaram nanogéis anfifílicos preparados pela estratégia de pós modificação de nanogéis hidrofílicos com ácidos graxos. Esta estratégia conferiu posicionamento aleatório dos ácidos graxos na estrutura do nanogel, mesmo assim os nanogéis possuem uma estrutura interna pseudo-periódica, na qual os grupos hidrofóbicos estão segregados em domínios nanométricos. Estes domínios agem como reservatórios para substâncias hidrofóbicas e são responsáveis pelo carregamento destas substâncias pelos nanogéis anfifílicos.^{146,156}

Diversos métodos de preparação de nanogéis anfifílicos fazem uso de processos de auto-associação ou de agregação de polímeros.^{146,156,162} Um destes métodos é baseado na formação de glóbulos de polímeros termoresponsivos, acima da T_{cp} , os quais podem apresentar estrutura interna parcialmente intumescida e fisicamente reticulada por domínios hidrofóbicos e/ou desidratados.^{163–168} Este tipo de

agregação costuma ser reversível, visto que os glóbulos desagregam em micelas e/ou novos hidratados mediante resfriamento abaixo da T_{cp} .^{10,81,163,164} A estabilidade coloidal dos glóbulos é resultado de sua interface polímero hidrofílico/água, da baixa probabilidade de colisões Brownianas, em regime semi-diluído, e baixa probabilidade de enovelamentos decorrentes dessas colisões.^{163,164,166} O tamanho destes glóbulos, resultantes da separação de fases macroscópica do tipo *LCST*, aumenta com o aumento da concentração da solução e com a diminuição da taxa de aquecimento a $T > T_{cp}$.^{163,165,169}

Os glóbulos formados por transições do tipo *LCST* de copolímeros em bloco anfífilos podem apresentar segregação de fases em suas estruturas internas.¹⁶⁷ Cook e col.¹⁶⁷ reportaram a auto-associação de copolímeros tribloco ABA baseados em poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAM) como bloco lateral (A) e PEG como bloco central (B). Acima da T_{cp} , o copolímero tribloco se auto-associa em glóbulos que apresentam segregação de fases em sua estrutura interna. Neste caso, os segmentos de PNIPAM desidratados colapsam em domínios hidrofóbicos e são interconectados por cadeias hidratadas de PEG. Acima de 50 °C, os glóbulos encolhem de 200 a 60 nm devido à desidratação parcial dos segmentos de PEG.¹⁶⁷

Recentemente, Zhang e col.¹⁶⁸ usaram poli(metacrilato de tetra(etileno glicol)) (PMTEG) ramificados, termoresponsivos e funcionalizados com cinamato, para preparar microgéis. Mediante dissolução em água seguido de irradiação a $\lambda = 365$ nm, os grupos cinamato reagem por fotocicloadição [2+2], promovendo a formação de estruturas quimicamente reticuladas, de forma intra- ou intermolecular, para soluções a $T < T_{cp}$ ou $T > T_{cp}$ do PMTEG, respectivamente. Apesar do método de preparo de microgéis prático e eficiente por fotocicloadição, este trabalho teve como foco o preparo de estruturas reticuladas de forma intra-molecular.¹⁶⁸ Além disso, a rota sintética utilizada para a síntese do PMTEG é complexa e necessita de várias etapas.¹⁶⁸ O mesmo ocorre com a maioria dos polímeros e copolímeros termoresponsivos utilizados para o preparo de nanogéis.^{157,170,171}

Poliuretanas responsivas e passíveis de agregação ou auto-associação em solução aquosa vem sendo reportadas na literatura,^{36,43,48,97,99,172} entretanto, estudos sobre nanogéis poliuretânicos ainda são escassos. O uso de poliuretanas como plataforma para o preparo de nanogéis é pouco atrativo devido a questões sintéticas, como o uso de solventes e catalisadores, ausência de controle sobre a massa molar

e a suscetibilidade a reações secundárias. No entanto, a rota de polimerização mediada por ureias impedidas (PMUD) desenvolvida neste trabalho possibilitou a síntese *one-pot* e sem solvente de poliuretanas ramificadas e anfífilas baseadas em PEG, PCL-triol e IPDI, com controle sobre sua massa molar e $\bar{D}$.¹⁰ Além disso, as poliuretanas sintetizadas por PMUD possuem terminações ureia impedida, as quais são passíveis de funcionalização/copolimerização com moléculas/polímeros que contém grupos nucleófilos como hidroxilas, por exemplo.^{66,67}

Este capítulo é dedicado ao desenvolvimento de um método prático para o preparo de nanogéis responsivos a temperatura e UV que consiste de duas etapas: funcionalização de poliuretanas ramificadas preparadas por PMUD com antraceno-9-metanol (AM), gerando as PU_{ramificadas}AM, e foto-cicloadição de dispersões aquosas das poliuretanas ramificadas e funcionalizadas, formadas pela separação de fases induzida por aquecimento, usando radiação com $\lambda = 365$ nm. Este trabalho é o primeiro estudo detalhado relativo a preparação de nanogéis poliuretânicos baseados em PEG e PCL-triol e do emprego do foto-cicloadição [4+4] na reticulação reversível de nanogéis.

6.2. PARTE EXPERIMENTAL

6.2.1. Materiais

Clorofórmio deuterado (CDCl₃), água deuterada (D₂O), poli (etilenoglicol) (PEG), policaprolactona-triol (PCL-triol), diisopropilamina (DIPA), diisocianato de isoforona (IPDI) e antraceno-9-metanol (AM) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Hexano, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, éter dietílico, éter de petróleo e etanol foram adquiridos de Synth, tetrahidrofurano (THF) de grau HPLC foi adquirido de Scharlau. Todos os reagentes foram usados como recebidos.

6.2.2. Funcionalização da PU_{ramificada} e preparo dos nanogéis.

A síntese da poliuretana ramificada (PU_{ramificada}⁵⁵_13k) foi descrita no capítulo 2. Para a funcionalização desta poliuretana com antraceno, preparou-se uma mistura de antraceno-9-metanol e poliuretana ramificada na proporção equivalente a razão molar AM/grupos de ureia de 5/1. A reação foi realizada durante 6 h a 130 °C, sob agitação magnética e fluxo de N₂. O AM não reagido residual foi removido pela

dissolução do meio reacional em acetona, seguido por precipitação em hexano. O procedimento de purificação foi repetido duas vezes, dando origem ao PU_{ramificada}AM, um líquido amarelo transparente e altamente viscoso a 25 °C.

Os nanogéis foram preparados pela separação de fases líquido-líquido induzida termicamente de soluções aquosas semi-diluídas de PU_{ramificada}AM, seguido por foto-reticulação a 365 nm por 3 h usando uma lâmpada Kodak de 200 W (fluxo radiante de 4 mW). Soluções aquosas PU_{ramificada}AM foram preparadas a 1 °C e concentrações de 0,025 % e 0,035 % em massa. As soluções foram filtradas a 1 °C, usando uma membrana de poli (tetrafluoroetileno) (PTFE), com poros de 0,45 µm. Após a filtração, as soluções foram submetidas a *quench* para 25 °C ou 40 °C em um banho termostático Julabo F12 e mantidas isotermicamente no banho por 10 min. Em seguida, as dispersões aquosas de PU_{ramificada}AM foram submetidas a agitação magnética suave e irradiação UV por 3 h a 25 °C. Posteriormente, as dispersões de nanogel foram filtradas em uma membrana de PTFE, com poros de 0,45 µm. Amostras filtradas e não filtradas foram analisadas por DLS.

6.2.3. Caracterização

Os espectros de ¹H RMN da PU_{ramificada}55_13k e PU_{ramificada}AM em CDCl₃ foram obtidos usando um espectrômetro Bruker Avance III HD 250 MHz. Foram utilizadas soluções de cerca de 5 mg de polímero em 600 µL de CDCl₃ e os seguintes parâmetros de aquisição: temperatura de 25 °C, largura de pulso de 11,7 T, atraso de pulso de 1 s, tempo de aquisição de 3,3 s, 16 varreduras com resolução FID de 0,3 Hz. As análises de ¹H RMN de uma solução de 0,25 mg mL⁻¹ de PU_{ramificada}AM em D₂O foram realizadas a 5 °C, 12 °C e 25 °C em um espectrômetro Bruker Avance II 400 MHz usando os seguintes parâmetros de aquisição: largura de pulso de 11,7 T, atraso de pulso de 1 s, tempo de aquisição de 2 s, 16 varreduras com resolução de FID de 0,3 Hz.

As análises de GPC foram realizadas em tetrahidrofurano usando um cromatógrafo Viscotek GPCmaxVE 2001 equipado com um detector Viscotek VE 3580 RI, três colunas Shodex KF-806M e uma pré-coluna Viscotek TGuard 10 × 4,6 mm, e operando em 40 °C. As amostras foram preparadas com 5 mg mL⁻¹ de polímero em THF anidro e analisadas a uma taxa de fluxo de 1,0 mL min⁻¹. A massa molar média numérica (M_n), a massa molar média (M_w) e a dispersidade de massas molares (Đ)

foram determinadas usando uma curva de calibração de padrões de poliestireno adquiridos da Viscotek com massas molares de 1050 a 3.800.000 Da.

Os experimentos de espalhamento dinâmico de luz (DLS) foram realizados em um equipamento Zetasizer Nano: Malvern 3600 usando uma fonte de luz He-Ne LASER (632,8 nm) e ângulo de detecção de 173 °. As medidas foram realizadas na faixa de temperatura de 1 a 45 °C. Três medidas foram feitas para cada temperatura. Experimentos de DLS das soluções aquosas de PU_{ramificadas}AM foram realizados usando um ciclo de aquecimento passo a passo de 1 a 40 °C, com passo de 2 °C e com isotermas de 5 min antes de cada medida, e um ciclo de resfriamento de 35 °C a 5 °C, com 20 min de isoterma antes cada medida. As dispersões de nanogéis foram analisadas em rampa de aquecimento de 5 a 45 °C, com passo de 10 °C, enquanto uma das dispersões foi submetida a um ciclo de aquecimento/resfriamento na faixa de 1 – 40 °C. Os dados brutos de espalhamento dinâmico de luz foram tratados pelo método de regularização restrita para inverter dados (CONTIN) usando o software Zetasizer®, que fornece as distribuições de raio hidrodinâmico (R_h) baseadas em número, volume e intensidade de espalhamento.

A cinética da dimerização das terminações de cadeia antraceno da PU_{ramificada}AM induzida por irradiação a $\lambda = 365$ nm, foi realizada usando o seguinte procedimento: alíquotas de 1,5 mL do meio reacional foram coletadas em tempos de irradiação, liofilizadas, redispersas em 2 mL de DMSO e analisadas em um espectrofotômetro UV-vis Agilent 8453.

Para determinar a concentração de nanogéis após filtração, 1,5 mL das dispersões filtradas do nanogel foram liofilizadas, redispersas em 2 mL de DMSO e analisadas por espectroscopia UV-Vis. Os resultados foram comparados com uma curva de calibração de absorbância a 260 nm versus concentração. O nanogel usado para construir a curva de calibração foi preparado e purificado conforme descrito na seção 6.2.2. Posteriormente, a amostra foi liofilizada, pesada e redispersa em DMSO em diferentes concentrações para construir a curva de calibração.

As medidas simultâneas de DLS e SLS foram realizadas a 25 °C, na faixa de ângulos de detecção de 50-140 °, para dispersões de nanogel a concentração de 0,020 % e 0,01 % em massa. As análises foram realizadas em goniômetro ALV equipado com laser He-Ne 30 mW ($\lambda = 632,8$ nm). O modelo Guinier^{173,174} foi usado para tratar os dados SLS e CONTIN para os dados brutos DLS usando os softwares ALV-Stat® e Genr94®, respectivamente.

As amostras analisadas por microscopia eletrônica de varredura (SEM) foram preparadas adicionando 5 μL de uma dispersão de nanogel a 0,020 % massa preparada por *quench* de 1°C para 25 °C(Nanogel_0,025_25) em uma superfície de silício, seguido de liofilização. As amostras foram metalizadas com irídio em um equipamento Bal-tec MD 020 (Balzers) e analisadas em um equipamento FEI Quanta FEG-250, operando em uma tensão de aceleração de 10 kV. As imagens SEM foram analisadas pelo software ImageJ® para obtenção dos histogramas do raio.

Os experimentos de carregamento de vermelho do Nilo foram realizados de acordo com o método do co-solvente.¹⁵⁶ Uma solução de vermelho do Nilo em metanol de 0,25 mg mL⁻¹ foi misturada com um volume igual das dispersões de nanogel a 0,20 mg mL⁻¹. As misturas foram mantidas a 5 e 25 ° C, durante 24 h, sob agitação suave. Posteriormente, as misturas foram mantidas sob fluxo de N₂, a 5 e 25 °C, até a evaporação completa do metanol, que foi controlada gravimetricamente para garantir a evaporação do metanol e 40% da massa inicial de água. Então, o volume das misturas foi ajustado com água deionizada até o volume da dispersão de nanogel original, dando origem às dispersões de nanogel carregadas. As dispersões carregadas foram filtradas, usando uma membrana de PTFE de *cutoff* de 0,45 μm , para garantir a remoção de eventuais agregados de vermelho do Nilo e, posteriormente, diluídas 4 vezes com água deionizada e analisadas em um espectrofotômetro Agilent 8453 UV-visível.

O estudo da fotociclodição reversa por irradiação UV a 280 nm foi conduzido usando uma lâmpada branca Thermo Oriel 66901, 200 W Hg (fluxo radiante de 0,5 μW) acoplado a um monocromador definido em comprimento de onda de 280 nm. A dispersão de nanogel foi irradiada por 6 h a 25 °C e os espectros de absorção de UV-Vis foram medidos a cada 30 minutos usando um espectrofotômetro de UV-Vis de matriz de diodos Hewlett-Packard 8452A.

6.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.3.1. Funcionalização da poliuretana ramificada com antraceno-9-metanol

Na **Figura 32** está apresentado o esquema do procedimento de funcionalização descrito em detalhe na parte experimental. A composição e massa molar da PU_{ramificada55}_13k e da PU_{ramificadaAM} estão apresentadas na **Tabela 5**. A composição, expressa em termos de fração molar dos segmentos de cadeia, foi determinada utilizando dados de ¹H RMN, conforme descrito no Capítulo 2. No entanto, neste caso a fração mássica e molar de ureias impedidas (f_{HU} e x_{HU}) e de antraceno (f_{AN} e x_{AN}) também foi calculada, o que foi realizado pela inclusão das áreas dos sinais H_r e H_i no cálculo das frações mássica e molar.

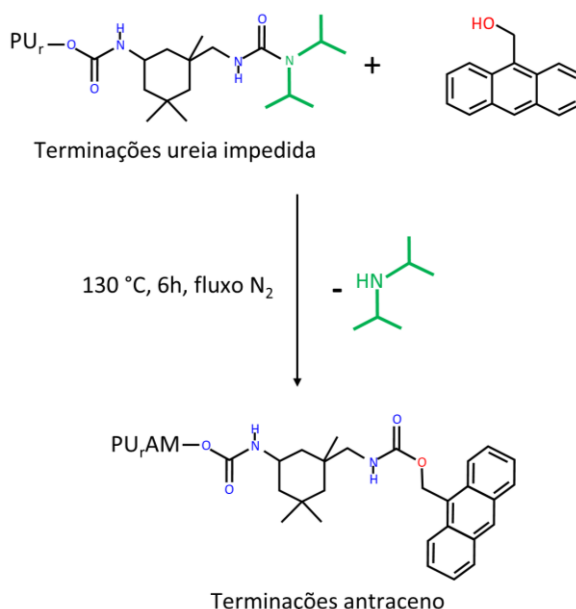


Figura 32 – Representação esquemática do procedimento de funcionalização da PU_{ramificada55}_13k com AM.

Os espectros de ¹H RMN da PU_{ramificada55}_13k e PU_{ramificadaAM} estão apresentados na **Figura 33**, com as respectivas atribuições de sinais. Os sinais na região de 5,8 – 8,5 ppm foram atribuídos ao grupo antraceno.¹⁷⁵ A ausência de sinais em 5,35 ppm, relativo ao CH₂ adjacente a hidroxila do AM, confirma a inexistência de AM não reagido, enquanto a ausência de sinais relativos ao grupo ureia impedida em 1,22 ppm, no espectro da PU_{ramificadaAM}, confirma que o grau de funcionalização foi próximo de 100%.

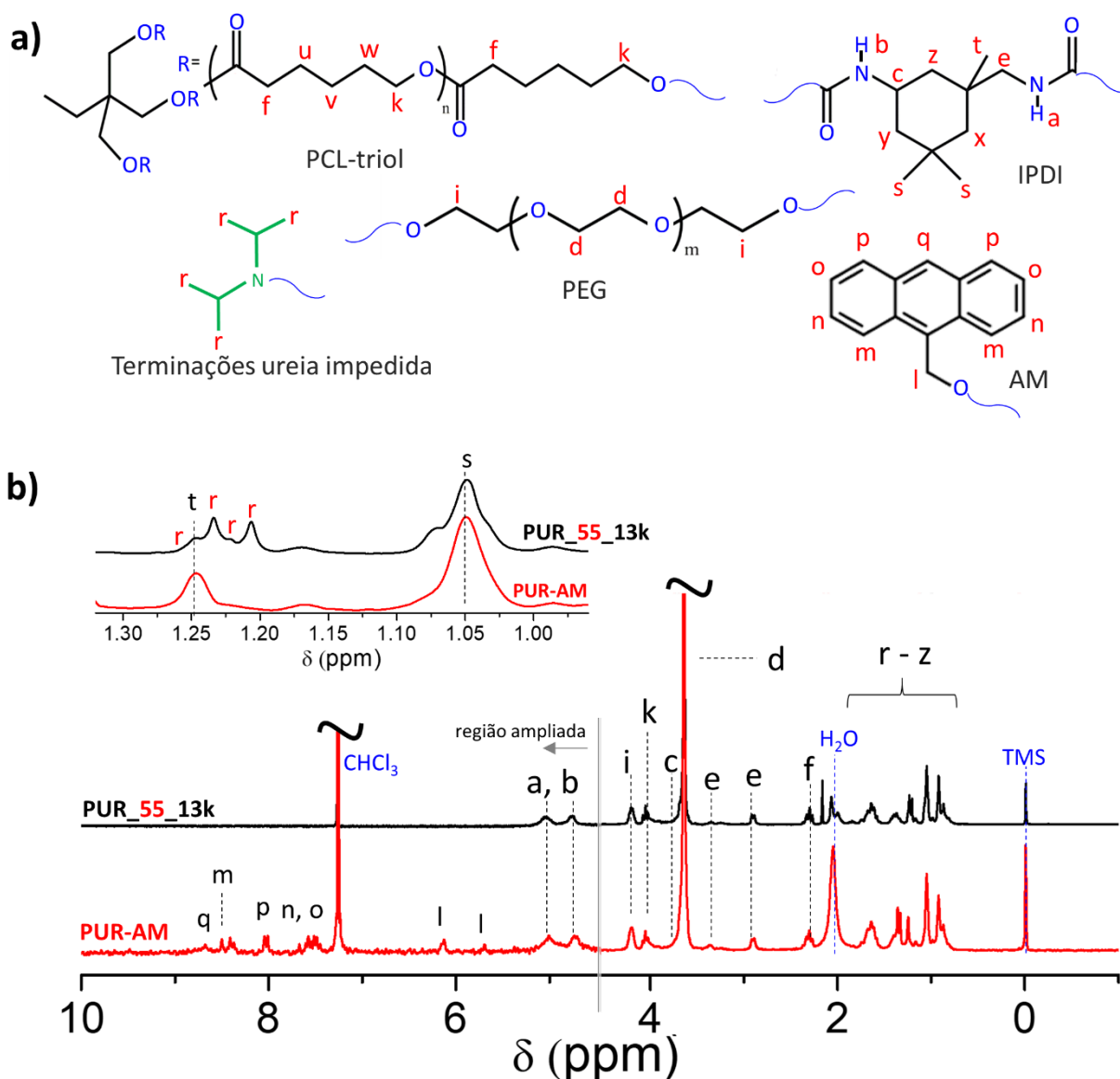


Figura 33 – a) Estrutura química dos componentes e **b)** espectros de ^1H RMN da PU_{ramificada}⁵⁵_13k e PU_{ramificada}AM.

Tabela 5 – Composição em termos de fração mássica (f_x) e fração molar (x_x) de cada componente da PU_{ramificada}⁵⁵_13k e PU_{ramificada}AM e grau de funcionalização (DF) determinados por RMN de ^1H e M_n , M_w e $\bar{M}_w$ determinados por GPC.

código	RMN de ^1H											GPC		
	f_{PEG}	f_{PCL}	f_{IPDI}	f_{HU}	f_{AN}	x_{PEG}	x_{PCL}	x_{IPDI}	x_{HU}	x_{AN}	DF (%)	M_n (kDa)	M_w (kDa)	$\bar{M}_w$ (kDa)
PU _{ramificada} ⁵⁵ _13k	0,53	0,18	0,26	0,03	0	0,35	0,06	0,47	0,12	0	0	6,7	12,6	1,9
PU _{ramificada} AM	0,50	0,18	0,25	0	0,06	0,35	0,06	0,47	0	0,12	100	6,8	13,3	2,0

Os cromatogramas de GPC da PU_{ramificada}55_13k e da PU_{ramificada}AM apresentados **Figura 34** mostram que a funcionalização não alterou a massa molar e sua distribuição.

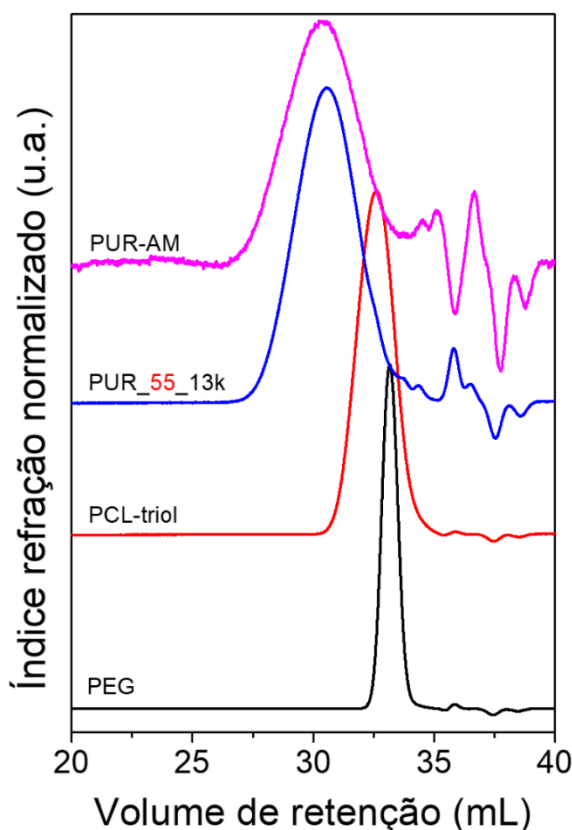


Figura 34 – Cromatogramas de GPC da PU_{ramificada}55_13k e PU_{ramificada}AM.

