UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ INSTITUTO DE MACROMOLÉCULAS PROFESSORA ELOISA MANO – IMA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE POLÍMEROS

JOANA DE SOUZA VON DER WEID

OBTENÇÃO DE COPOLÍMEROS PLA-PEG FLUORESCENTES A PARTIR DA REAÇÃO DE UGI

Rio de Janeiro 2018

JOANA DE SOUZA VON DER WEID

OBTENÇÃO DE COPOLÍMEROS PLA-PEG FLUORESCENTES A PARTIR DA REAÇÃO DE UGI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologia de Polímeros.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Lopes Dias

Rio de Janeiro 2018

CIP - Catalogação na Publicação



Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JOANA DE SOUZA VON DER WEID

OBTENÇÃO DE COPOLÍMEROS PLA-PEG FLUORESCENTES A PARTIR DA REAÇÃO DE UGI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologia de Polímeros.

Aprovado em: 20/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Orjentador Prof. Dr. Marcos Lopes Dias Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ

Prof^a. Dra Rossana Mara da Silva Moreira Thiré Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia – COPPE/UFRJ

Prof. Dr. Diego de Holanda Saboya Souza Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ

Prof. Dr. Emerson Oliveira da Silva Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA/UFRJ

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Marcos Lopes, pela orientação, ensinamentos, dedicação e paciência no decorrer desse trabalho.

À minha família pelo apoio, compreensão, e por todo o carinho durante essa jornada.

Aos amigos do IMA, que me acompanharam durante todo o trajeto, estudando, ajudando e fazendo esse período ser muito mais produtivo e prazeroso.

Aos companheiros de laboratório, que me ajudaram em cada experimento e compartilharam seus conhecimentos engrandecendo essa pesquisa.

Aos meus amigos da vida, pela torcida e pelo apoio sempre.

Aos funcionários do IMA, pela colaboração para que essa dissertação fosse possível.

Aos professores do IMA, pelos importantes ensinamentos passados durante todo o percurso do mestrado, contribuindo muito para meu desenvolvimento.

RESUMO

A conjugação do PEG com polímeros biodegradáveis, como o PLA, tem sido bastante utilizada na área de sistemas de entrega de fármacos. Uma das possíveis formas de promover a conjugação desses polímeros é por meio da reação multicomponente de Ugi, que consiste na condensação entre um aldeído, uma amina primária, um ácido carboxílico e isocianeto. Esse trabalho tem o objetivo de obter copolímeros PLA-b-PEG com polímeros de diferentes massas molares, que tem capacidade de formar microesferas que podem ser utilizadas para encapsulamento de fármacos. Para isso, inicialmente foi feita a funcionalização do PLA com grupamento aldeído a partir da polimerização por abertura de anel utilizando diferentes razões de octanoato de estanho e salicilaldeído, obtendo polímeros de diferentes massas molares. Foi feita também a modificação do PEG comercial de duas massas molares diferentes, para incorporação do grupo funcional ácido carboxílico, utilizando anidrido succínico. Com os polímeros funcionalizados, a fluoresceína-amina e isocianeto de terc-butila, foi feita a reação de Ugi, obtendo os copolímeros PLAb-PEG fluorescentes. Pelas caracterizações realizadas foi possível verificar que os polímeros foram devidamente funcionalizados com os grupos desejados e os copolímeros foram obtidos com sucesso pela reação de Ugi, com diferentes características e tamanhos de cadeia. Pela análise de microscopia eletrônica de varredura foi possível confirmar a obtenção das microesferas de PLA-b-PEG.

Palavras-chave: poli(glicol etilênico), poli(ácido lático), funcionalização, reação de Ugi.