6.3.2. Comportamento de fases de soluções aquosas de PU_{ramificada}AM

Misturas de PU_{ramificada}AM/água apresentam um comportamento de fases similar às PU_{ramificada}55_13k/água, uma separação de fases macroscópica do tipo *LCST*, provavelmente caracterizada por uma transição reversível de micelas para glóbulos, mediante aquecimento ou resfriamento. Este tipo de comportamento é típico de copolímeros em bloco e poliuretanas segmentadas anfífilas nos quais o bloco ou segmento hidrofílico passa por uma separação de fases do tipo *LCST*.^{61,81,163–165,169,176} A **Figura 35a-b** apresenta as distribuições de R_h , em termos de volume, para soluções aquosas de PU_{ramificada}AM a 0,025 % em massa obtidas sob aquecimento e resfriamento, respectivamente. Estruturas com R_h em torno de 7 nm, provavelmente relacionada a micelas, estão presentes até 9°C e glóbulos com dimensões em torno de 110 nm são formados a 11 °C, devido à separação de fases macroscópica.^{10,105}

O R_h dos glóbulos aumentou progressivamente com temperatura, sendo igual a 280 nm e 320 nm a 17 °C e 25 °C, respectivamente, **Figura 35c**. No intervalo de 25 a 29 °C, o R_h dos glóbulos se mantém constante (**Figura 35c**), sugerindo que a maioria das macromoléculas se agregaram até 25 °C. Dessa forma, a faixa estimada do evento de separação de fases é de 14 °C, similar àquela estimada para o conjunto PU_{ramificada}55 por turbidimetria (**Capítulo 2 – Figura 29**). Finalmente, acima de 30 °C, os glóbulos apresentaram R_h de 290 nm, como consequência da desidratação dos glóbulos, comportamento típico de diversos polímeros termoresponsivos.^{163,167,177}

O aumento na concentração de PU_{ramificada}AM para 0,035 % em massa teve efeito negligenciável sobre T_{cp} na etapa de aquecimento, **Figura 36**, considerando-se que as amostras foram aquecidas em etapas de 2 °C. Os glóbulos se formaram a 9°C, ao invés de 11 °C, no entanto, apresentam maior R_h , 200 nm. O R_h dos glóbulos aumentou para 400 nm aquecendo-se de 9 a 19 °C. Por outro lado, o aumento da temperatura até 25 °C resultou em uma distribuição de R_h estreita e em menor R_h , 344nm (**Figura 36**). Aparentemente, para a solução aquosa de PU_{ramificada}AM a 0,035% em massa, a maioria das macromoléculas está agregada a 19 °C. Na faixa de temperatura de 19 - 37 °C, o R_h dos glóbulos foi reduzido devido à desidratação, atingindo 300 nm a 37 °C. A 38 °C, o R_h dos glóbulos aumentou para 420 nm, sugerindo que os glóbulos estão agregando nesta condição, **Figura 36**.

As dispersões de glóbulos de PU_{ramificada}AM a 0,025 m% e 0,035 m% foram coloidalmente estáveis a 35 °C e 25 °C após isotermas de 20 minutos, e o resfriamento a 5 °C promoveu a desagregação dos glóbulos, resultando em uma distribuição de R_h típica de micelas, **Figura 35b** e **Figura 36b**.

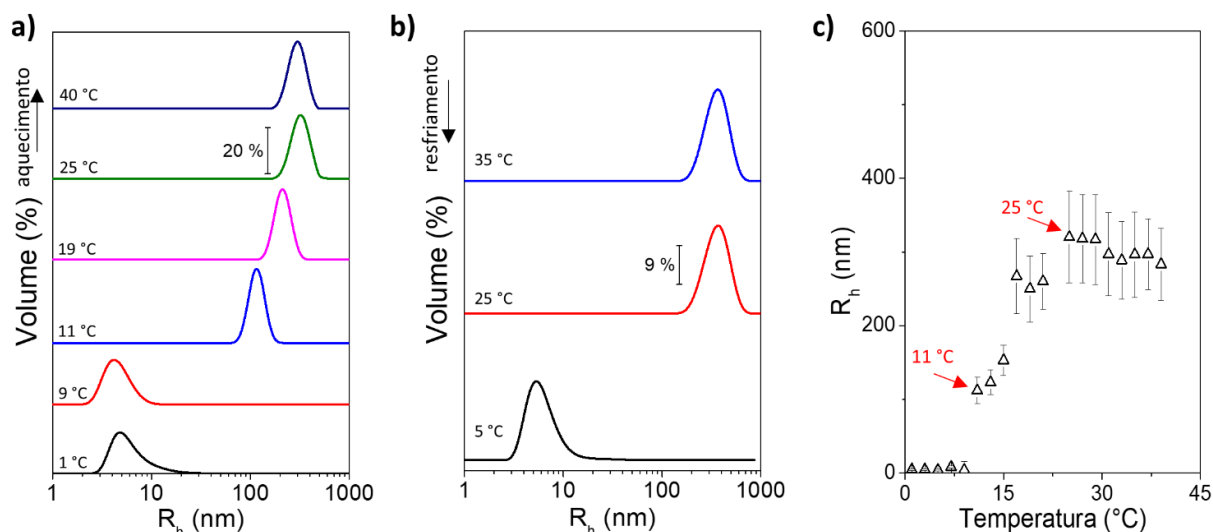


Figura 35 – Distribuição de R_h em termos de volume a diferentes temperaturas medidas por DLS para soluções aquosas de PU_{ramificada}AM (0,025 % em massa) mediante **a)** aquecimento e **b)** resfriamento, e **c)** R_h vs. temperatura obtido na etapa de aquecimento.

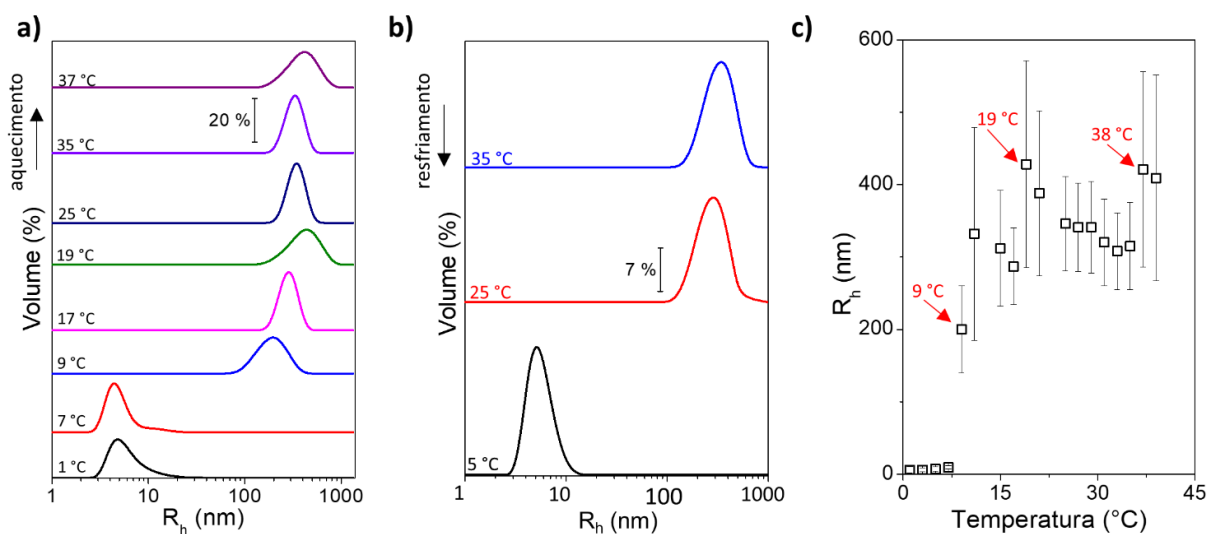


Figura 36 – Distribuição de R_h em termos de volume a diferentes temperaturas medidas por DLS para soluções aquosas de PU_{ramificada}AM (0,035 % em massa) mediante **a)** aquecimento e **b)** resfriamento, e **c)** R_h vs. temperatura obtido na etapa de aquecimento.

Como o PCL é insolúvel em água, pode ocorrer a segregação dos segmentos de PCL-triol em domínios hidrofóbicos para PU_{ramificada}AM em solução aquosa abaixo da T_{cp} por um processo de separação de microfases.^{178,179} No caso da PU_{ramificada}AM, essa segregação foi confirmada comparando-se a área dos sinais

relativos aos segmentos de PCL-triol e PEG nos espectros de ^1H RMN em CDCl_3 e D_2O a 5°C .^{105,180–182} A **Figura 37a** apresenta a região espectral dos sinais dos hidrogênios H_d , H_e e H_f , relativos aos segmentos de PEG, IPDI e PCL-triol da $\text{PU}_{\text{ramificadaAM}}$, respectivamente. A área do sinal do hidrogênio H_f corresponde a 7% da área do hidrogênio H_d , para o espectro obtido em CDCl_3 . Por outro lado, em D_2O e a 5°C , temperatura inferior a T_{cp} da $\text{PU}_{\text{ramificadaAM}}$ a 0,025 %em massa, a área de H_f corresponde a 4% da área do sinal H_d . Isso indica que os segmentos de PCL da $\text{PU}_{\text{ramificadaAM}}$ apresentam menor mobilidade em D_2O a 5°C do que em CDCl_3 , sugerindo que estão segregados em domínios hidrofóbicos. Essa conclusão também está de acordo com os resultados de DLS, que indicam a presença de estruturas de $R_h \approx 7$ nm abaixo da T_{cp} (**Figura 37a**). Estas estruturas são provavelmente compostas por um domínio desidratado (*core*) em que se concentram os segmentos hidrofóbicos de PCL e um domínio hidratado (*shell*) rico em segmentos de PEG.

O espectro de ^1H RMN das $\text{PU}_{\text{ramificadaAM}}$ em D_2O a diferentes temperaturas estão apresentados na **Figura 37b**. A área do sinal H_d , relativo aos segmentos de PEG, se manteve constante no intervalo de 5 e 12°C , indicando que não houve desidratação dos segmentos de PEG nesta faixa de temperatura em D_2O .^{105,167,180} Como reportado por Hoogenboom e col.¹⁰⁵, em D_2O , a T_{cp} é cerca de 2°C maior do que em água, então a temperatura de 12°C é muito próxima à T_{cp} (11°C). Acima de 12°C , a área do sinal H_d dos segmentos de PEG em 3,63 ppm foi atenuada em 15%, **Figura 37b**. Essa atenuação indica que os segmentos de PEG desidratam nesta condição, levando à agregação das micelas e de novelos solvatados em glóbulos de maior tamanho, diminuindo a mobilidade dos segmentos de PEG.^{105,180–182} A atenuação no sinal de H_f , atribuído ao segmento de PCL-triol, com a temperatura foi sutil, pois os segmentos de PCL já estão segregados a 5°C .

Os diferentes regimes de desidratação dos segmentos de PEG e PCL da $\text{PU}_{\text{ramificadaAM}}$ sugerem que os glóbulos possuem uma estrutura interna segregada, contendo domínios de PCL hidrofóbicos, domínios de PEG desidratado e segmentos de PEG hidratados.^{105,167} Um esquema da transição de micela para glóbulo, assim como da estrutura interna segregada hipotética dos glóbulos está apresentado na **Figura 37c**. A força motriz para este tipo de segregação de fases é a diferença nos parâmetros de interação de Flory, relacionados às interações PCL-água, PCL-PEG e PEG-água, a $T > T_{\text{cp}}$.^{179,183,184} Glóbulos com estrutura interna segregada também foram reportados para copolímeros tribloco PNIPAM-b-PEG-b-PNIPAM, acima da T_{cp}

do bloco de PNIPAM, para os quais diferentes regimes de desidratação também foram verificados por ^1H RMN para os blocos de PNIPAM e PEG, enquanto a estrutura interna com domínios segregados foi confirmada por espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS).¹⁶⁷

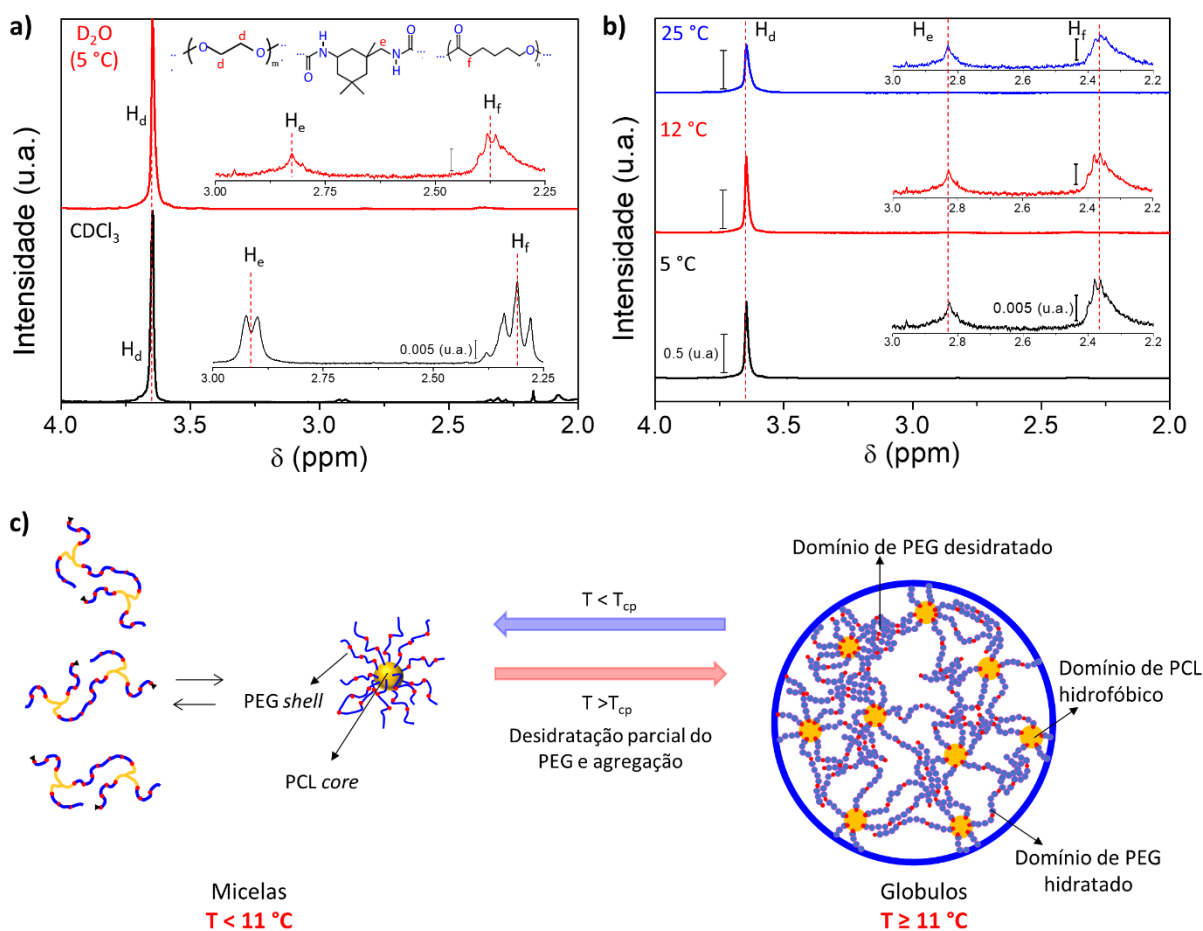


Figura 37 - a) Espectro de ^1H RMN da PU_{ramificada}AM em CDCl_3 (25 °C) e D_2O (5 °C), normalizado pela intensidade do sinal H_d . **b)** Espectro de ^1H RMN da PU_{ramificada}AM em D_2O e a 5 °C, 12 °C e 25 °C, normalizado pela intensidade do sinal de H_2O , e **c)** Esquema da transição de micelas para glóbulos e da estrutura interna segregada dos glóbulos.

6.3.3. Preparação e caracterização dos nanogéis

A estratégia de cicloadição 4+4 entre as terminações antraceno foi utilizada para foto-reticular os glóbulos de PU_{ramificada}AM em meio aquoso e formar nanogéis quimicamente reticulados. Diferentes concentrações de PU_{ramificada}AM ($C_{\text{PU}_{\text{ramificada}}\text{AM}}$) e temperaturas de *quench* (T_q) foram empregadas para controlar o tamanho dos

nanogéis. Um esquema da estratégia utilizada para preparar os nanogéis de $\text{PU}_{\text{ramificada}}\text{AM}$ com imagens das misturas $\text{PU}_{\text{ramificada}}\text{AM}/\text{água}$, e a reação de fotocicloadição [4+4] estão apresentados na **Figura 38**. As dispersões de nanogéis foram nomeadas de Nanogéis_ $\text{C}_{\text{PU}_{\text{ramificada}}\text{AM}}\text{T}_q$.

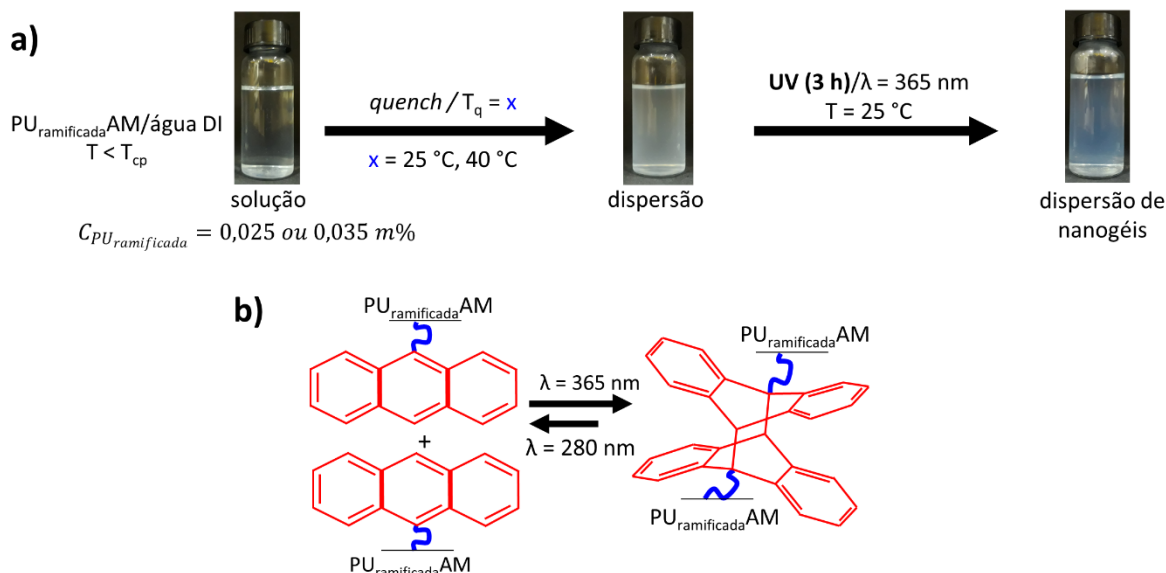


Figura 38– a) Esquema do método de preparação dos nanogéis de $\text{PU}_{\text{ramificada}}\text{AM}$. **b)** Reação de foto-cicloadição 4+4 entre as terminações de cadeia antraceno.

A reticulação UV a $\lambda = 365 \text{ nm}$ foi monitorada por espectroscopia na região do UV-Vis. A **Figura 39** apresenta o espectro de absorção na região do UV-Vis para a dispersão Nanogel_0,035_40, após diferentes tempos de irradiação. A diminuição na intensidade das bandas relacionadas aos unímeros de antraceno, em 264 nm e 365 nm, confirmam a dimerização. Simultaneamente, ocorre um aumento na absorção na região de 270 – 315 nm devido à formação dos dímeros de antraceno; a banda atinge sua máxima intensidade após 3 h de irradiação. Acima de 3 h de irradiação, apenas um pequeno aumento na linha de base foi verificado, **Figura A11 – Seção 5 do Apêndice**.

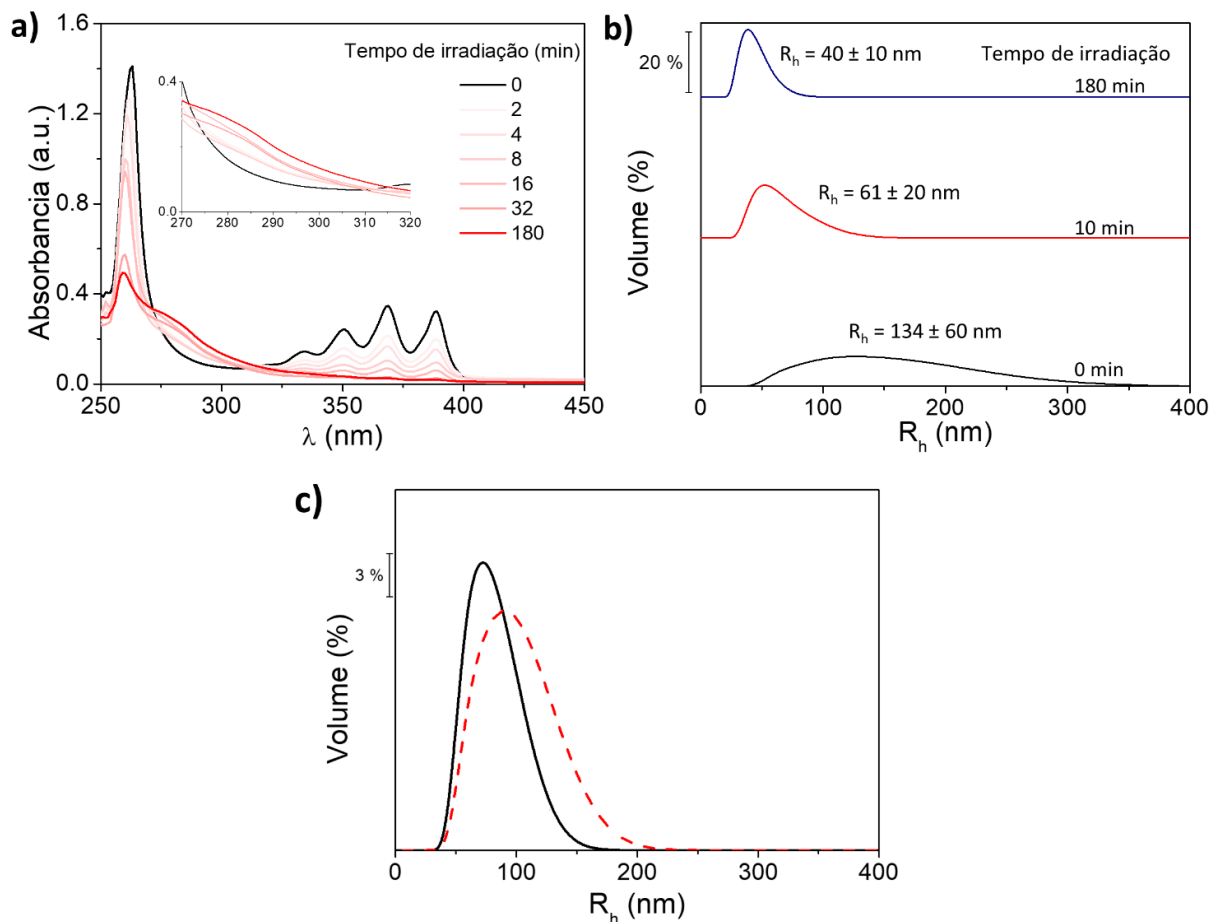


Figura 39 – a) Espectro de absorção na região do UV-Vis das alíquotas da dispersão Nanogel_0,035_40, retiradas a diferentes tempos de irradiação ($\lambda = 365$ nm), liofilizadas, e redispersas em DMSO. **b)** Distribuições de R_h em termos de volume da Nanogel_0,035_40 após 0, 10, e 180 min de irradiação ($\lambda = 365$ nm). **c)** Distribuições de R_h em termos de volume para Nanogel_0,025_25 a 25 °C (—) e 5 °C (- - -).

A foto-reticulação resultou no encolhimento dos glóbulos de $R_h = 134$ nm a $R_h = 40$ nm e em baixa polidispersidade (PDI) de 0,040 após 3 h de irradiação, **Figura 39b**. Tempos mais prolongados de irradiação resultaram em aumento discreto da largura da distribuição de R_h , **Figura A12 – Seção 5 do Apêndice**. Agregados de maior tamanho ($R_h > 200$ nm) também são formados em quantidade minoritária durante a irradiação dos nanogéis **Figura A12 – Seção 5 do Apêndice**. A concentração antes e após filtração dos nanogéis, para remoção dos agregados de maior tamanho, foi determinada por espectroscopia na região do UV-Vis (**Figura A13 – Seção 5 do Apêndice**) e está apresentada na **Tabela A1 – Seção 5 do Apêndice**. Em geral, a concentração após a filtração foi igual ou superior a 80% da concentração inicial para todas as dispersões preparadas.

Ao resfriar a dispersão Nanogel_0,025_25 a 5 °C, verificou-se um aumento no R_h dos nanogéis, **Figura 39c**, diferentemente das dispersões de PU_{ramificadaAM}, nas quais os glóbulos desagregam nesta temperatura, **Figuras 35b e 36b**. Isso demonstra que os nanogéis foram efetivamente reticulados e que apresentam caráter termoresponsivo.

A concentração de PU_{ramificadaAM} e a temperatura de *quench* foram variadas para modular o tamanho dos nanogéis.¹⁶³ A **Figura 40a** apresenta o gráfico de R_h a 25 °C para os nanogéis preparados a diferentes T_q e $C_{PU_{ramificadaAM}}$. O aumento na T_q de 25 a 40 °C, mantendo-se a $C_{PU_{ramificadaAM}}$ constante e igual 0,025 % em massa, reduziu o R_h de 50 para 24 nm. Por outro lado, o aumento na concentração de PU_{ramificadaAM}, mantendo-se constante a $T_q = 40$ °C, levou ao aumento do R_h de 24 para 40 nm devido ao aumento no número de agregação (N_{agg}).^{163,165} Todas as amostras foram preparadas duas vezes e a diferença de tamanho entre as duplicatas foi de no máximo 15% (**Figura 40a**). Além disso, todas as distribuições de tamanho dos nanogéis foram estreitas, com $PDI < 0,1$.

A relação entre o R_h dos nanogéis de PU_{ramificadaAM} e a temperatura de *quench* pode ser explicada pela cinética de formação dos glóbulos.^{163,166,176,185} No regime de separação de fases, a contração intracadeia e a agregação intercadeias são processos concorrentes.^{163,165,166,185} A agregação intercadeias é favorecida se o tempo de interação (t_c) entre duas macromoléculas colidindo em solução é maior do que o tempo necessário para o entrelaçamento das mesmas (t_e).^{163,165} Este é o caso das soluções semi-diluídas de macromoléculas no regime de separação de fases. No entanto, a agregação em glóbulos fisicamente reticulados reduz substancialmente os graus de liberdade das cadeias poliméricas, aumentando t_e .^{163,165} Quando $t_e > t_c$, a probabilidade de entrelaçamentos efetivos provocados por colisões aleatórias é reduzida, levando a glóbulos coloidalmente estáveis.^{163,165,166,185} A contração intracadeia é favorecida quando são usadas elevadas taxas de aquecimento ou elevadas temperaturas de *quench*, promovendo a formação de glóbulos de menor tamanho com menor N_{agg} .^{163,165,166,185}

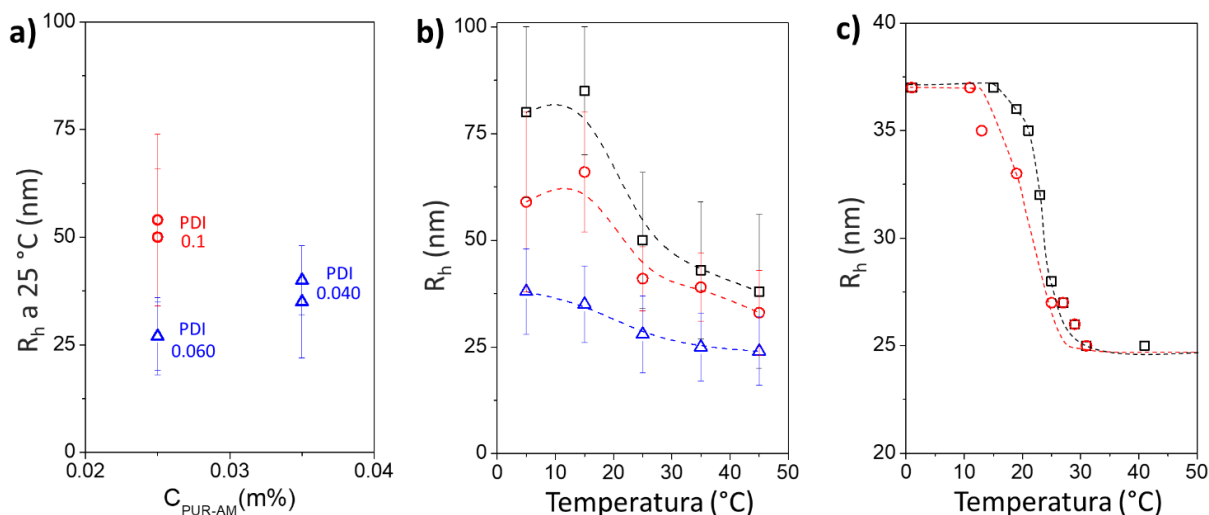


Figura 40 – a) R_h a 25 °C vs C_{PUR-AM} para as dispersões de Nanogel preparadas a $T_q = 25$ °C (○) ou 40 °C (△). **b)** R_h vs temperatura para Nanogel_0,025_25 (□), Nanogel_0,035_40 (○) e Nanogel_0,025_40 (△) sujeitas a aquecimento. **c)** R_h vs. temperatura para Nanogel_0,025_40 sob ciclos de aquecimento (□) e resfriamento (○). Linhas pontilhadas servem de guia para os olhos.

O caráter termoresponsivo dos nanogéis foi estudado por DLS. O tamanho dos nanogéis diminuiu com o aumento na temperatura, devido à desidratação, **Figura 40b**. A redução no R_h , mediante aquecimento de 15 a 45 °C, foi mais pronunciada para os nanogéis maiores Nanogel_0,025_25 e Nanogel_0,035_40, que apresentaram uma redução de 85% no volume hidrodinâmico. A **Figura 40c** apresenta o gráfico de R_h versus temperatura para a Nanogel_0,025_40, sujeita a um ciclo de aquecimento/resfriamento. A desidratação, resultante do comportamento *LCST* da $PUR-AM$, leva à diminuição do R_h de 38 nm a 1 °C até 25 nm a 41 °C, equivalente a uma redução de 70% no volume hidrodinâmico. O resfriamento leva ao comportamento oposto, demonstrando a reversibilidade do processo de intumescimento/desintumescimento, **Figura 40c**.

A dispersão Nanogel_0,025_25 também foi analisada por DLS e SLS em diversos ângulos, para se obter informações adicionais a respeito da distribuição de R_h e morfologia dos nanogéis em água. O R_h permaneceu aproximadamente constante em 87,5 nm para todos os ângulos de detecção, **Figura 41a**, sugerindo que os nanogéis são esféricos e possuem uma estreita distribuição de R_h .¹⁶³ Além disso, a diluição da dispersão do nanogel_0,025_25 para 0,01 % massa teve um efeito negligenciável tanto no R_h , **Figura 41a**, quanto no raio de giro (R_g) estimado do plot

de Guinier^{127,163,167,186} (**Figura 41b**) que variou de 44,5 nm para 44,3 nm. Dessa forma, o fator ρ ($\rho = R_g / R_h$) para o Nanogel_0,025_25 foi de 0,5, em ambas as concentrações, que corresponde a um valor típico para agregados esféricos intumescidos com solvente, como nanogéis.¹⁸⁶

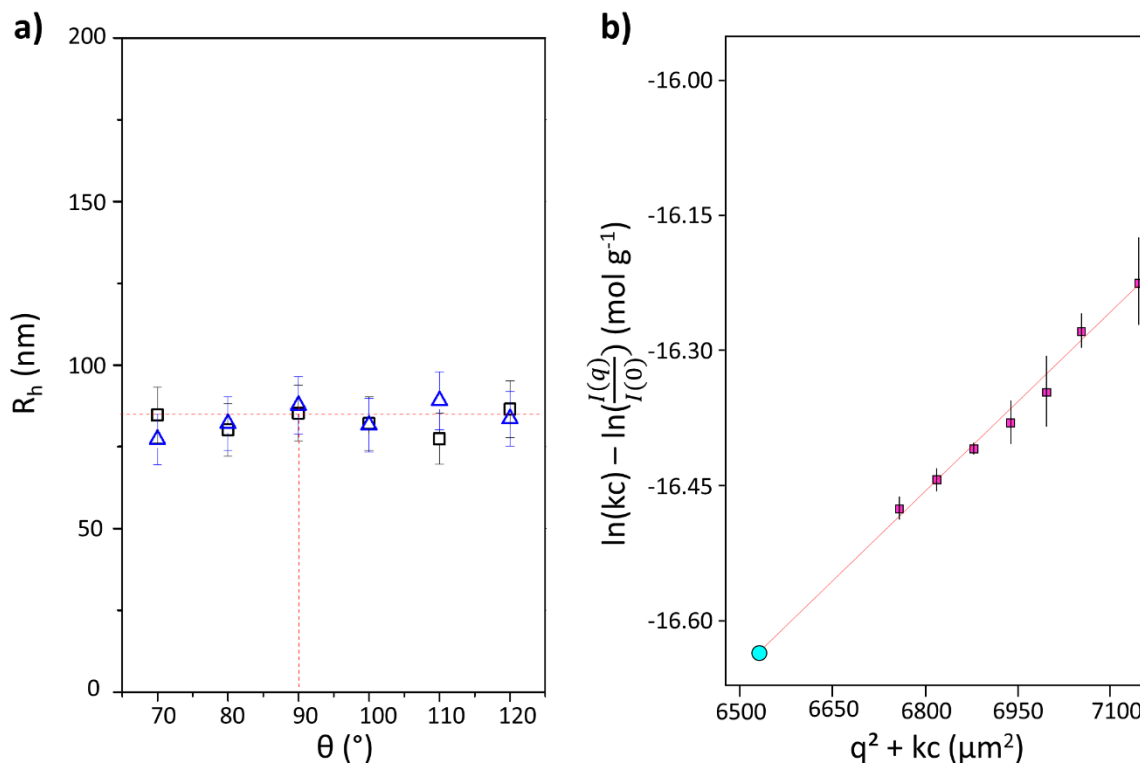


Figura 41 – a) R_h vs ângulo de detecção (θ) obtido por *DLS* para Nanogel_0,025_25 a diferentes concentrações de 0,02 % em massa ($\square$) e 0,01 % em massa ($\triangle$), e **b)** plot de Guinier obtido por *SLS* para Nanogel_0,025_25 a 0,02 % em massa. $I(q)$ é a intensidade de espalhamento em função do vetor de espalhamento “ q ”, $I(0)$ é a intensidade do feixe de luz incidente, c é a concentração ($c = 0,2 \text{ g L}^{-1}$) e k é a constante de incremento de 32650 L g^{-1} . O ponto azul corresponde a extrapolação a $q = 0$.

A dispersão Nanogel_0,025_25 foi gotejada em uma superfície de silício, liofilizada e analisada por microscopia eletrônica de varredura (*SEM*), **Figura 42**. As imagens de *SEM* mostram nanopartículas esféricas parcialmente colapsadas. O colapso das estruturas deve-se à secagem e às relaxações moleculares. A PU_{ramificadas}AM é líquida a temperatura ambiente, tendo uma T_g próxima de $-37 \text{ }^\circ\text{C}$ (Capítulo 2). Sendo assim, a morfologia colapsada das nanopartículas secas, **Figura 42**, é outra evidência de que a irradiação UV promoveu a reticulação.

O histograma de raios das nanopartículas, determinado pela medida de 300 objetos por SEM, está apresentado na **Figura 42c**, juntamente com a distribuição de R_h em termos de número para a Nanogel_0,025_25, obtida por DLS. O perfil de ambas as distribuições é similar, entretanto o raio determinado por SEM é menor do que o R_h obtido por DLS devido à secagem. A distribuição de raios obtida por SEM é estreita, visto que 94,5% das nanopartículas apresentaram raio entre 10 e 50 nm, enquanto 76% apresentou raio entre 25 e 35 nm, sendo 28 nm o raio mais frequente.

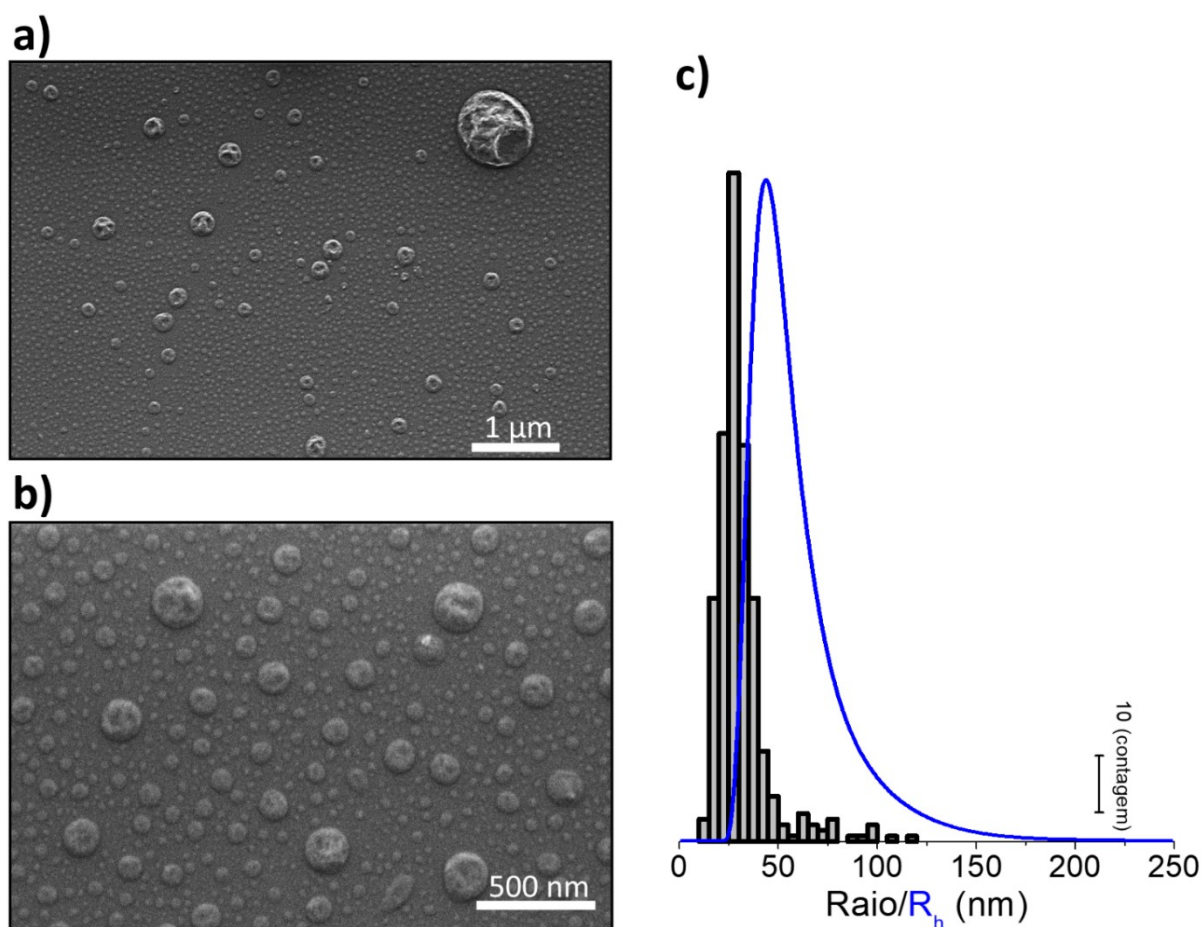


Figura 42 –a-b) Imagens de SEM da Nanogel_0,025_25 liofilizada em superfície de silício. **c)** Histograma de raios obtido por SEM (■) e distribuição de R_h em termos de número de partículas obtido por DLS (—).

O método do co-solvente^{146,156} permitiu o carregamento do Nanogel_0,025_40 com vermelho do Nilo. A capacidade de carregamento foi maior a 25 °C do que a 5 °C, conforme verificado pela maior absorção a 500 nm no espectro de absorção na região do UV-Vis para as amostras de Nanogel_0,025_40 carregada a diferentes temperaturas, **Figura 43**. Isso ocorre porque, a 5 °C, os nanogéis estão

inchados com água, dificultando o carregamento da substância hidrofóbica vermelho do Nilo, enquanto, a 25 °C, os nanogéis estão desidratados. O carregamento eficiente de moléculas de baixa solubilidade em água, como o Vermelho do Nilo, evidencia a presença de domínios hidrofóbicos nos nanogéis, os quais agem como reservatórios para estas moléculas.^{156,187}

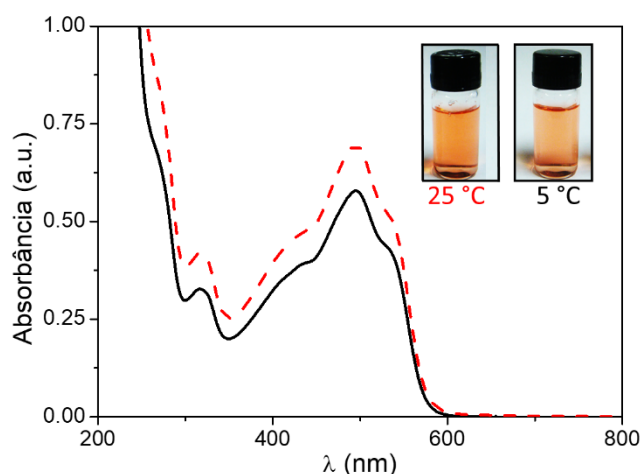


Figura 43 – Espectro de absorção na região do UV-Vis e fotografias das dispersões Nanogel_0,025_40 carregadas com vermelho do Nilo a 5 °C (—) e 25 °C (---).

A reversibilidade da reticulação química dos nanogéis foi avaliada irradiando a dispersão de Nanogel_0,025_25 a $\lambda = 280$ nm por 6 h, pois de acordo com Dagmar e colaboradores,¹⁸⁸ a reversão da dimerização do antraceno é mais rápida sob irradiação a 280 nm. Os espectros de absorção na região do UV-Vis foram medidos simultaneamente, **Figura 44**. Um pequeno aumento na absorção das bandas relativas ao unímero de antraceno, em 260 nm e 365 nm, foi observado juntamente com a diminuição da absorção em 280 nm devido à quebra do dímero de antraceno. Acima de 5 h de irradiação a 280 nm, o espectro de absorção na região do UV-Vis manteve-se praticamente inalterado, indicando baixa reversão de dímeros a unímeros. O aumento sutil da intensidade das bandas associadas aos unímeros de antraceno, **Figura 45a**, pode estar relacionado ao menor radiância ($0,5 \text{ mW/cm}^2$) empregado neste experimento, devido ao uso de luz branca (200 W) acoplada a um monocromador. Para a dimerização, foi usada uma lâmpada monocromática ($\lambda = 365$ nm) de 200 W, gerando radiância de 4 mW. Além destas diferenças experimentais, a irradiação a $\lambda < 330$ nm promove tanto a dimerização do antraceno como sua reação reversa, atingindo uma fração molar de equilíbrio de 0,85 para o unímero de antraceno. A irradiação, a $\lambda > 330$ nm, promove a dimerização exclusiva, como

reportado por Dagmar e colaboradores.¹⁸⁸ Por estes motivos, a recuperação das terminações antraceno não foi completa.

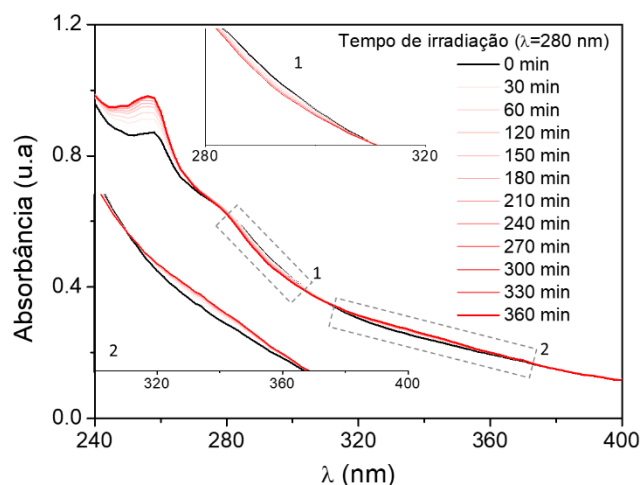


Figura 44 – Espectros de absorção na região do UV-Vis para Nanogel_0,025_25, após a irradiação a $\lambda = 280$ nm por diferentes tempos.

A irradiação a 280 nm levou à desagregação parcial dos nanogéis sob resfriamento a 5 °C, conforme observado por *DLS* (**Figura 45b**), em decorrência da conversão parcial do dímero para unímero de antraceno. A 5 °C, uma distribuição bimodal de R_h , em termos de intensidade, foi verificada após irradiação a $\lambda = 280$ nm por 6 h, **Figura 45b**. A população de maior tamanho ($R_h \approx 80$ nm) está relacionada aos nanogéis remanescentes, enquanto a população de menor tamanho ($R_h \approx 8$ nm) deve estar relacionada a micelas do tipo *core-shell* similares àquelas observadas para PU_{ramificada}AM, **Figura 45a**. O pico relativo aos nanogéis é suprimido nas distribuições de R_h em termos de volume e de número, **Figura 45b**, indicando que a fração de nanogéis remanescentes é mínima. A desagregação a 5 °C dos nanogéis irradiados a 280 nm, apesar da baixa conversão de antraceno dimerizado a antraceno molecular, sugere que os nanogéis apresentam uma baixa densidade de reticulação, que os tornam mecanicamente frágeis e passíveis de desagregação em condições favoráveis de intumescimento ($T = 5$ °C), após conversão parcial de dímero para unímero.

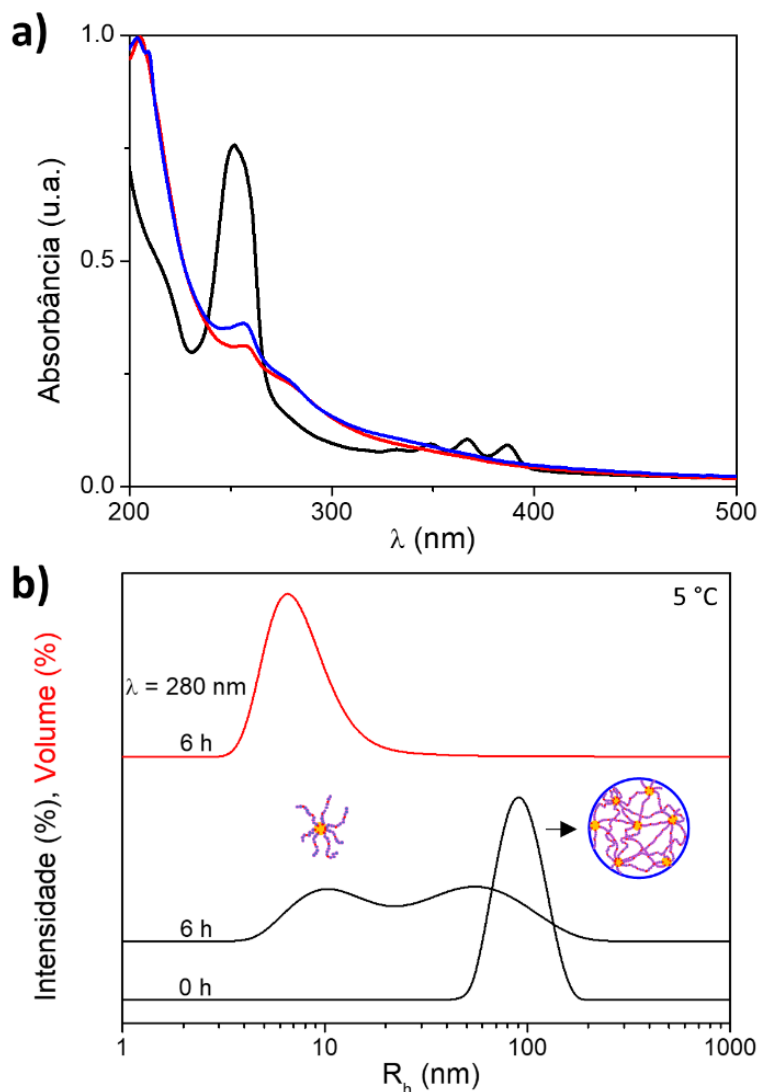


Figura 45 – a) Espectro de absorção na região do UV-Vis para Nanogel_0,025_25 antes da irradiação (—), após 3 h de irradiação a 365 nm (—), e após 6 h de irradiação a 280 nm (—). **b)** Distribuição de R_h em termos de intensidade para Nanogel_0,025_25 a 5 °C, antes e após irradiação a 280 nm, e distribuição de R_h em termos de volume a 5 °C, após irradiação a 280 nm.

A estabilidade coloidal do Nanogel_0,035_40 a 0,015 % em massa a 25 °C foi avaliada por DLS durante 10 dias, **Figura 46**. Nenhuma agregação foi verificada por DLS até 5 dias a 25 °C após a preparação dos nanogéis. Após 10 dias, um pico centrado em $R_h = 350$ nm apareceu na distribuição de R_h em termos de intensidade, o qual corresponde a 14% da intensidade de espalhamento total, 12% do volume das partículas, e 0,003% do número de centros espalhadores. Sendo assim, a agregação começa a ser relevante após 10 dias do preparo dos nanogéis quando as dispersões são mantidas isotermicamente a 25 °C.

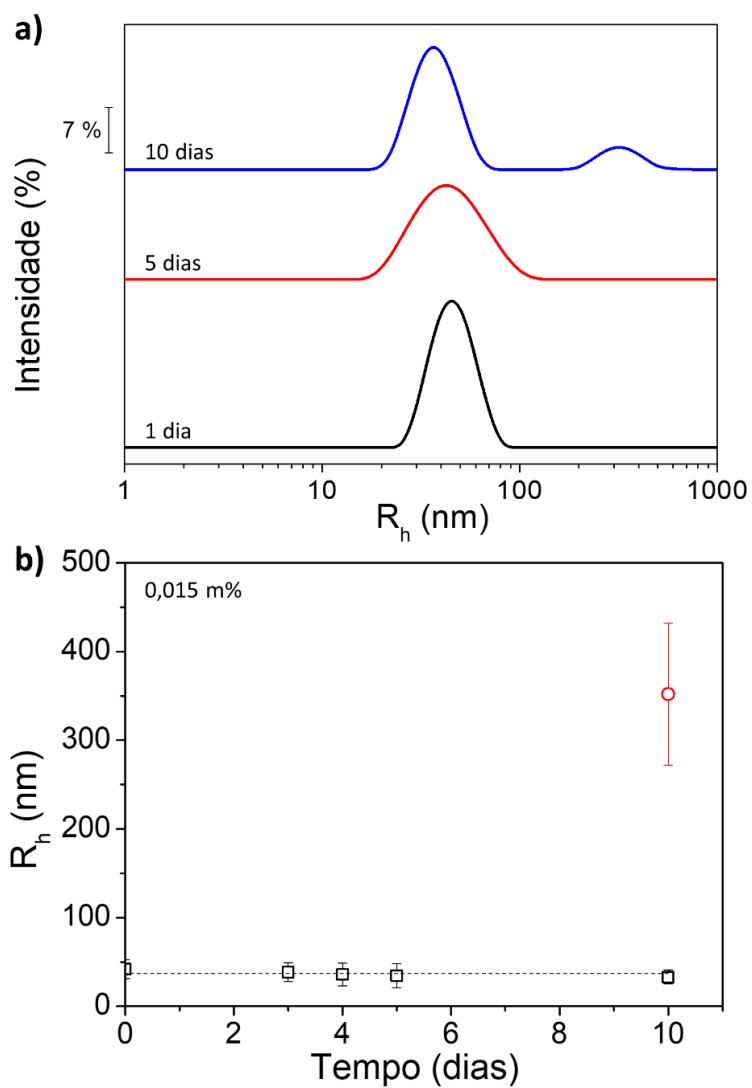


Figura 46 – a) Distribuições de R_h em termos de intensidade e **b)** R_h obtido por DLS para Nanogel_0,035_40 (0,015 m%) mantida a 25 °C por 1 dia, 5 dias e 10 dias.

6.4. CONCLUSÃO

As terminações ureia impedida de uma poliuretana anfifílica baseada em PEG, PCL-triol, e IPDI, foram efetivamente funcionalizadas com antraceno-9-metanol *via* rota *one-pot* e na ausência de solventes, atingindo, aproximadamente, 100% de grau de funcionalização após 6 h. As soluções aquosas da poliuretana ramificada funcionalizada com antraceno (PU_{ramificada}AM) são termoresponsivas, passando por uma separação de fases do tipo *LCST*. Abaixo da temperatura de separação de fases (T_{cp}), evidências sugerem que a PU_{ramificada}AM se auto-associa em micelas, com R_h de 7nm. Acima da T_{cp} , a PU_{ramificada}AM se agrega em glóbulos, devido à desidratação parcial do PEG. A transição de micelas para glóbulos foi efetivamente explorada para a foto-reticulação de nanogéis via cicloadição [4+4] das terminações antraceno. A concentração de PU_{ramificada}AM e a temperatura de *quench* foram fatores importantes para o controle do raio hidrodinâmico dos nanogéis na faixa de 28 a 50 nm. Os nanogéis apresentaram-se na forma de esferas macias e com distribuição de R_h estreita, e potencialmente com uma estrutura interna segregada contendo domínios hidrofóbicos de PCL. Além disso, os nanogéis são termoresponsivos, apresentando um comportamento de intumescimento sob resfriamento ou desidratação sob aquecimento. Por fim, a reticulação pode ser revertida parcialmente por irradiação a 280 nm, permitindo a desagregação dos nanogéis por resfriamento a 5 °C. Estes resultados demonstraram que as poliuretanas ramificadas terminadas em antraceno são plataformas poliméricas versáteis para preparar nanogéis anfifílicos, responsivos a temperatura e irradiação UV, com distribuições de tamanho estreitas.

7. CONCLUSÕES FINAIS

A rota de polimerização mediada por ureias dinâmicas (PMUD) desenvolvida neste trabalho mostrou-se efetiva no controle cinético da massa molar de poliuretanas lineares e ramificadas, com a redução na dispersidade de massas molares em relação à poliadição e supressão de reações secundárias, como a formação de alofanatos e biuretos, garantindo o controle sobre a funcionalidade de pontas de cadeia das PU. O uso da amina secundária estericamente impedida diisopropilamina (DIPA), como desativador reversível de isocianatos, em meios reacionais contendo o 1,4-butanodiol e diisocianato de isoforona promoveu a redução da $\bar{D}$ a valores iguais ou inferiores a 1,5, dependendo da razão molar n_{DIPA}/n_{NCO} . Para PMUD das PU ramificadas, a dispersidade de massas molares pode ser modulada de valores baixos a elevados ($1,6 \leq \bar{D} \leq 3$). O aumento da temperatura resulta em aumento de $\bar{D}$, devido ao aumento da constante de equilíbrio de dissociação das ureias impedidas e consequente aumento da concentração de isocianatos disponíveis no meio reacional. O controle sobre a $\bar{D}$ das poliuretanas ramificadas, proporcionado pela razão n_{DIPA}/n_{NCO} , indica que o grau de ramificação destas PU também pode ser modulado pelo teor de amina secundária.

A PMUD mostrou-se eficiente na produção de oligômeros poliuretânicos telequélcos terminados em ureias impedidas, e poliuretanas ramificadas multifuncionais, contendo pontas de cadeia terminadas em ureia e hidroxila. O emprego de poliuretanas telequélcas terminados em ureia na produção de copolímeros em bloco poliuretânicos e a pós-funcionalização de uma PU ramificada com antraceno foram bem-sucedidos. As PU ramificadas e funcionalizadas com antraceno-9-metanol foram usadas como plataforma para o preparo de nanogéis foto-reticulados reversíveis e responsivos à temperatura e à radiação UV.

As PU ramificadas e anfifílicas, antes e após funcionalização com antraceno, apresentam o comportamento *LCST* em meio aquoso. O aquecimento das soluções induz a formação de glóbulos via separação de fases macroscópica e gelificação, dependendo das condições experimentais. A temperatura de separação de fases (T_{cp}) aumenta com a diminuição na fração mássica de segmento hidrofóbico e da massa molar. Evidências experimentais de análises de espalhamento de luz e 1H RMN sugerem que as $PU_{ramificadas}$ se auto-organizam em estruturas micelares a temperaturas inferiores à T_{cp} .

O desenvolvimento da PMUD possibilitou o preparo de poliuretanas com características moleculares raramente alcançadas para análogos produzidos por poliadição, como a arquitetura definida, no caso dos copolímeros em bloco lineares, a arquitetura controlada, no caso dos copolímeros ramificados, a massa molar controlada, a baixa dispersidade de massas molares e a funcionalidade de pontas de cadeia definida para ambas as poliuretanas lineares e ramificadas. Estas características moleculares ampliam o potencial de utilização das poliuretanas em aplicações avançadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Delebecq, E.; Pascault, J. P.; Boutevin, B.; Ganachaud, F. On the Versatility of Urethane/Urea Bonds: Reversibility, Blocked Isocyanate, and Non-Isocyanate Polyurethane. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1), 80–118. <https://doi.org/10.1021/cr300195n>.
- (2) Król, P. Synthesis Methods, Chemical Structures and Phase Structures of Linear Polyurethanes. Properties and Applications of Linear Polyurethanes in Polyurethane Elastomers, Copolymers and Ionomers. *Prog. Mater. Sci.* **2007**, *52* (6), 915–1015. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2006.11.001>.
- (3) Król, P. Generalization of Kinetics in the Reaction of Isocyanates and Polyols for Modeling a Process-yielding Linear Polyurethane, 1. *J. Appl. Polym. Sci.* **1995**, *57* (6), 739–749. <https://doi.org/10.1002/app.1995.070570609>.
- (4) Poussard, L.; Mariage, J.; Grignard, B.; Detrembleur, C.; Je, C.; Calberg, C.; Heinrichs, B.; Winter, J. De; Gerbaux, P.; Raquez, J.; Bonnaud, L.; Dubois, P. Non-Isocyanate Polyurethanes from Carbonated Soybean Oil Using Monomeric or Oligomeric Diamines To Achieve Thermosets or Thermoplastics. *Macromolecules* **2016**, *49*, 2162–2171. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b02467>.
- (5) Zhou, L.; Yu, L.; Ding, M.; Li, J.; Tan, H.; Wang, Z.; Fu, Q. Synthesis and Characterization of PH-Sensitive Biodegradable Polyurethane for Potential Drug Delivery Applications. *Macromolecules* **2011**, *44* (4), 857–864. <https://doi.org/10.1021/ma102346a>.
- (6) Carré, C.; Zoccheddu, H.; Delalande, S.; Pichon, P.; Avérous, L. Synthesis and Characterization of Advanced Biobased Thermoplastic Nonisocyanate Polyurethanes, with Controlled Aromatic-Aliphatic Architectures. *Eur. Polym. J.*

- 2016**, *84*, 759–769. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.05.030>.
- (7) Yang, Z.; Wang, F.; Zhang, C.; Li, J.; Zhang, R.; Wu, Q.; Chen, T.; Sun, P. Bio-Inspired Self-Healing Polyurethanes with Multiple Stimulus Responsiveness. *Polym. Chem.* **2019**, *10* (24), 3362–3370. <https://doi.org/10.1039/c9py00383e>.
 - (8) Giannotti, M. I.; Valle, L. J.; Franco, L.; Armelin, E.; Puiggal, J.; Sanz, F.; Alema, C. Thermoplastic Polyurethane:Polythiophene Nanomembranes for Biomedical and Biotechnological Applications. **2014**. <https://doi.org/10.1021/am502150q>.
 - (9) Polo Fonseca, L.; Bergamo Trinca, R.; Isabel Felisberti, M. Thermo-Responsive Polyurethane Hydrogels Based on Poly(Ethylene Glycol) and Poly(Caprolactone): Physico-Chemical and Mechanical Properties. *J. Appl. Polym. Sci.* **2016**, *133* (25), 1–10. <https://doi.org/10.1002/app.43573>.
 - (10) Polo Fonseca, L.; Zanata, D. M. de M.; Gauche, C.; Felisberti, M. I. A One-Pot, Solvent-Free, and Controlled Synthetic Route for Thermoresponsive Hyperbranched Polyurethanes. *Polym. Chem.* **2020**, *11* (39). <https://doi.org/10.1039/d0py01026j>.
 - (11) Zheng, N.; Fang, Z.; Zou, W.; Zhao, Q.; Xie, T. Thermoset Shape-Memory Polyurethane with Intrinsic Plasticity Enabled by Transcarbamylation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (38), 11421–11425. <https://doi.org/10.1002/anie.201602847>.
 - (12) Polo Fonseca, L.; Trinca, R. B.; Felisberti, M. I. Amphiphilic Polyurethane Hydrogels as Smart Carriers for Acidic Hydrophobic Drugs. *Int. J. Pharm.* **2018**, *546* (1–2), 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.034>.
 - (13) Mondal, T.; Dan, K.; Deb, J.; Jana, S. S.; Ghosh, S. Hydrogen-Bonding-Induced Chain Folding and Vesicular Assembly of an Amphiphilic Polyurethane. *Langmuir* **2013**, *29* (22), 6746–6753. <https://doi.org/10.1021/la401008y>.

- (14) Pilch-pitera, B.; Byczy, Ł.; My, B. Progress in Organic Coatings Study on the Synthesis of New Blocked Polyisocyanates as Crosslinking Agents for Hydrophobic Polyurethane Powder Clear Coatings. *Prog. Org. Coatings* **2017**, *113* (July), 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2017.08.011>.
- (15) Haddleton, D. M.; Summers, C. J.; Day, R.; Makal, U.; Haddleton, D. M. Combining Uretdione and Disulfide Reversibly Degradable Polyurethanes: Route to Alternating Block Copolymers. *Polym. Chem.* **2018**, *9* (19), 2611–2616. <https://doi.org/10.1039/c7py01978e>.
- (16) Zhou, H.; Xun, R.; Liu, Q.; Fan, H.; Liu, Y. Preparation of Thermal and PH Dually Sensitive Polyurethane Membranes and Their Properties. *J. Macromol. Sci. Part B Phys.* **2014**, *53* (3), 398–411. <https://doi.org/10.1080/00222348.2013.845059>.
- (17) Atiqah, A.; Mastura, M. T.; Ahmed Ali, B. A.; Jawaid, M.; Sapuan, S. M. A Review on Polyurethane and Its Polymer Composites. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 233–248. <https://doi.org/10.2174/1570179413666160831124749>.
- (18) Heo, Y.; Sodano, H. A. Self-Healing Polyurethanes with Shape Recovery. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24* (33), 5261–5268. <https://doi.org/10.1002/adfm.201400299>.
- (19) Trinca, R. B.; Felisberti, M. I. Effect of Diisocyanates and Chain Extenders on the Physicochemical Properties and Morphology of Multicomponent Segmented Polyurethanes Based on Poly(L-Lactide), Poly(Ethylene Glycol) and Poly(Trimethylene Carbonate). *Polym. Int.* **2015**, *64* (10), 1326–1335. <https://doi.org/10.1002/pi.4920>.
- (20) Paiva, G. M. S.; Duarte, L. G. T. A.; Faleiros, M. M.; Atvars, T. D. Z.; Felisberti, M. I. Z-E Isomerization of Azobenzene Based Amphiphilic Poly(Urethane-Urea)s: Influence on the Dynamic Mechanical Properties and the Effect of the

- Self-Assembly in Solution on the Isomerization Kinetics. *Eur. Polym. J.* **2020**, 127 (January), 109583. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109583>.
- (21) Paiva, G. M. S.; Duarte, L. G. T. A.; Faleiros, M. M.; Atvars, T. D. Z.; Felisberti, M. I. Photoactive Polyurethanes Based on 2,2'-Dihydroxyazobenzene Fluorescent Segments. *J. Mol. Liq.* **2021**, 337, 116481. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116481>.
- (22) Timmers, E. M.; Fransen, P. M.; González García, Á.; Schoenmakers, S. M. C.; Magana, J. R.; Peeters, J. W.; Tennebroek, R.; van Casteren, I.; Tuinier, R.; Janssen, H. M.; Voets, I. K. Co-Assembly of Precision Polyurethane Ionomers Reveals Role of and Interplay between Individual Components. *Polym. Chem.* **2021**, 12 (19), 2891–2903. <https://doi.org/10.1039/d1py00079a>.
- (23) Timmers, E. M.; Fransen, P. M.; Magana, J. R.; Janssen, H. M.; Voets, I. K. Micellization of Sequence-Controlled Polyurethane Ionomers in Mixed Aqueous Solvents. *Macromolecules* **2021**, 54 (5), 2376–2382. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02107>.
- (24) Timmers, E. M.; Magana, J. R.; Schoenmakers, S. M. C.; Michel Fransen, P.; Janssen, H. M.; Voets, I. K. Sequence of Polyurethane Ionomers Determinative for Core Structure of Surfactant–Copolymer Complexes. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22 (1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms22010337>.
- (25) Chattopadhyay, D. K.; Raju, K. V. S. N. Structural Engineering of Polyurethane Coatings for High Performance Applications. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 352–418. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.05.003>.
- (26) Hu, S.; Hu, S.; Shou, T.; Guo, M.; Guo, M.; Wang, R.; Wang, R.; Wang, R.; Wang, J.; Tian, H.; Qin, X.; Qin, X.; Qin, X.; Zhao, X.; Zhao, X.; Zhao, X.; Zhang, L.; Zhang, L.; Zhang, L. Fabrication of New Thermoplastic Polyurethane

- Elastomers with High Heat Resistance for 3D Printing Derived from 3,3-Dimethyl-4,4'-Diphenyl Diisocyanate. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59* (22), 10476–10482. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c01101>.
- (27) Editors, G.; Sophie, P.; Universite, G.; Khalil, H.; Foam, W.; Johnston, P.; Freischmidt, G.; Easton, C. D.; Greaves, M.; Casey, P. S.; Bristow, K. L.; Nouigues, S.; Moranne, P.; Burel, F. Special Issue : Green and Sustainable Polyurethanes for Advanced Applications Nonisocyanate Thermoplastic Polyurethane Elastomers Based on Poly (Ethylene Glycol) Prepared through the Transurethanization Approach. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, 44991 (2-9). <https://doi.org/10.1002/app.45646>.
- (28) Yang, Y.; Lu, X.; Wang, W. A Tough Polyurethane Elastomer with Self-Healing Ability. *Mater. Des.* **2017**, *127* (February), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.04.015>.
- (29) Ma, S.; Zhang, H.; Sablong, R. J.; Koning, C. E.; van Benthem, R. A. T. M. T-Butyl-Oxycarbonylated Diamines as Building Blocks for Isocyanate-Free Polyurethane/Urea Dispersions and Coatings. *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 1800004. <https://doi.org/10.1002/marc.201800004>.
- (30) Deka, H.; Karak, N. Bio-Based Hyperbranched Polyurethanes for Surface Coating Applications. *Prog. Org. Coatings* **2009**, *66* (3), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2009.07.005>.
- (31) Trinca, R. B.; Felisberti, M. I. Segmented Polyurethanes Based on Poly(L-Lactide), Poly(Ethylene Glycol) and Poly(Trimethylene Carbonate): Physico-Chemical Properties and Morphology. *Eur. Polym. J.* **2015**, *62*, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.008>.
- (32) Trinca, R. B.; Abraham, G. A.; Felisberti, M. I. Electrospun Nanofibrous Scaffolds

- of Segmented Polyurethanes Based on PEG, PLLA and PTMC Blocks: Physico-Chemical Properties and Morphology. *Mater. Sci. Eng. C* **2015**, *56*, 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.018>.
- (33) Phoungtawee, P.; Crespy, D. Shining a New Light on the Structure of Polyurea/Polyurethane Materials. *Polym. Chem.* **2021**, *12* (27). <https://doi.org/10.1039/d1py00649e>.
- (34) Qiao, Z.; Wang, Z.; Zhang, C.; Yuan, S.; Zhu, Y.; Wang, J. PVAm–PIP/PS Composite Membrane with High Performance for CO₂/N₂ Separation. *AIChE J.* **2012**, *59* (4), 215–228. <https://doi.org/10.1002/aic>.
- (35) Yu, C.; Tan, X.; Xu, Z.; Zhu, G.; Teng, W.; Zhao, Q.; Liang, Z. Smart Drug Carrier Based on Polyurethane Material for Enhanced and Controlled DOX Release Triggered by Redox Stimulus. *React. Funct. Polym.* **2020**, *148* (January), 104507. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104507>.
- (36) Guan, Y.; Su, Y.; Zhao, L.; Meng, F.; Wang, Q.; Yao, Y.; Luo, J. Biodegradable Polyurethane Micelles with PH and Reduction Responsive Properties for Intracellular Drug Delivery. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *75*, 1221–1230. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.124>.
- (37) Cherng, J. Y.; Hou, T. Y.; Shih, M. F.; Talsma, H.; Hennink, W. E. Polyurethane-Based Drug Delivery Systems. *Int. J. Pharm.* **2013**, *450* (1–2), 145–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.063>.
- (38) Cheng, X.; Jin, Y.; Qi, R.; Fan, W.; Li, H.; Sun, X.; Lai, S. Dual PH and Oxidation-Responsive Nanogels Crosslinked by Diselenide Bonds for Controlled Drug Delivery. *Polymer (Guildf)*. **2016**, *101*, 370–378. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.08.087>.
- (39) Liu, C.; Guan, Y.; Su, Y.; Zhao, L.; Meng, F.; Yao, Y.; Luo, J. Surface Charge

- Switchable and Core Cross-Linked Polyurethane Micelles as a Reduction-Triggered Drug Delivery System for Cancer Therapy. *RSC Adv.* **2017**, 7 (18), 11021–11029. <https://doi.org/10.1039/C7RA00346C>.
- (40) Zhou, L.; Liang, D.; He, X.; Li, J.; Tan, H.; Li, J.; Fu, Q.; Gu, Q. The Degradation and Biocompatibility of PH-Sensitive Biodegradable Polyurethanes for Intracellular Multifunctional Antitumor Drug Delivery. *Biomaterials* **2012**, 33 (9), 2734–2745. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.11.009>.
- (41) Boffito, Monica; Torchio, Alessandro; Tonda-Turo, Chiara; Laurano, Rossella; Gisbert-Garzarán, Miguel; Berkmann, Julia C.; Cassino, Claudio; Mazano, Miguel; Duda, Georg N.; Vallet-Regi, María; Schmidt-Bleek, Katharina; Ciardelli, G. Hybrid Injectable Sol-Gel Systems Based on Thermo-Sensitive Polyurethane Hydrogels Carrying PH-Sensitive Mesoporous Silica Nanoparticles for the Controlled and Triggered Release of Therapeutic Agents. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, 8 (May), 384 (1-24). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00384>.
- (42) Kim, S.; Chen, Y.; Ho, E. A.; Liu, S. Reversibly PH-Responsive Polyurethane Membranes for on-Demand Intravaginal Drug Delivery. *Acta Biomater.* **2017**, 47, 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.10.006>.
- (43) Yu, S.; He, C.; Ding, J.; Cheng, Y.; Song, W.; Zhuang, X.; Chen, X. PH and Reduction Dual Responsive Polyurethane Triblock Copolymers for Efficient Intracellular Drug Delivery. *Soft Matter* **2013**, 9 (9), 2637. <https://doi.org/10.1039/c2sm27616j>.
- (44) Yao, Y.; Xu, D.; Liu, C.; Guan, Y.; Zhang, J.; Su, Y.; Zhao, L.; Meng, F.; Luo, J. Biodegradable PH-Sensitive Polyurethane Micelles with Different Polyethylene Glycol (PEG) Locations for Anti-Cancer Drug Carrier Applications. *RSC Adv.* **2016**, 6 (100), 97684–97693. <https://doi.org/10.1039/c6ra20613a>.

- (45) Liu, D.-E. E.; Chen, Q.; Long, Y.-B. B.; Ma, J.; Gao, H. A Thermo-Responsive Polyurethane Organogel for Norfloxacin Delivery. *Polym. Chem.* **2018**, *9* (2), 228–235. <https://doi.org/10.1039/c7py01803g>.
- (46) Barrioni, B. R.; De Carvalho, S. M.; Oréface, R. L.; De Oliveira, A. A. R.; Pereira, M. D. M.; Carvalho, S. M. De; Lambert, R.; Aline, A.; Oliveira, R. De; Pereira, M. D. M. Synthesis and Characterization of Biodegradable Polyurethane Films Based on HDI with Hydrolyzable Crosslinked Bonds and a Homogeneous Structure for Biomedical Applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2015**, *52*, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.03.027>.
- (47) Aluri, R.; Saxena, S.; Joshi, D. C.; Jayakannan, M. Multistimuli-Responsive Amphiphilic Poly(Ester-Urethane) Nanoassemblies Based on L -Tyrosine for Intracellular Drug Delivery to Cancer Cells. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (6), 2166–2181. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00334>.
- (48) Wang, A.; Gao, H.; Sun, Y.; Sun, Y. L.; Yang, Y. W.; Wu, G.; Wang, Y.; Fan, Y.; Ma, J. Temperature- and PH-Responsive Nanoparticles of Biocompatible Polyurethanes for Doxorubicin Delivery. *Int. J. Pharm.* **2013**, *441* (1–2), 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.021>.
- (49) Gajbhiye, K. R.; Chaudhari, B. P.; Pokharkar, V. B.; Pawar, A.; Gajbhiye, V. Stimuli-Responsive Biodegradable Polyurethane Nano-Constructs as a Potential Triggered Drug Delivery Vehicle for Cancer Therapy. *Int. J. Pharm.* **2020**, *588* (July), 119781. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119781>.
- (50) Naureen, B.; Haseeb, A. S. M. A.; Basirun, W. J.; Muhamad, F. Recent Advances in Tissue Engineering Scaffolds Based on Polyurethane and Modified Polyurethane. *Mater. Sci. Eng. C* **2021**, *118* (August 2020), 111228. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111228>.

- (51) Wendels, S.; Avérous, L. Biobased Polyurethanes for Biomedical Applications. *Bioact. Mater.* **2021**, *6* (4), 1083–1106. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.10.002>.
- (52) Król, P.; Pilch-Pitera, B. A Study on the Synthesis of Urethane Oligomers. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39* (6), 1229–1241. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(02\)00375-0](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(02)00375-0).
- (53) Ghoreishi, R.; Suppes, G. J. Chain Growth Polymerization Mechanism in Polyurethane-Forming Reactions. *RSC Adv.* **2015**, *5* (84), 68361–68368. <https://doi.org/10.1039/c5ra10725c>.
- (54) Doncom, K. E. B.; Blackman, L. D.; Wright, D. B.; Gibson, M. I.; O'Reilly, R. K. Dispersity Effects in Polymer Self-Assemblies: A Matter of Hierarchical Control. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (14), 4119–4134. <https://doi.org/10.1039/C6CS00818F>.
- (55) Vleugels, M. E. J.; De Zwart, M. E.; Magana, J. R.; Lamers, B. A. G.; Voets, I. K.; Meijer, E. W.; Petkau-Milroy, K.; Palmans, A. R. A. Effects of Crystallinity and Dispersity on the Self-Assembly Behavior of Block Co-Oligomers in Water. *Polym. Chem.* **2020**, *11* (45), 7170–7177. <https://doi.org/10.1039/d0py01161d>.
- (56) Petkau-Milroy, K.; Ianiro, A.; Ahn, M. M. L.; Magana, J. R.; Vleugels, M. E. J.; Lamers, B. A. G.; Tuinier, R.; Voets, I. K.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. Architecture-Dependent Interplay between Self-Assembly and Crystallization in Discrete Block Co-Oligomers. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9* (1), 38–42. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00814>.
- (57) Voit, B. I.; Lederer, A. Hyperbranched and Highly Branched Polymer Architectures-Synthetic Strategies and Major Characterization Aspects. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5924–5973. <https://doi.org/10.1021/cr900068q>.

- (58) Delolme, F.; Pascault, J.-P.; Méchin, F.; Boisson, F.; Lapprand, A. Reactivity of Isocyanates with Urethanes: Conditions for Allophanate Formation. *Polym. Degrad. Stab.* **2005**, *90* (2), 363–373. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2005.01.045>.
- (59) Heintz, A. M.; Duffy, D. J.; Hsu, S. L.; Suen, W.; Chu, W.; Paul, C. W. Effects of Reaction Temperature on the Formation of Polyurethane Prepolymer Structures. *Macromolecules* **2003**, *36* (8), 2695–2704. <https://doi.org/10.1021/ma021559h>.
- (60) Li, Z.; Li, J. Control of Hyperbranched Structure of Polycaprolactone / Poly (Ethylene Glycol) Polyurethane Block Copolymers by Glycerol and Their Hydrogels for Potential Cell Delivery. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 14763–14774. <https://doi.org/10.1021/jp4094063>.
- (61) Li, Z.; Zhang, Z.; Liu, K. L.; Ni, X.; Li, J. Biodegradable Hyperbranched Amphiphilic Polyurethane Multiblock Copolymers Consisting of Poly(Propylene Glycol), Poly(Ethylene Glycol), and Polycaprolactone as in Situ Thermogels. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (12), 3977–3989. <https://doi.org/10.1021/bm3012506>.
- (62) Hutchby, M.; Houlden, C. E.; Gair Ford, J.; Tyler, S. N. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. Hindered Ureas as Masked Isocyanates: Facile Carbamoylation of Nucleophiles under Neutral Conditions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (46), 8721–8724. <https://doi.org/10.1002/anie.200904435>.
- (63) Ying, H.; Zhang, Y.; Cheng, J. Dynamic Urea Bond for the Design of Reversible and Self-Healing Polymers. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms4218>.
- (64) Stowell, J. C.; Padegimas, S. J. Urea Dissociation. A Measure of Steric

- Hindrance in Secondary Amines. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (16), 2448–2449.
<https://doi.org/10.1021/jo00930a039>.
- (65) Zhang, Q.; Wang, S.; Rao, B.; Chen, X.; Ma, L.; Cui, C.; Zhong, Q.; Li, Z.; Cheng, Y.; Zhang, Y. Hindered Urea Bonds for Dynamic Polymers: An Overview. *React. Funct. Polym.* **2021**, *159* (December 2020).
<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104807>.
- (66) Polo Fonseca, L.; Felisberti, M. I. Dynamic Urea Bond Mediated Polymerization as a Synthetic Route for Telechelic Low Molar Mass Dispersity Polyurethanes and Its Block Copolymers. *Eur. Polym. J.* **2019**, *118* (April), 213–221.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.052>.
- (67) Polo Fonseca, L.; Felisberti, M. I. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIURETANAS, POLIURETANAS COM ARQUITETURA E MASSA MOLAR CONTROLADAS E BAIXA DISPERSIDADE E SEUS USOS. BR 10 2020 010991 0, 2020.
- (68) Flory, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*, 1st ed.; Cornell University Press, 1953.
- (69) Flory, J. Molecular Size Distribution in Linear Condensation Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *1* (7), 1877–1885.
- (70) Carothers, W. H. Studies on Polymerization and Ring Formation. I. An Introduction to the General Theory of Condensation Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51* (8), 2548–2559. <https://doi.org/10.1021/ja01383a041>.
- (71) Proppe, J. An Extended Flory Distribution for Kinetically Controlled Step-Growth Polymerizations Perturbed by Intramolecular Reactions A. *Macromol. Theory Simulations* **2015**, *24*, 500–512. <https://doi.org/10.1002/mats.201400101>.
- (72) Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP): Current Status

- and Future Perspectives. *Macromolecules* **2012**, *45* (10), 4015–4039. <https://doi.org/10.1021/ma3001719>.
- (73) Trinca, R. B. Poliuretanas Segmentadas Multicomponentes. *Repositório da produção científica e intelectual da Univ. Estadual Campinas* **2015**, 124.
- (74) Hatada, K.; Ute, K.; Pappas, P. E. Z Assignments of Isophorone Diisocyanate (Ipdi) and Their Implications on the Relative Reactivity of the Isocyanate Groups. *J. Polym. Sci. Part C Polym. Lett.* **1987**, *25* (12), 477–480. <https://doi.org/10.1002/pol.1987.140251202>.
- (75) Chang Yang Gong, Shao Zhi Fu, Ying Chun Gu, Cai Bing Liu, Bing Kan, Hong Xin Deng, Feng Luo, Z. Y. Q. Synthesis, Characterization, and Hydrolytic Degradation of Biodegradable Poly(Ether Ester)-Urethane Copolymers Based on ϵ -Caprolactone and Poly(Ethylene Glycol). *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *113*, 1112–1119. <https://doi.org/10.1002/app>.
- (76) Xue, W.; Zhang, L.; Chen, H.; Wang, J.; Na, H.; Zhu, J. Synthesis of Polyurethane Containing Carbon-Carbon Double Bonds to Prepare Functionalizable Ultrafine Fibers via Electrospinning. *Polym. Chem.* **2015**, *6* (20), 3858–3864. <https://doi.org/10.1039/c5py00107b>.
- (77) Verhoeven, V. W. A.; Padsalgikar, A. D.; Ganzeveld, K. J.; Janssen, L. P. B. M. A Kinetic Investigation of Polyurethane Polymerization for Reactive Extrusion Purposes. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *101* (1), 370–382. <https://doi.org/10.1002/app.23848>.
- (78) Billiet, L.; Fournier, D.; Du Prez, F. Step-Growth Polymerization and “click” Chemistry: The Oldest Polymers Rejuvenated. *Polymer (Guildf)*. **2009**, *50* (16), 3877–3886. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.06.034>.
- (79) Cunliffe, A. V; Davis, A.; Farey, M.; Abbey, W. The Kinetics of the Reaction of

- Isophorone Di-Isocyanate with Mono-Alcohols. *Polymer (Guildf)*. **1985**, 26 (April), 301–306.
- (80) Rufino, T. D. C.; Breitzkreitz, M. C.; Felisberti, M. I. Telechelic Poly(Bisphenol A Carbonate) Synthesis by Glycolysis: A Response Surface Methodology Approach. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, 56 (14), 3983–3992. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.6b04614>.
- (81) Kujawa, P.; Tanaka, F.; Winnik, F. M. Temperature-Dependent Properties of Telechelic Hydrophobically Modified Poly(N-Isopropylacrylamides) in Water: Evidence from Light Scattering and Fluorescence Spectroscopy for the Formation of Stable Mesoglobules at Elevated Temperatures. *Macromolecules* **2006**, 39 (8), 3048–3055. <https://doi.org/10.1021/ma0600254>.
- (82) Moreno, A.; Ronda, J. C.; Cádiz, V.; Galià, M.; Lligadas, G.; Percec, V. PH-Responsive Micellar Nanoassemblies from Water-Soluble Telechelic Homopolymers Endcoding Acid-Labile Middle-Chain Groups in Their Hydrophobic Sequence-Defined Initiator Residue. *ACS Macro Lett.* **2019**, 8 (9), 1200–1208. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00572>.
- (83) Bode, S.; Enke, M.; Helmar, G.; Hoepfner, S.; Weberskirch, R.; Hager, M. D.; Schubert, U. S. Polymer Chemistry Blocked Isocyanates: An Efficient Tool for Post-Polymerization Modification of Polymers. *Polym. Chem.* **2014**, 5, 2574–2582. <https://doi.org/10.1039/c3py01360j>.
- (84) Bakkour, Y.; Darcos, V.; Li, S.; Coudane, J. Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) as a Powerful Tool for Amphiphilic Block Copolymer Characterization and for Critical Micelle Concentration (CMC) Determination. *Polym. Chem.* **2012**, 3 (8), 2006–2010. <https://doi.org/10.1039/c2py20054f>.
- (85) MAHALINGAM VANJINATHAN, A. SHANAVAS, A. RAGHAVAN, A. S. N.

- Synthesis and Properties of Hyperbranched Polyurethanes, Hyperbranched Polyurethanes Copolymers With and Without Ether and Ester Groups Using Blocked Isocyanate Monomers. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2007**, *45*, 3877–3893. <https://doi.org/10.1002/pola>.
- (86) Ren, L.; Geng, J.; Chen, T.; Guo, P.; Qiang, T. Synthesis and Application of Hyperbranched Poly (Urethane-Urea) Finishing Agent with Amino Groups. *J. Appl. Polym. Sci.* **2016**, *44139*, 44139 (1-8). <https://doi.org/10.1002/app.44139>.
- (87) Flory, P. J. Molecular Size Distribution in Three Dimensional Polymers. II. Trifunctional Branching Units. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (11), 3091–3096. <https://doi.org/10.1021/ja01856a062>.
- (88) Stockmayer, W. H. Theory of Molecular Size Distribution and Gel Formation in Branched-Chain Polymers. *J. Chem. Phys.* **1943**, *11* (2), 45–55. <https://doi.org/10.1063/1.1723803>.
- (89) Schmaljohann, D.; Voit, B. Kinetic Evaluation of Hyperbranched A2 + B3 Polycondensation Reactions. *Macromol. Theory Simulations* **2003**, *12* (9), 679–689. <https://doi.org/10.1002/mats.200350032>.
- (90) Sundararajan, S.; Samui, A. B.; Kulkarni, P. S. Thermochimica Acta Synthesis and Characterization of Poly (Ethylene Glycol) (PEG) Based Hyperbranched Polyurethanes as Thermal Energy Storage Materials. *Thermochim. Acta* **2017**, *650*, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2017.02.011>.
- (91) Gopinath, A.; Subaraja, M.; Sultan Nasar, A. Fluorescent Shape-Memory Hyperbranched Polyurethanes: Synthesis, Characterization and Evaluation of Cytotoxicity. *Eur. Polym. J.* **2018**, *108* (September), 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.09.037>.
- (92) Aluri, R.; Jayakannan, M. One-Pot Two Polymers: ABB' Melt Polycondensation

- for Linear Polyesters and Hyperbranched Poly(Ester-Urethane)s Based on Natural α -Amino Acids. *Polym. Chem.* **2015**, *6* (25), 4641–4649. <https://doi.org/10.1039/c5py00602c>.
- (93) Cometa, S.; Bartolozzi, I.; Corti, A.; Chiellini, F.; De Giglio, E.; Chiellini, E. Hydrolytic and Microbial Degradation of Multi-Block Polyurethanes Based on Poly(ϵ -Caprolactone)/Poly(Ethylene Glycol) Segments. *Polym. Degrad. Stab.* **2010**, *95* (10), 2013–2021. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.07.007>.
- (94) Cheng, X.; Jin, Y.; Fan, B.; Qi, R.; Li, H.; Fan, W. Self-Assembly of Polyurethane Phosphate Ester with Phospholipid-Like Structures: Spherical, Worm-Like Micelles, Vesicles, and Large Compound Vesicles. *ACS Macro Lett.* **2016**, *5* (2), 238–243. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.5b00789>.
- (95) Iyer, R.; Nguyen, T.; Padanilam, D.; Xu, C.; Saha, D. Glutathione-Responsive Biodegradable Polyurethane Nanoparticles for Lung Cancer Treatment. *J. Control. Release* **2020**, *321* (November 2019), 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.021>.
- (96) Li, L.; Liu, X.; Niu, Y.; Ye, J.; Huang, S.; Liu, C.; Xu, K. Synthesis and Wound Healing of Alternating Block Polyurethanes Based on Poly(Lactic Acid) (PLA) and Poly(Ethylene Glycol) (PEG). *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* **2017**, *105* (5), 1200–1209. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33670>.
- (97) Hsu, S. H.; Chen, C. W.; Hung, K. C.; Tsai, Y. C.; Li, S. Thermo-Responsive Polyurethane Hydrogels Based on Poly(ϵ -Caprolactone) Diol and Amphiphilic Polylactide-Poly(Ethylene Glycol) Block Copolymers. *Polymers (Basel)*. **2016**, *8* (7), 252. <https://doi.org/10.3390/polym8070252>.
- (98) Bronzeri, L. B.; Gauche, C.; Gudimard, L.; Courtial, E. J.; Marquette, C.;

- Felisberti, M. I. Amphiphilic and Segmented Polyurethanes Based on Poly(ϵ -Caprolactone)Diol and Poly(2-Ethyl-2-Oxazoline)Diol: Synthesis, Properties, and a Preliminary Performance Study of the 3D Printing. *Eur. Polym. J.* **2021**, *151* (February), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110449>.
- (99) Ronco, L. I.; Basterretxea, A.; Mantione, D.; Aguirresarobe, R. H.; Minari, R. J.; Gugliotta, L. M.; Mecerreyes, D.; Sardon, H. Temperature Responsive PEG-Based Polyurethanes “à La Carte.” *Polymer (Guildf)*. **2017**, *122*, 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.06.043>.
- (100) Sardon, H.; Tan, J. P. K.; Chan, J. M. W.; Mantione, D.; Mecerreyes, D.; Hedrick, J. L.; Yang, Y. Y. Thermoresponsive Random Poly(Ether Urethanes) with Tailorable LCSTs for Anticancer Drug Delivery. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36* (19), 1761–1767. <https://doi.org/10.1002/marc.201500247>.
- (101) Ghosh, T.; Karak, N. Biobased Multifunctional Macroglycol Containing Smart Thermoplastic Hyperbranched Polyurethane Elastomer with Intrinsic Self-Healing Attribute. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6* (3), 4370–4381. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b00001>.
- (102) Ward, M. A.; Georgiou, T. K. Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications. *Polymers (Basel)*. **2011**, *3* (3), 1215–1242. <https://doi.org/10.3390/polym3031215>.
- (103) Begines, B.; de-Paz, M. V.; Alcudia, A.; Galbis, J. A. Synthesis of Reduction Sensitive Comb-like Polyurethanes Using Click Chemistry. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2016**, *54* (24), 3888–3900. <https://doi.org/10.1002/pola.28367>.
- (104) Knychala, P.; Timachova, K.; Banaszak, M.; Balsara, N. P. 50th Anniversary Perspective: Phase Behavior of Polymer Solutions and Blends. *Macromolecules* **2017**, *50* (8), 3051–3065. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b02619>.

- (105) Zhang, Q.; Weber, C.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. Thermoresponsive Polymers with Lower Critical Solution Temperature: From Fundamental Aspects and Measuring Techniques to Recommended Turbidimetry Conditions. *Mater. Horizons* **2017**, *4* (2), 109–116. <https://doi.org/10.1039/c7mh00016b>.
- (106) Zhao, C.; Ma, Z.; Zhu, X. X. Rational Design of Thermoresponsive Polymers in Aqueous Solutions: A Thermodynamics Map. *Prog. Polym. Sci.* **2019**, *90*, 269–291. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.01.001>.
- (107) Somcynsky, T. The Lower Critical Solution Temperature (LCST) of Non-polar Polymer Solutions: An Introduction. *Polym. Eng. Sci.* **1982**, *22* (2), 58–63. <https://doi.org/10.1002/pen.760220203>.
- (108) Han, S. K.; Jhun, B. H. Effect of Additives on the Cloud Point of Polyethylene Glycols. *Arch. Pharm. Res.* **1984**, *7* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/BF02856915>.
- (109) Saraiva, A.; Persson, O.; Fredenslund, A. An Experimental Investigation of Cloud-Point Curves for the Poly(Ethylene Glycol)/Water System at Varying Molecular Weight Distributions. *Fluid Phase Equilib.* **1993**, *91* (2), 291–311. [https://doi.org/10.1016/0378-3812\(93\)85105-U](https://doi.org/10.1016/0378-3812(93)85105-U).
- (110) Ashbaugh, H. S.; Paulaitis, M. E. Monomer Hydrophobicity as a Mechanism for the LCST Behavior of Poly(Ethylene Oxide) in Water. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45* (16), 5531–5537. <https://doi.org/10.1021/ie051131h>.
- (111) Badi, N. Non-Linear PEG-Based Thermoresponsive Polymer Systems. *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *66*, 54–79. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.12.006>.
- (112) Wu, Y.; Zhang, L.; Zhang, M.; Liu, Z.; Zhu, W.; Zhang, K. Bottlebrush Polymers with Self-Immolative Side Chains. *Polym. Chem.* **2018**, *9* (14), 1799–1806.

<https://doi.org/10.1039/c8py00182k>.

- (113) Yang, Y.; Urban, M. W. Self-Repairable Polyurethane Networks by Atmospheric Carbon Dioxide and Water. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (45), 12142–12147. <https://doi.org/10.1002/anie.201407978>.
- (114) Li, G.; Li, D.; Niu, Y.; He, T.; Chen, K. C.; Xu, K. Alternating Block Polyurethanes Based on PCL and PEG as Potential Nerve Regeneration Materials. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* **2014**, *102* (3), 685–697. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34732>.
- (115) Huynh, C. T.; Nguyen, Q. V.; Kang, S. W.; Lee, D. S. Synthesis and Characterization of Poly(Amino Urea Urethane)-Based Block Copolymer and Its Potential Application as Injectable PH/Temperature-Sensitive Hydrogel for Protein Carrier. *Polym. (United Kingdom)* **2012**, *53* (19), 4069–4075. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2012.07.031>.
- (116) Zhang, Y.; He, X.; Ding, M.; He, W.; Li, J. J.; Li, J. J.; Tan, H. Antibacterial and Biocompatible Cross-Linked Waterborne Polyurethanes Containing Gemini Quaternary Ammonium Salts. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (2), 279–287. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b01016>.
- (117) Mai, Y.; Eisenberg, A. Self-Assembly of Block Copolymers. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (18), 5969–5985. <https://doi.org/10.1039/c2cs35115c>.
- (118) Varlas, S.; Lawrenson, S. B.; Arkinstall, L. A.; O'Reilly, R. K.; Foster, J. C. Self-Assembled Nanostructures from Amphiphilic Block Copolymers Prepared via Ring-Opening Metathesis Polymerization (ROMP). *Prog. Polym. Sci.* **2020**, *107*, 101278. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2020.101278>.
- (119) Verduzco, R.; Li, X.; Pesek, S. L.; Stein, G. E. Structure, Function, Self-Assembly, and Applications of Bottlebrush Copolymers. *Chem. Soc. Rev.* **2015**,

- 44 (8), 2405–2420. <https://doi.org/10.1039/c4cs00329b>.
- (120) Sadeghi, M. S.; Moghbeli, M. R.; Goddard, W. A. Self-Assembly Mechanism of PEG-b-PCL and PEG-b-PBO-b-PCL Amphiphilic Copolymer Micelles in Aqueous Solution from Coarse Grain Modeling. *J. Polym. Sci.* **2021**, 59 (7), 614–626. <https://doi.org/10.1002/pol.20200864>.
- (121) Lynd, N. A.; Hillmyer, M. A. Influence of Polydispersity on the Self-Assembly of Diblock Copolymers. *Macromolecules* **2005**, 38 (21), 8803–8810. <https://doi.org/10.1021/ma051025r>.
- (122) Oschmann, B.; Lawrence, J.; Schulze, M. W.; Ren, J. M.; Anastasaki, A.; Luo, Y.; Nothling, M. D.; Pester, C. W.; Delaney, K. T.; Connal, L. A.; McGrath, A. J.; Clark, P. G.; Bates, C. M.; Hawker, C. J. Effects of Tailored Dispersity on the Self-Assembly of Dimethylsiloxane-Methyl Methacrylate Block Co-Oligomers. *ACS Macro Lett.* **2017**, 6 (7), 668–673. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00262>.
- (123) Hu, H.; Gopinadhan, M.; Osuji, C. O. Directed Self-Assembly of Block Copolymers : A Tutorial Review of Strategies for Enabling Nanotechnology with Soft Matter. **2014**, 3867–3889. <https://doi.org/10.1039/c3sm52607k>.
- (124) Pearce, S.; Perez-mercader, J. PISA: Construction of Self-Organized and Self-Assembled Functional Vesicular Structures. *Polym. Chem.* **2020**. <https://doi.org/10.1039/d0py00564a>.
- (125) Vakil, R.; Kwon, G. S. Poly(Ethylene Glycol)-b-Poly(ϵ -Caprolactone) and PEG-Phospholipid Form Stable Mixed Micelles in Aqueous Media. *Langmuir* **2006**, 22 (23), 9723–9729. <https://doi.org/10.1021/la061408y>.
- (126) Zinn, T.; Willner, L.; Lund, R.; Pipich, V.; Appavou, M. S.; Richter, D. Surfactant or Block Copolymer Micelles? Structural Properties of a Series of Well-Defined

- n-Alkyl-PEO Micelles in Water Studied by SANS. *Soft Matter* **2014**, *10* (28), 5212–5220. <https://doi.org/10.1039/c4sm00625a>.
- (127) Willersinn, J.; Schmidt, B. V. K. J. Self-Assembly of Double Hydrophilic Poly(2-Ethyl-2-Oxazoline)-b-Poly(N-Vinylpyrrolidone) Block Copolymers in Aqueous Solution. *Polymers (Basel)*. **2017**, *9*, 293. <https://doi.org/10.3390/polym9070293>.
- (128) Lu, Y.; Zhang, E.; Yang, J.; Cao, Z. Strategies to Improve Micelle Stability for Drug Delivery. *Nano Res.* **2018**, *11* (10), 4985–4998.
- (129) Ko, C. H.; Henschel, C.; Meledam, G. P.; Schroer, M. A.; Müller-Buschbaum, P.; Laschewsky, A.; Papadakis, C. M. Self-Assembled Micelles from Thermoresponsive Poly(Methyl Methacrylate)- b-Poly(N-Isopropylacrylamide) Diblock Copolymers in Aqueous Solution. *Macromolecules* **2021**, *54* (1), 384–397. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02189>.
- (130) Chang, X.; Wang, C.; Shan, G.; Bao, Y.; Pan, P. Thermoresponsivity, Micelle Structure, and Thermal-Induced Structural Transition of an Amphiphilic Block Copolymer Tuned by Terminal Multiple H-Bonding Units. *Langmuir* **2020**, *36* (4), 956–965. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b03290>.
- (131) Magdalena Fedorczyk, Anna Krzywicka, Piotr Ciecioriski , Jan Romanski, and E. M. *. A Novel Strategy for the Synthesis of Azetidine. *Polymers (Basel)*. **2019**, *11*, 1484. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.830.135>.
- (132) Pournaghshband Isfahani, A.; Sadeghi, M.; Nilouyal, S.; Huang, G.; Muchtar, A.; Ito, M. M.; Yamaguchi, D.; Sivaniah, E.; Ghalei, B. Tuning the Morphology of Segmented Block Copolymers with Zr-MOF Nanoparticles for Durable and Efficient Hydrocarbon Separation Membranes. *J. Mater. Chem. A* **2020**, *8* (18), 9382–9391. <https://doi.org/10.1039/d0ta02587a>.
- (133) Lambeth, R. H.; Baranoski, M. H.; Savage, A. M.; Morgan, B. F.; Beyer, F. L.;

- Mantooth, B. A.; Zander, N. E. Synthesis and Characterization of Segmented Polyurethanes Containing Trisaminocyclopropenium Carbocations. *ACS Macro Lett.* **2018**, 7 (7), 846–851. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.8b00395>.
- (134) Ehrmann, K.; Potzmann, P.; Dworak, C.; Bergmeister, H.; Eilenberg, M.; Grasl, C.; Koch, T.; Schima, H.; Liska, R.; Baudis, S. Hard Block Degradable Polycarbonate Urethanes: Promising Biomaterials for Electrospun Vascular Prostheses. *Biomacromolecules* **2020**, 21 (2), 376–387. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b01255>.
- (135) Mishra, A.; Singh, S. K.; Dash, D.; Aswal, V. K.; Maiti, B.; Misra, M.; Maiti, P. Self-Assembled Aliphatic Chain Extended Polyurethane Nanobiohybrids: Emerging Hemocompatible Biomaterials for Sustained Drug Delivery. *Acta Biomater.* **2014**, 10 (5), 2133–2146. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.035>.
- (136) Kricheldorf, H.; Meier-Haack, J. Polylactones, 22 ABA Triblock Copolymers of L-lactide and Poly(Ethylene Glycol). *Die Makromol. Chemie* **1993**, 194 (2), 715–725. <https://doi.org/10.1002/macp.1993.021940229>.
- (137) Oesterhelt, F.; Rief, M.; Gaub, H. E. Single Molecule Force Spectroscopy by AFM Indicates Helical Structure of Poly(Ethylene-Glycol) in Water. *New J. Phys.* **1999**, 1. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/1/1/006>.
- (138) Keller, C. B.; Walley, S. E.; Jarand, C. W.; He, J.; Ejaz, M.; Savin, D. A.; Grayson, S. M. Synthesis of Poly(Caprolactone)-Block-Poly[Oligo(Ethylene Glycol)Methyl Methacrylate] Amphiphilic Grafted Nanoparticles (AGNs) as Improved Oil Dispersants. *Polym. Chem.* **2021**. <https://doi.org/10.1039/d1py00418b>.
- (139) Blackman, L. D.; Gibson, M. I.; O'Reilly, R. K. Probing the Causes of Thermal

- Hysteresis Using Tunable: N Agg Micelles with Linear and Brush-like Thermoresponsive Coronas. *Polym. Chem.* **2017**, *8* (1), 233–244. <https://doi.org/10.1039/c6py01191h>.
- (140) Chen, C.; Chang, C.; Huang, S.; Chen, J.; Chen, H.; Su, C.; Chen, S. Phase-Separation-Induced Gelation of Poly (9 , 9-Dioctylfluorene)/ Methylcyclohexane Solution. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4346–4354. <https://doi.org/10.1021/ma100335c>.
- (141) Park, M. J.; Char, K. Gelation of PEO - PLGA - PEO Triblock Copolymers Induced by Macroscopic Phase Separation. *Langmuir* **2004**, *20* (16), 2456–2465. <https://doi.org/10.1021/la035573e>.
- (142) Boffito, M.; Sirianni, P.; Di Rienzo, A. M.; Chiono, V. Thermosensitive Block Copolymer Hydrogels Based on Poly(E-Caprolactone) and Polyethylene Glycol for Biomedical Applications: State of the Art and Future Perspectives. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* **2015**, *103* (3), 1276–1290. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35253>.
- (143) He, M.; Potuck, A.; Kohn, J. C.; Fung, K.; Reinhart-king, C. A.; Chu, C. Self-Assembled Cationic Biodegradable Nanoparticles from PH- Responsive Amino-Acid-Based Poly(Ester Urea Urethane)s and Their Application As a Drug Delivery Vehicle. *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 523–537. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b01449>.
- (144) Lu, D.; Zhu, M.; Wu, S.; Wang, W.; Lian, Q.; Saunders, B. R. Triply Responsive Coumarin-Based Microgels with Remarkably Large Photo-Switchable Swelling. *Polym. Chem.* **2019**, *10* (20), 2516–2526. <https://doi.org/10.1039/c9py00233b>.
- (145) Wei, M.; Gao, Y.; Jiang, S.; Nie, J.; Sun, F. Design of Photoinitiator-Functionalized Hydrophilic Nanogels with Uniform Size and Excellent

- Biocompatibility. *Polym. Chem.* **2019**, *10* (22), 2812–2821.
<https://doi.org/10.1039/c9py00054b>.
- (146) Thu, A. F.; Gruber, A.; Klinger, D. Amphiphilic Nanogels: Fuzzy Spheres with a Pseudo-Periodic Internal Structure. *Langmuir* **2020**, *36*, 10979–10988.
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01812>.
- (147) Kockelmann, J.; Stickdorn, J.; Kasmi, S.; De Vrieze, J.; Pieszka, M.; Ng, D. Y. W.; David, S. A.; De Geest, B. G.; Nuhn, L. Control over Imidazoquinoline Immune Stimulation by PH-Degradable Poly(Norbornene) Nanogels. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (6), 2246–2257.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00205>.
- (148) Karg, M.; Pich, A.; Hellweg, T.; Hoare, T.; Lyon, L. A.; Crassous, J. J.; Suzuki, D.; Gumerov, R. A.; Schneider, S.; Potemkin, I. I.; Richtering, W. Nanogels and Microgels: From Model Colloids to Applications, Recent Developments, and Future Trends. *Langmuir* **2019**, *35* (19), 6231–6255.
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04304>.
- (149) Elshaarani, T.; Yu, H.; Wang, L.; Lin, L.; Wang, N.; ur Rahman Naveed, K.; Zhang, L.; Han, Y.; Fahad, S.; Ni, Z. Dextran-Crosslinked Glucose Responsive Nanogels with a Self-Regulated Insulin Release at Physiological Conditions. *Eur. Polym. J.* **2020**, *125* (January), 109505.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109505>.
- (150) Ohshio, M.; Ishihara, K.; Maruyama, A.; Shimada, N.; Yusa, S. I. Synthesis and Properties of Upper Critical Solution Temperature Responsive Nanogels. *Langmuir* **2019**, *35* (22), 7261–7267.
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b00849>.
- (151) Ashrafizadeh, M.; Tam, K. C.; Javadi, A.; Abdollahi, M.; Sadeghnejad, S.;

- Bahramian, A. Synthesis and Physicochemical Properties of Dual-Responsive Acrylic Acid/Butyl Acrylate Cross-Linked Nanogel Systems. *J. Colloid Interface Sci.* **2019**, *556*, 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.08.066>.
- (152) Chen, J.; Wu, M.; Veroniaina, H.; Mukhopadhyay, S.; Li, J.; Wu, Z.; Wu, Z.; Qi, X. Poly(N -Isopropylacrylamide) Derived Nanogels Demonstrated Thermosensitive Self-Assembly and GSH-Triggered Drug Release for Efficient Tumor Therapy. *Polym. Chem.* **2019**, *10* (29), 4031–4041. <https://doi.org/10.1039/c9py00537d>.
- (153) Hajebi, S.; Abdollahi, A.; Roghani-Mamaqani, H.; Salami-Kalajahi, M. Hybrid and Hollow Poly(N,N -Dimethylaminoethyl Methacrylate) Nanogels as Stimuli-Responsive Carriers for Controlled Release of Doxorubicin. *Polymer (Guildf)*. **2019**, *180* (August), 121716. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2019.121716>.
- (154) Liu, J.; Uhlir, C.; Shah, P. K.; Sun, F.; Stansbury, J. W. Controlled Nanogel and MacroGel Structures from Self-Assembly of a Stimuli-Responsive Amphiphilic Block Copolymer. *RSC Adv.* **2016**, *6* (69), 64791–64798. <https://doi.org/10.1039/c6ra03933b>.
- (155) Carr, A. C.; Piunova, V. A.; Maarof, H.; Rice, J. E.; Swope, W. C. Influence of Solvent on the Drug-Loading Process of Amphiphilic Nanogel Star Polymers. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (21), 5356–5367. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b10539>.
- (156) Gruber, A.; Işik, D.; Fontanezi, B. B.; Böttcher, C.; Schäfer-Korting, M.; Klinger, D. A Versatile Synthetic Platform for Amphiphilic Nanogels with Tunable Hydrophobicity. *Polym. Chem.* **2018**, *9* (47), 5572–5584. <https://doi.org/10.1039/c8py01123k>.
- (157) Kolouchova, K.; Sedlacek, O.; Jirak, D.; Babuka, D.; Blahut, J.; Kotek, J.; Vit, M.;

- Trousil, J.; Konefal, R.; Janouskova, O.; Podhorska, B.; Slouf, M.; Hruby, M. Self-Assembled Thermoresponsive Polymeric Nanogels for ^{19}F MR Imaging. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (8), 3515–3524. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00812>.
- (158) Yin, Y.; Hu, B.; Yuan, X.; Cai, L.; Gao, H.; Yang, Q. Nanogel: A Versatile Nano-Delivery System for Biomedical Applications. *Pharmaceutics* **2020**, *12* (3), 290. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030290>.
- (159) Horvat, S.; Yu, Y.; Bøjte, S.; Teßmer, I.; Lowman, D. W.; Ma, Z.; Williams, D. L.; Beilhack, A.; Albrecht, K.; Groll, J. Engineering Nanogels for Drug Delivery to Pathogenic Fungi *Aspergillus Fumigatus* by Tuning Polymer Amphiphilicity. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (8), 3112–3121. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00489>.
- (160) Raemdonck, K.; Demeester, J.; De Smedt, S. Advanced Nanogel Engineering for Drug Delivery. *Soft Matter* **2009**, *5* (4), 707–715. <https://doi.org/10.1039/b811923f>.
- (161) Cuggino, J. C.; Gatti, G.; Picchio, M. L.; Maccioni, M.; Gugliotta, L. M.; Alvarez Igarzabal, C. I. Dually Responsive Nanogels as Smart Carriers for Improving the Therapeutic Index of Doxorubicin for Breast Cancer. *Eur. Polym. J.* **2019**, *116* (January), 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.04.031>.
- (162) Tahara, Y.; Akiyoshi, K. Current Advances in Self-Assembled Nanogel Delivery Systems for Immunotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2015**, *95*, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.10.004>.
- (163) Aseyev, V.; Hietala, S.; Laukkanen, A.; Nuopponen, M.; Confortini, O.; Du Prez, F. E.; Tenhu, H. Mesoglobules of Thermoresponsive Polymers in Dilute Aqueous Solutions above the LCST. *Polymer (Guildf)*. **2005**, *46* (18), 7118–7131.

<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.05.097>.

- (164) Maresov, E. A.; Semenov, A. N. Mesoglobule Morphologies of Amphiphilic Polymers. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9439–9457. <https://doi.org/10.1021/ma801260g>.
- (165) Wu, C.; Li, W.; Zhu, X. X. Viscoelastic Effect on the Formation of Mesoglobular Phase in Dilute Solutions. *Macromolecules* **2004**, *37* (13), 4989–4992. <https://doi.org/10.1021/ma049556n>.
- (166) Kujawa, P.; Aseyev, V.; Tenhu, H.; Winnik, F. M. Temperature-Sensitive Properties of Poly(N-Isopropylacrylamide) Mesoglobules Formed in Dilute Aqueous Solutions Heated above Their Demixing Point. *Macromolecules* **2006**, *39* (22), 7686–7693. <https://doi.org/10.1021/ma061604b>.
- (167) Filippov, S. K.; Bogomolova, A.; Kaberov, L.; Velychkivska, N.; Starovoytova, L.; Cernochova, Z.; Rogers, S. E.; Lau, W. M.; Khutoryanskiy, V. V.; Cook, M. T. Internal Nanoparticle Structure of Temperature-Responsive Self-Assembled PNIPAM-b-PEG-b-PNIPAM Triblock Copolymers in Aqueous Solutions: NMR, SANS, and Light Scattering Studies. *Langmuir* **2016**, *32* (21), 5314–5323. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b00284>.
- (168) Wu, D.; Liu, K.; Ren, L.; Zhu, L.; Yan, J.; Li, W.; Zhang, X.; Zhang, A. Photocycloaddition-Mediated Intra- And Intermolecular Cross-Linking of Thermoresponsive Dendronized Polymethacrylates. *Macromolecules* **2020**, *53* (24), 10866–10873. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02298>.
- (169) Dworak, A.; Lipowska, D.; Szweda, D.; Suwinski, J.; Trzebicka, B.; Szweda, R. Degradable Polymeric Nanoparticles by Aggregation of Thermoresponsive Polymers and “Click” Chemistry. *Nanoscale* **2015**, *7*, 16823–16833. <https://doi.org/10.1039/c5nr04448k>.

- (170) Wu, D.; Wu, J.; Tao, P.; Yao, Y.; Wang, J.; Liu, D.; Chen, F.; Xu, B.; Li, W.; Zhang, A. Thermoresponsive Cationic Dendronized Copolymers and Their Corresponding Nanogels as Smart Gene Carriers. *Polym. Chem.* **2020**, *11* (25), 4105–4114. <https://doi.org/10.1039/d0py00631a>.
- (171) Simpson, M. J.; Corbett, B.; Arezina, A.; Hoare, T. Narrowly Dispersed, Degradable, and Scalable Poly(Oligoethylene Glycol Methacrylate)-Based Nanogels via Thermal Self-Assembly. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57* (22), 7495–7506. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b00793>.
- (172) Santra, S.; Sk, M. A.; Mondal, A.; Molla, M. R. Self-Immolative Polyurethane-Based Nanoassemblies: Surface Charge Modulation at Tumor-Relevant PH and Redox-Responsive Guest Release. *Langmuir* **2020**, *36*, 8282–8289. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01474>.
- (173) Poche, D. S.; Russo, P. S.; Fong, B.; Temyanko, E.; Ricks, H. Teaching Light Scattering to Exemplify and Reinforce Basic Principles. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76* (11), 1534–1538. <https://doi.org/10.1021/ed076p1534>.
- (174) Chu, B. *Laser Light Scattering, Basic Principles and Practice*; Academic Press, Inc.: New York, 1991.
- (175) Demirel, E.; Durmaz, H.; Hizal, G.; Tunca, U. A Route Toward Multifunctional Polyurethanes Using Triple Click Reactions. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2016**, *54*, 480–486. <https://doi.org/10.1002/pola.27796>.
- (176) Dworak, A.; Petrov, P.; Dimitrov, I.; Rangelov, S.; Tsvetanov, C. B. Polymeric Nanoparticle Engineering: From Temperature-Responsive Polymer Mesoglobules to Gene Delivery Systems. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 4377–4395. <https://doi.org/10.1021/bm501194g>.
- (177) Pires-oliveira, R.; Tang, J.; Percebom, A. M.; Petzhold, C. L.; Tam, K. C. E Ff

- Ect of Molecular Architecture and Composition on the Aggregation Pathways of POEGMA Random Copolymers in Water. *Langmuir* **2020**. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02538>.
- (178) Behl, A.; Parmar, V. S.; Malhotra, S.; Chhillar, A. K. Biodegradable Diblock Copolymeric PEG-PCL Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Applications as Anticancer Drug Delivery Agents. *Polymer (Guildf)*. **2020**, 207 (August), 122901. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.122901>.
- (179) Sadeghi, M. S.; Moghbeli, M. R.; Goddard, W. A. A Coarse-Grain Force Field Based on Quantum Mechanics (CGq FF) for Molecular Dynamics Simulation of Poly(Ethylene Glycol)-: Block -Poly(ϵ -Caprolactone) (PEG- b -PCL) Micelles. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, 22 (41), 24028–24040. <https://doi.org/10.1039/d0cp04364h>.
- (180) Nardelli, F.; Borsacchi, S.; Calucci, L.; Carignani, E.; Martini, F.; Geppi, M. Anisotropy and NMR Spectroscopy. *Rend. Lincei Sci. Fis. e Nat.* **2020**, 31, 999–1010. <https://doi.org/10.1007/s12210-020-00945-3>.
- (181) Li, T.; Tang, H.; Wu, P. Remarkable Distinctions in the Heat-Induced Phase Transition Processes of Two Poly(2-Isopropyl-2-Oxazoline)-Based Mixed Aqueous Solutions. *Soft Matter* **2015**, 11 (15), 3046–3055. <https://doi.org/10.1039/c5sm00186b>.
- (182) Magnusson, J. P.; Khan, A.; Pasparakis, G.; Saeed, A. O.; Wang, W.; Alexander, C. Ion-Sensitive “Isothermal” Responsive Polymers Prepared in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (33), 10852–10853. <https://doi.org/10.1021/ja802609r>.
- (183) Kang, J.; Beers, K. J. Effect of Temperature and Water on Microphase Separation of PCL-PEO-PCL Triblock Copolymers. *Polym. Bull.* **2009**, 63 (5), 723–734. <https://doi.org/10.1007/s00289-009-0169-1>.

- (184) Adamska, K.; Voelkel, A.; Berlińska, A. The Solubility Parameter for Biomedical Polymers—Application of Inverse Gas Chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, *127*, 202–206. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.04.014>.
- (185) Junk, M. J. N.; Li, W.; Schl, A. D.; Wegner, G.; Spiess, H. W.; Zhang, A. Formation of a Mesoscopic Skin Barrier in Mesoglobules of Thermoresponsive Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10832–10838. <https://doi.org/10.1021/ja201217d>.
- (186) Burchard, W. Solubility and Solution Structure of Cellulose Derivatives. *Cellulose* **2003**, *10*, 213–225.
- (187) Qiao, Z. Y.; Zhang, R.; Du, F. S.; Liang, D. H.; Li, Z. C. Multi-Responsive Nanogels Containing Motifs of Ortho Ester, Oligo(Ethylene Glycol) and Disulfide Linkage as Carriers of Hydrophobic Anti-Cancer Drugs. *J. Control. Release* **2011**, *152* (1), 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.02.029>.
- (188) Kislyak, A.; Kodura, D.; Frisch, H.; Feist, F.; Steenberge, P. H. M. Van; Barner-kowollik, C.; Dagmar, R. D. A Holistic Approach for Anthracene Photochemistry Kinetics. *Chem. Eng. J.* **2020**, *402* (May), 126259. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126259>.

9. APÊNDICE

9.1. Seção 1 – Caracterização estrutural por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

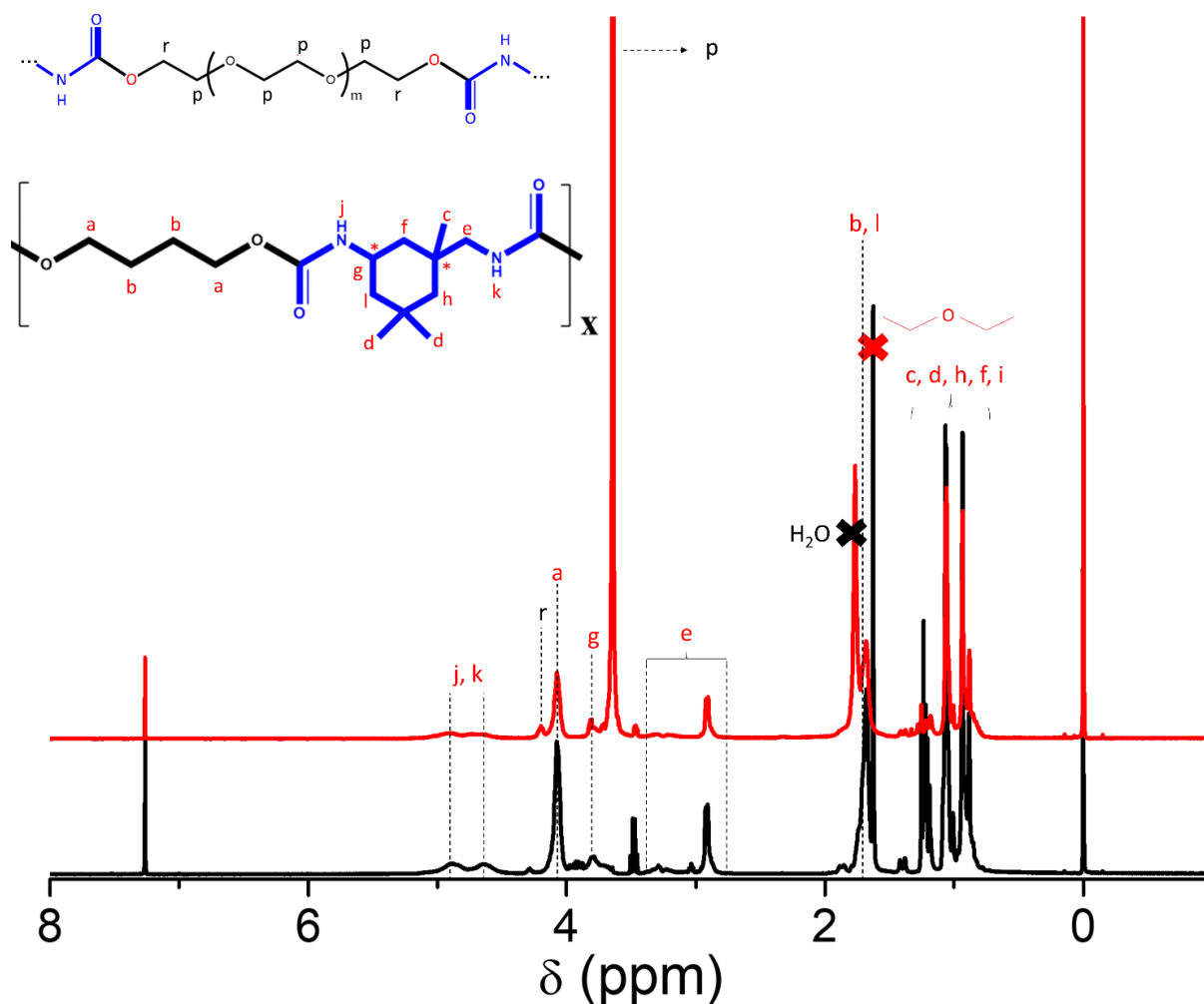


Figura A1 – Estrutura química e espectro de RMN de ^1H contendo as atribuições de sinais da PU_{telequímica} do copolímero PEG-b-PU_{telequímica}.

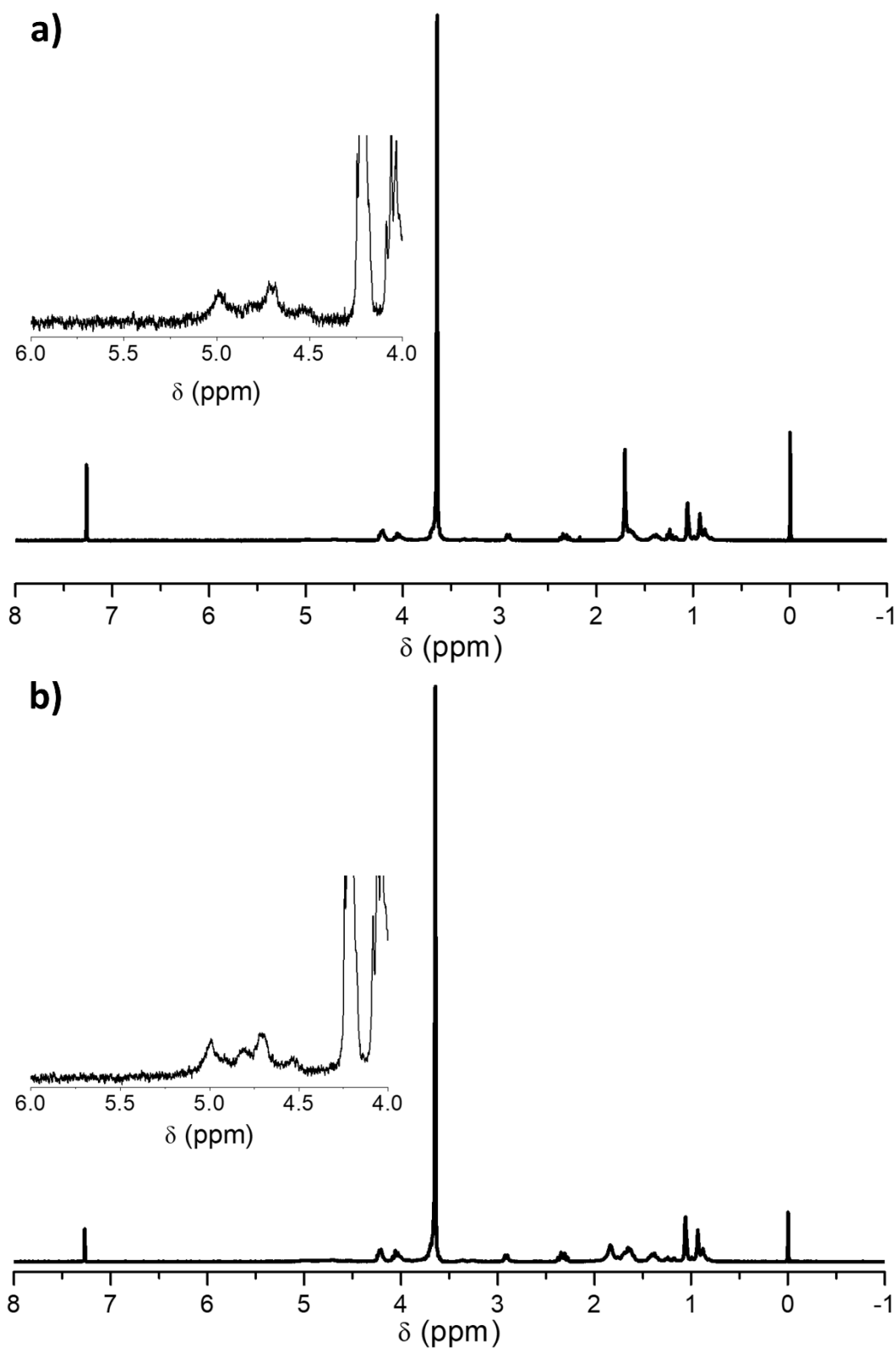


Figura A2 – Espectros de RMN de ^1H da **a)** PU_{ramificada59} e **c)** PU_{ramificada55} em CDCl_3 .

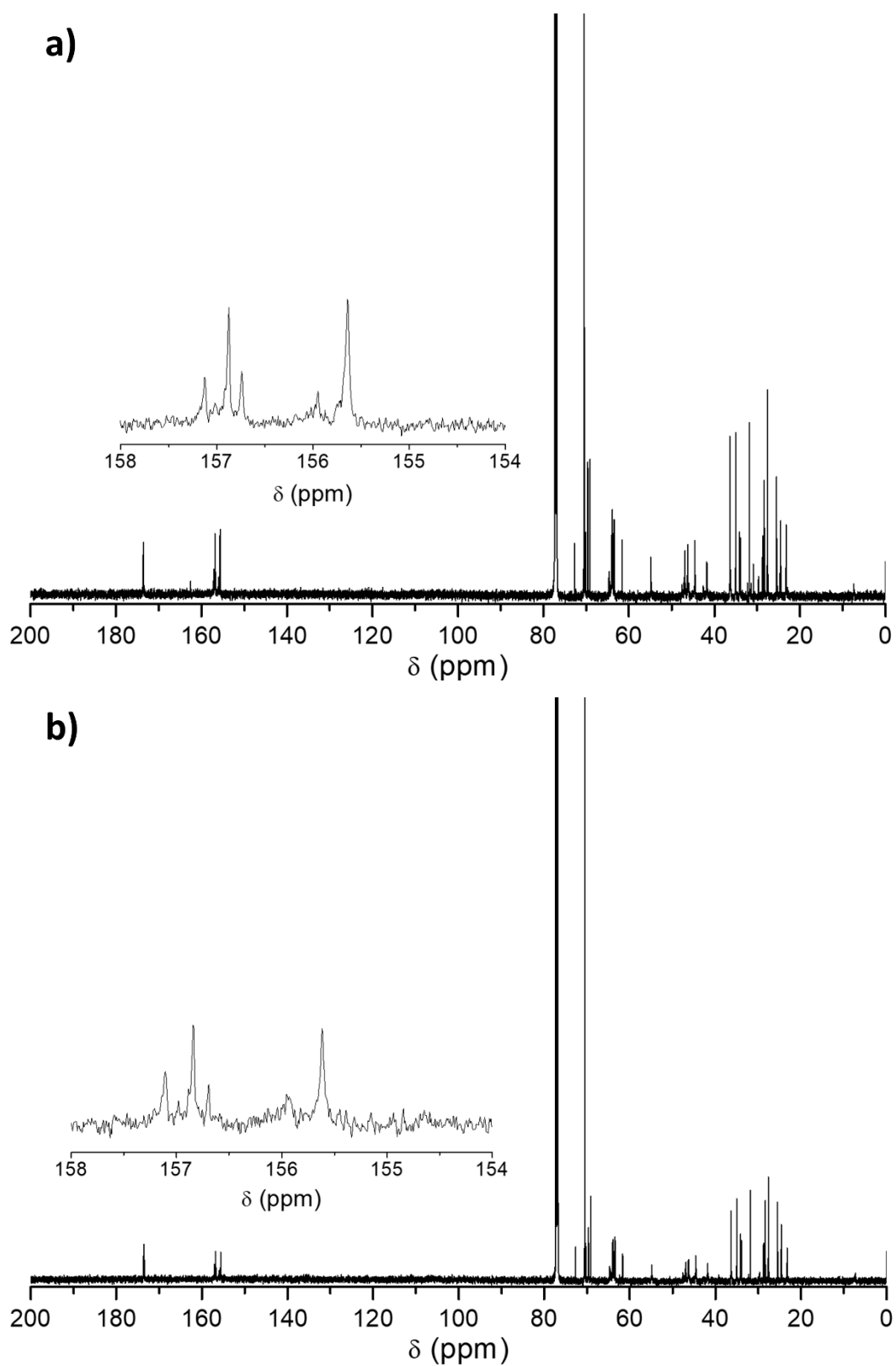


Figura A3 – Espectros de RMN de ^{13}C da **a)** PU_{ramificada59} e **c)** PU_{ramificada55} em CDCl_3 .

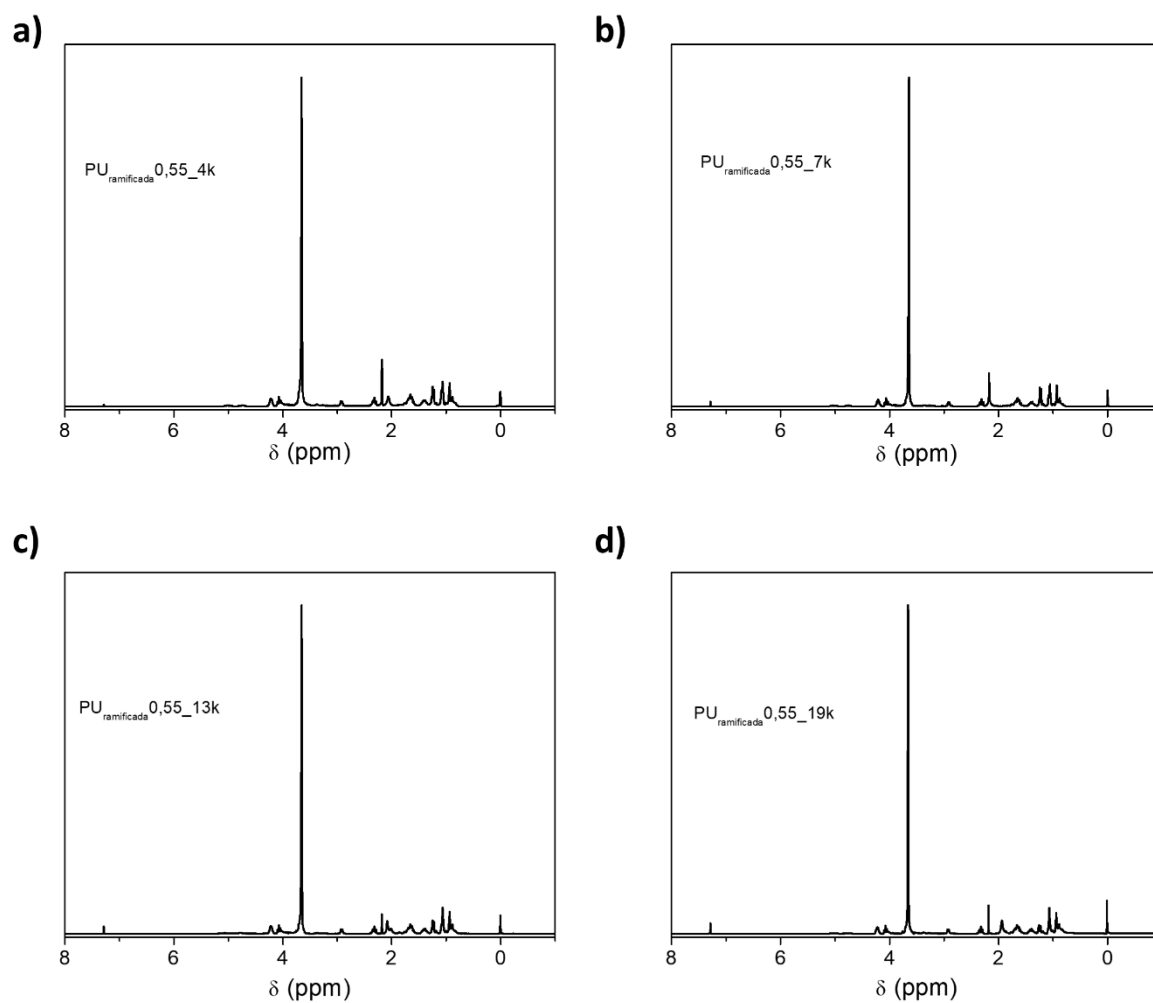


Figura A4 – Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 das $\text{PU}_{\text{ramificada}}$ s purificadas, da série $\text{PU}_{\text{ramificada}0,55_M_w}$.

9.2. Seção 2 – Caracterização dos precursores das poliuretananas ramificadas.

A massa molar média numérica absoluta (M_n) do PEG e do PCL-triol foi determinada por ^1H RMN dos polímeros acetilados com anidrido trifluoracético, **Figura A5**, conforme descrito por Kricheldorf e Meier-Haack.¹³⁶

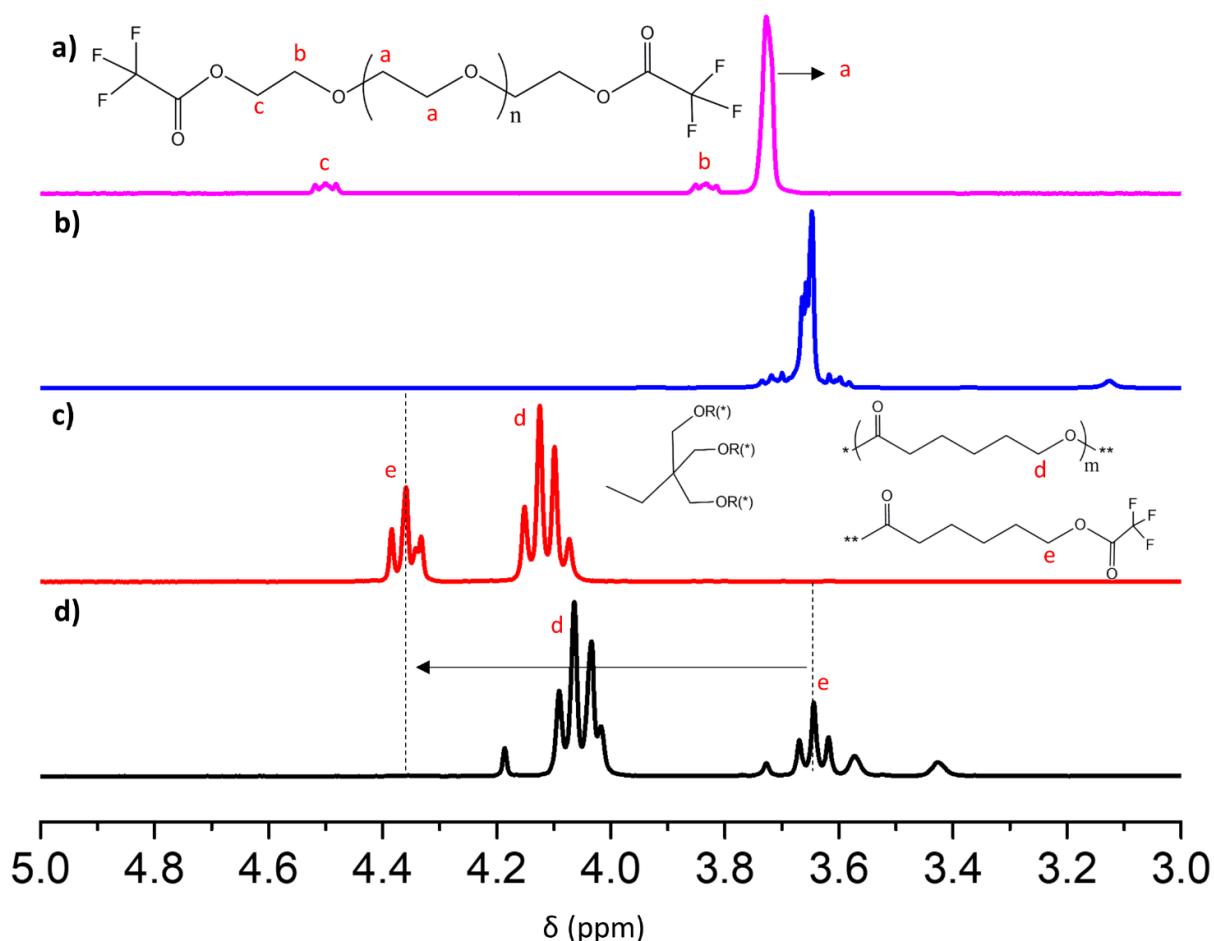


Figura A5 – Espectro de RMN de ^1H do PEG **a)** após acetilação, **b)** antes da acetilação, **c)** PCL-triol após acetilação e **d)** PCL-triol antes da acetilação com anidrido trifluoracético.

Sendo assim, têm-se que:

$$M_{n,\text{PEG}} = \frac{44 \times \frac{A_{\text{H}_a}}{4} + (2 \times 45)}{\frac{A_{\text{H}_c}}{4}} \quad (\text{A1a})$$

$$M_{n,\text{PCL}} = \frac{(114 \times \frac{A_{\text{H}_d}}{2}) + (2 \times 115)}{\frac{A_{\text{H}_e}}{6}} \quad (\text{A1b})$$

em que A_{H_a} e A_{H_c} são as áreas dos sinais de RMN de ^1H atribuídos aos hidrogênios H_a e H_c das unidades monoméricas e terminações de cadeia do PEG (**Figura A5a-b**), respectivamente, enquanto A_{H_d} e A_{H_e} são as áreas dos sinais atribuídos aos hidrogênios H_d e H_e das unidades monoméricas e terminações de cadeia do PCL-triol (**Figura A5c-d**). As massas molares da unidade monomérica de PEG ($M_{u, \text{PEG}}$) e do monômero na terminação de cadeia são 44 e 45 g mol⁻¹, respectivamente, enquanto para o PCL-triol os valores são 114 e 115 g mol⁻¹, respectivamente.

9.3. Seção 3 – Cinéticas de polimerização.

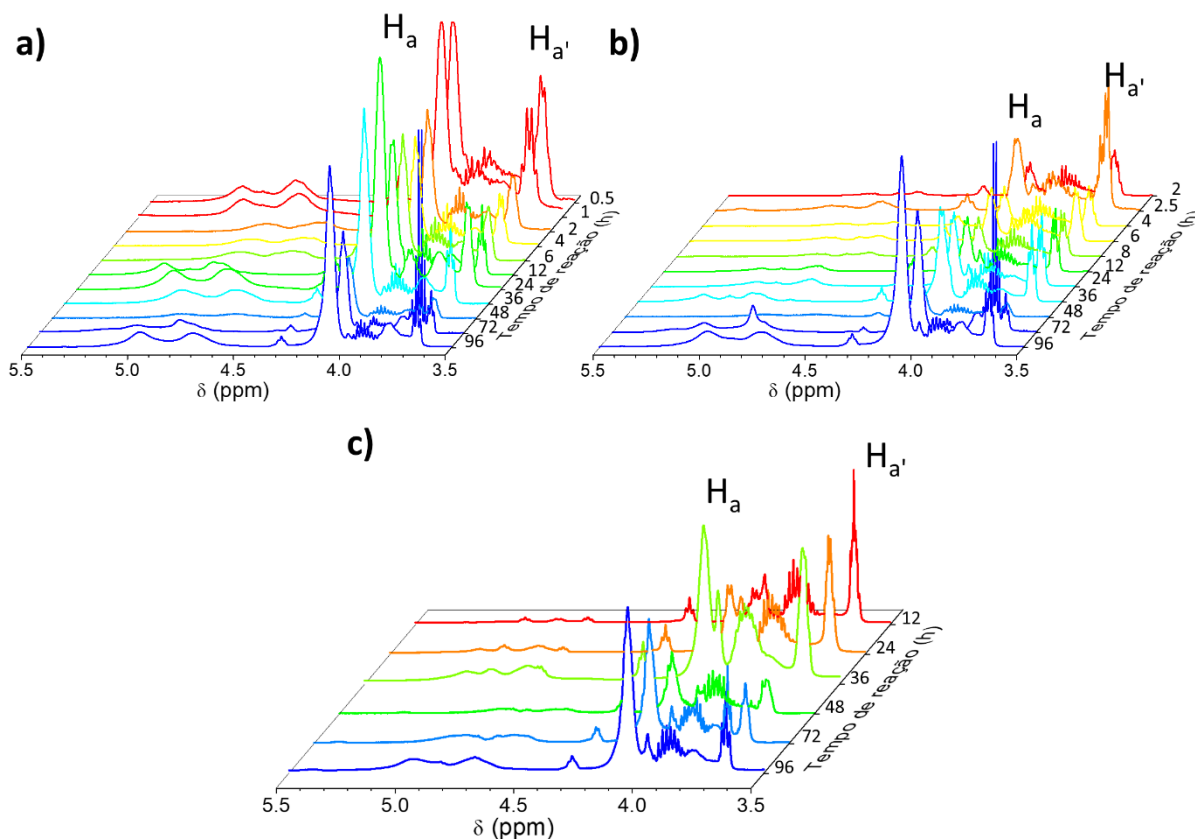


Figura A6 – Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 de alíquotas do meio reacional acetiladas das polimerizações entre BD e IPDI utilizando DIPA como desativador reversível a $n_{\text{DIPA}}/n_{\text{NCO}}$ de **a)** 0,25, **b)** 0,5, e **c)** 1, retiradas em diferentes tempos de reação. A intensidade dos espectros foi normalizada de 0 a 1.

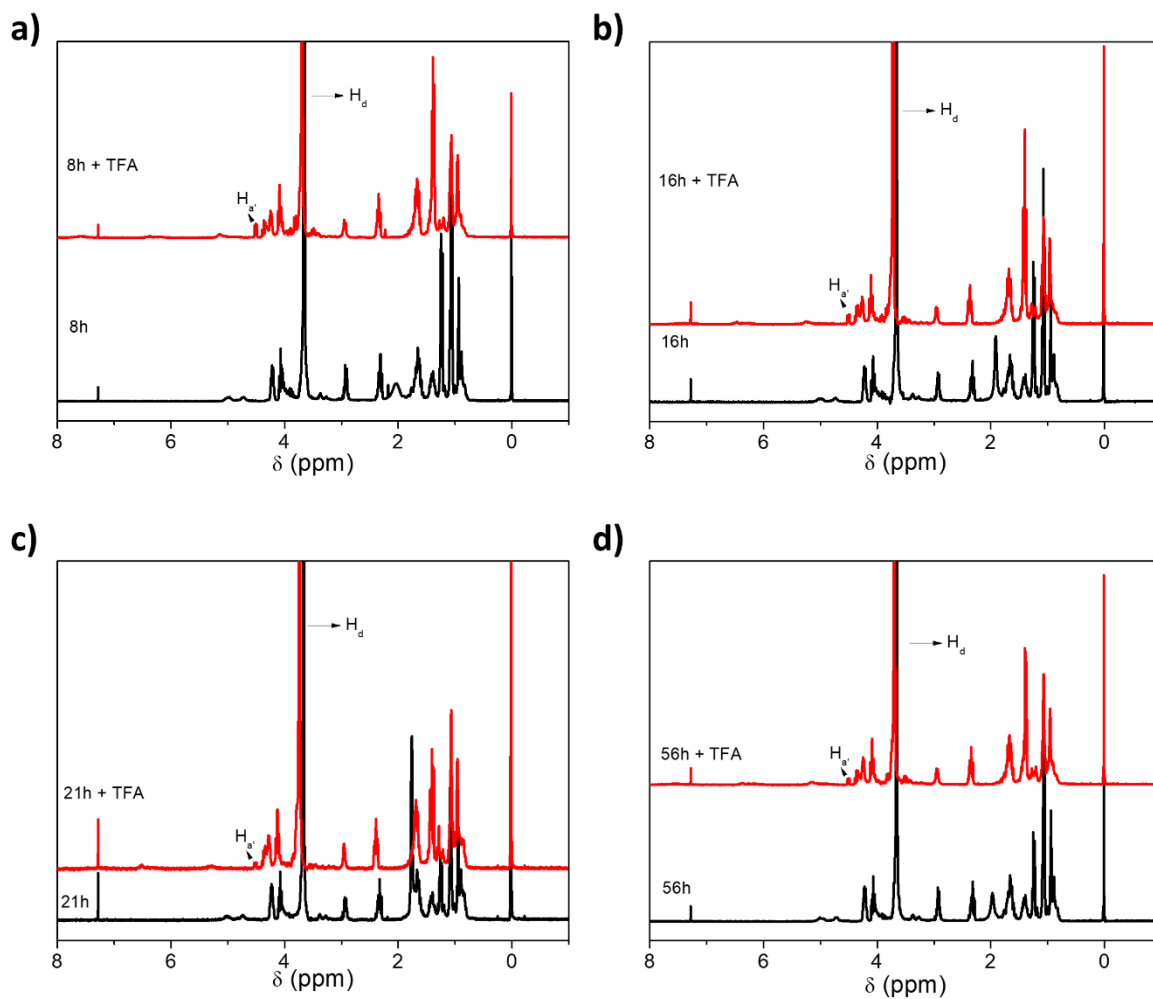


Figura A7 – Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 de alíquotas do meio reacional acetiladas da série $\text{PU}_{\text{ramificada}0,55_M_w}$ retiradas em diferentes tempos de reação de **a)** 8 h, **b)** 16 h, **c)** 21 h e **d)** 56 h. Os espectros estão normalizados pela intensidade do sinal relativo ao hidrogênio H_d .

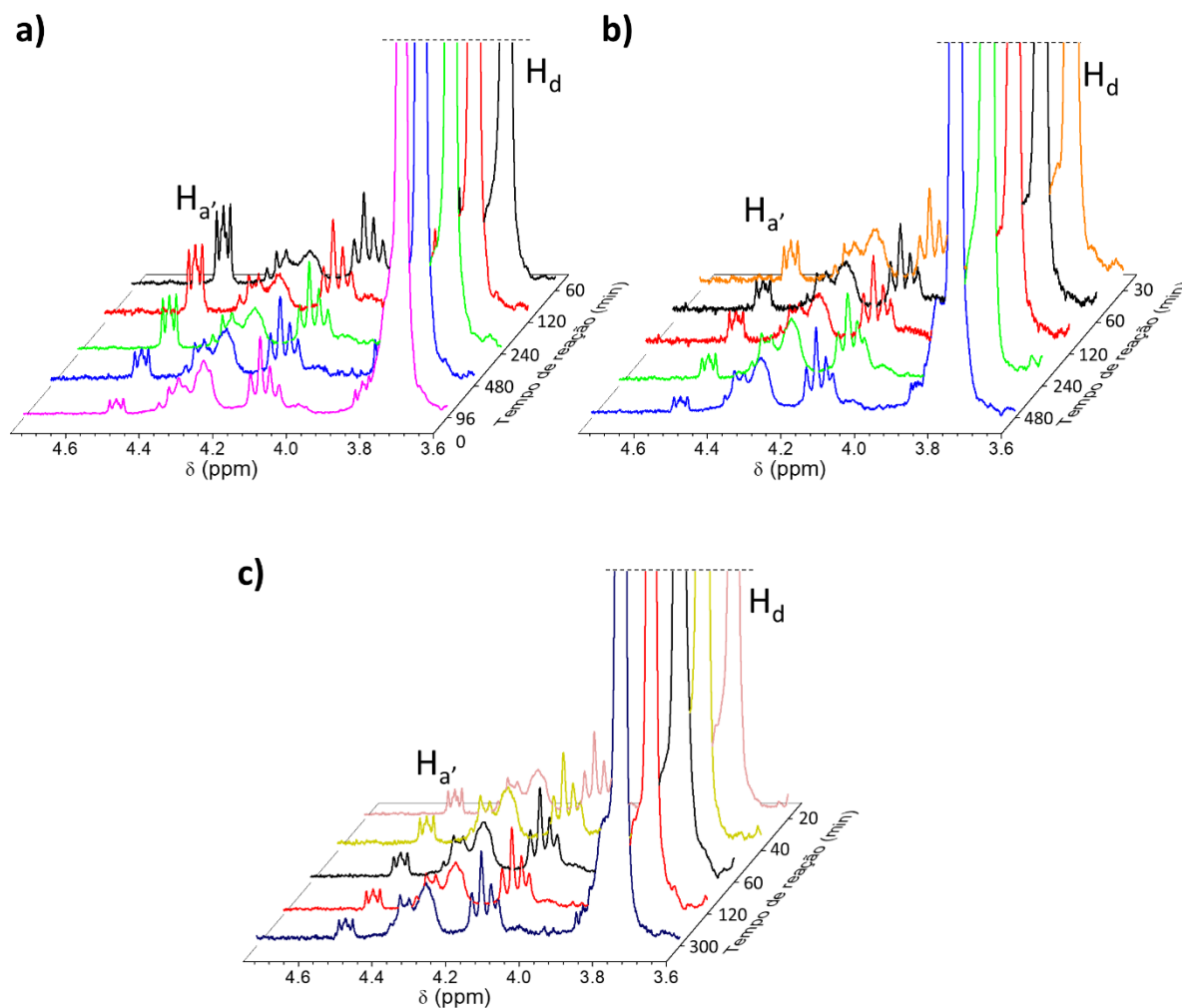


Figura A8 – Espectros de ^1H RMN em CDCl_3 de alíquotas do meio reacional acetiladas das **a)** $\text{PU}_{\text{ramificada}0,59_1}$, **b)** $\text{PU}_{\text{ramificada}0,59_0,25}$, e **c)** $\text{PU}_{\text{ramificada}0,59_0,125}$, retiradas em diferentes tempos de reação. Os espectros estão normalizados pela intensidade do sinal relativo ao hidrogênio H_d .

9.4. Seção 4 – Cromatogramas de GPC.

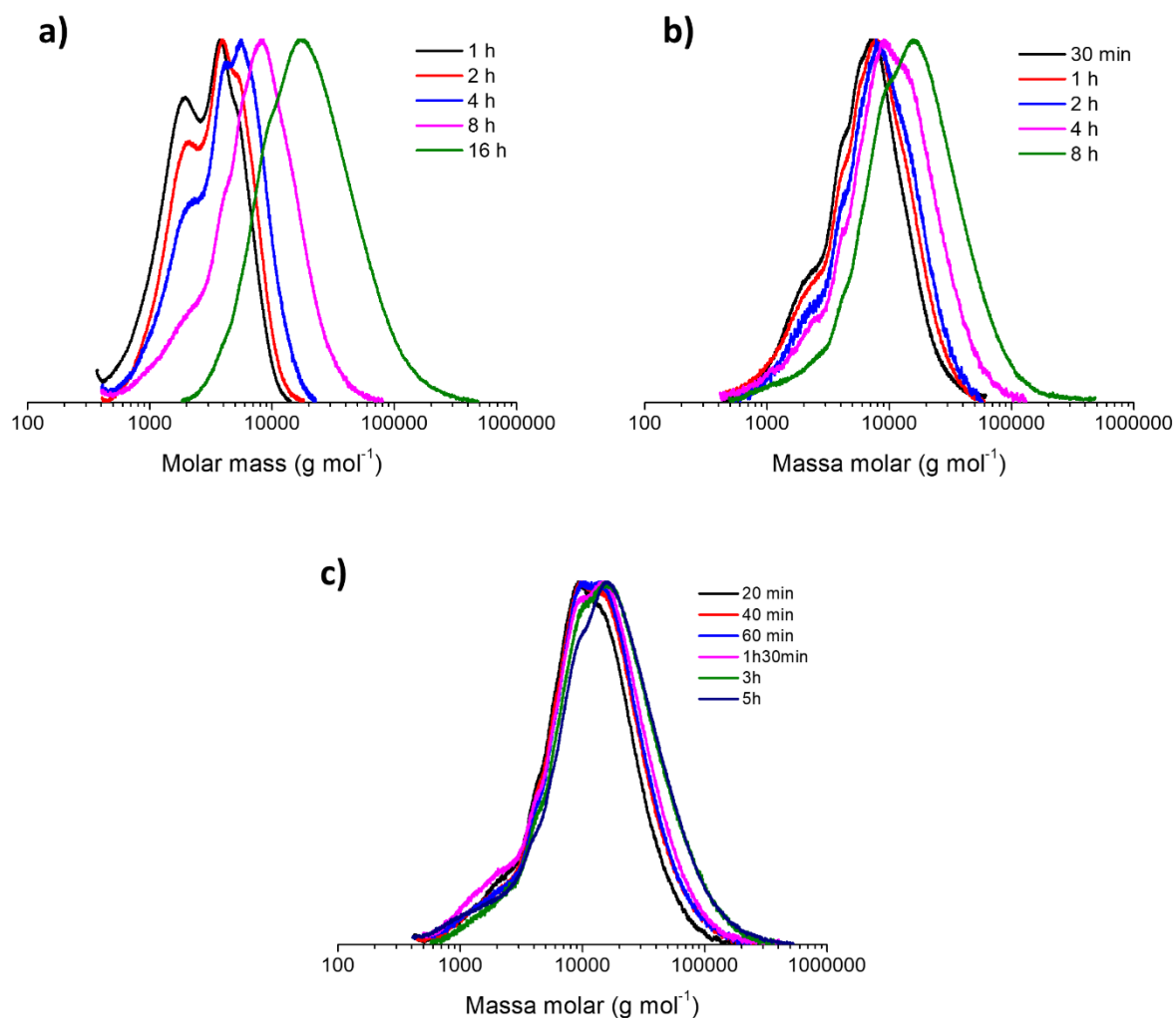


Figura A9 – Cromatogramas de GPC para alíquotas do meio reacional das **a)** PU_{ramificada0,59_1}, **b)** PU_{ramificada0,59_0,25} e **c)** PU_{ramificada0,59_0,125} retiradas em diferentes tempos de reação.

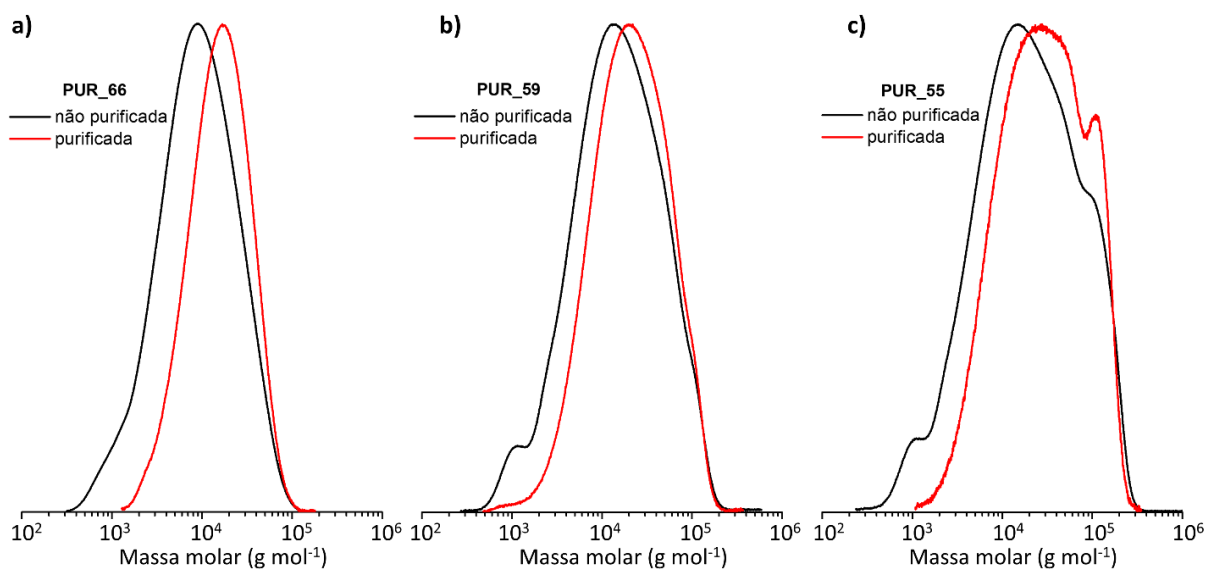


Figura A10 – Distribuições de massa molar obtidas por GPC para **a)** PU_{ramificada66}, **b)** PU_{ramificada59} e **c)** PU_{ramificada55} antes e após purificação por extração em água.

9.5. Seção 5 – Caracterização dos nanogéis – resultados complementares.

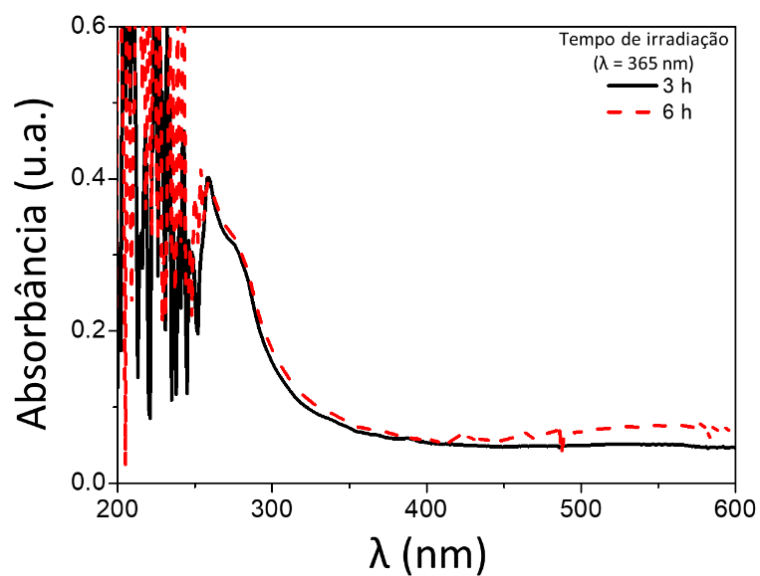


Figura A11 – Espectro de absorção na região do UV-Vis de alíquotas da dispersão ND_{0,035_40} retiradas após 3 h e 6 h de irradiação a $\lambda = 365$ nm, liofilizadas e redispersas em DMSO.

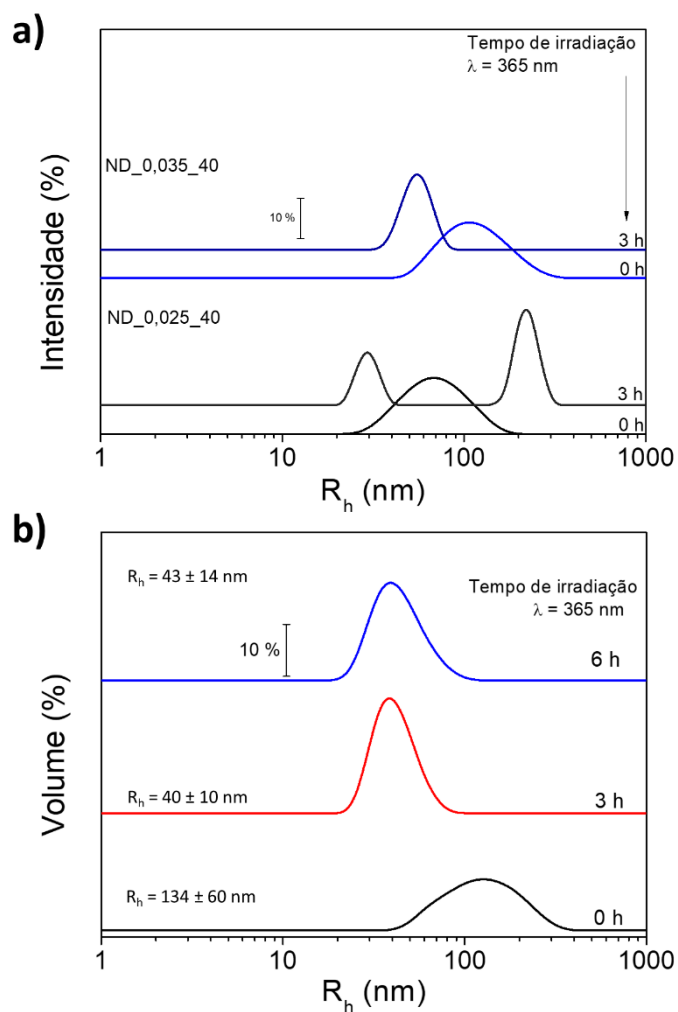


Figura A12 – a) Distribuição de R_h em termos de intensidade para ND_0,025_40 (—) e ND_0,035_40 (—) antes da filtração antes e após irradiação a $\lambda = 365$ nm por 3h, e **b)** distribuição de R_h em termos de volume para ND_0,035_40 após filtração, após 3 h e 6 h de irradiação at $\lambda = 365$ nm, e antes de filtrar antes da irradiação.

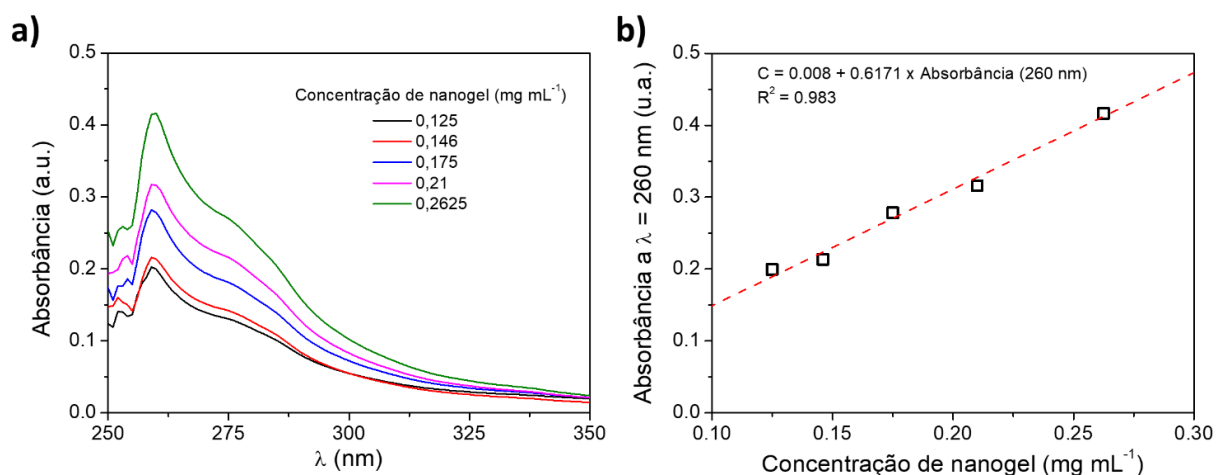


Figura A13 – a) Espectro de absorção na região do UV para dispersão de nanogel em DMSO a diferentes concentrações e **b)** absorbância a 260 nm em função da concentração de nanogel em DMSO.

Table A1 – Concentração inicial de PU_{ramificada}AM usada no prepare dos nanogéis (C_i) e concentração das dispersões de nanogel após filtração para remoção dos agregados de maior tamanho (C_F) para as diferentes dispersões de nanogéis.

	ND_0,025_25	ND_0,025_40	ND_0,035_40
C_i (mg mL ⁻¹)	0,25	0,25	0,35
C_F (mg mL ⁻¹)	0,2	0,25	0,28