ABSTRACT

Conjugation of PEG with biodegradable polymers, such as PLA, has been widely used drug delivery systems. One of the possible ways to promote the conjugation of these polymers is through the Ugi multicomponent reaction, which consists in the condensation of an aldehyde, a primary amine, a carboxylic acid and isocyanides. This work has the objective of obtaining PLAb-PEG copolymers with polymers of different molecular weights, which has the capacity to form microspheres that can be used for drug encapsulation. First, PLA was functionalized with aldehyde group from the ring-opening polymerization using different ratios of tin octanoate and salicylaldehyde, obtaining polymers of different molecular weights. Commercial PEG of two different molecular weights was also modified for incorporation of carboxylic acid functional groups using succinic anhydride. The Ugi reaction was carried out with the functionalized polymers, fluorescein-amine and tert-butyl isocyanide, obtaining fluorescent PLA-b-PEG copolymers. The characterization performed verified that the polymers were properly functionalized with the desired groups and the copolymers with different characteristics and chain sizes were successfully obtained by the Ugi reaction. By scanning electron microscopy analyses it was possible to confirm that PLA-PEG microspheres were effectively obtained.

Keywords: polyethylene glycol, poly(lactic acid), functionalization, Ugi reaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Esquema geral da reação de Ugi18	3
Figura 2 Mecanismo da reação de Ugi19	9
Figura 3 Síntese de copolímeros pela reação de Ugi. a) copolímero em bloco	
mid-fluorescente; b) copolímero em bloco mid-reativo e posterior modificação	
por reação click; c) copolímero estrela miktoarm pela combinação de	
conjugação por Ugi e polimerização RAFT 21	1
Figura 4 Modificação da superfície de CNT pela reação de Ugi, empilhamento	
π-π e polimerização RAFT22	2
Figura 5 Polimerização direta25	5
Figura 6 Polimerização por abertura de anel25	5
Figura 7 Obtenção dos polímeros a) HEMA-PLA e b) Propargil-PLA 27	7
Figura 8 Esquema da graftização do MA no PLA por reação de radical livre 27	7
Figura 9 Poli(ácido láctico funcionalizado com 1,2;5,6-di-O-isopropilideno-α-D-	
glucofuranose e 1,2;3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranose	3
Figura 10 Formação de PLA com grupo terminal amida pela polimerização	
iniciada por amina primária	9
Figura 11 Esquema da síntese de PLA com um grupo carboxila terminal 29	9
Figura 12 Esquema da síntese de PLA com diversos grupos carboxila terminais	3
na cadeia)
Figura 13 Síntese de PLA com diferentes grupos terminais de cadeia 30)
Figura 14 Síntese de MPPEG 32	2
Figura 15 Síntese do PEG bisamina 32	2
Figura 16 Síntese de PEG bifuncional e posterior síntese de terpolímero	
miktoarm	3
Figura 17 Síntese de PEG com diferentes funcionalizações pela reação de	
Mitsunobu	4
Figura 18 Síntese de PEGs heterobifuncionais 34	4
Figura 19 Espectros de FTIR do catalisador, do co-catalisador e do sistema	
iniciador42	2
Figura 20 Proposta para a reação entre Sn(oct) ₂ e salicilaldeído com formação	
de alcoóxido43	3
Figura 21 Síntese do PLA-COH por polimerização por abertura de anel 44	4
Figura 22 Espectros de FTIR das amostras de PLA e PLA-COH 45	5
Figura 23 Espectro de H NMR da amostra de PLA 46	3
Figura 24 Espectros de H NMR das amostras de PLA e PLA-COH 46	3
Figura 25 Curvas de DSC (terceira corrida de aquecimento) das amostras de	
PLA e PLA-COH)
Figura 26 Curva de TG das amostras de PLA e PLA-COH com foco na região	
de 200 a 350 °C	2
Figura 27 Curva de DTG das amostras de PLA e PLA-COH com foco na região)
de 200 a 350°C	2

Figura 28 Reação de funcionalização do PEG com grupo ácido carboxílico 54 Figura 29 Espectros de FTIR das amostras de PEG e PEG-COOH	4 5 7 0
Figura 33 Curvas de DSC (terceira corrida de aquecimento) das amostras de PEG e PEG-COOH6 ²	1
Figura 34 Curva de TG das amostras de PEG e PEG funcionalizado com grupo ácido carboxílico63	, 3
Figura 35 Curva de DTG das amostras de PEG e PEG funcionalizado com grupo ácido carboxílico63	3
Figura 36 Síntese dos copolímeros em bloco PLA-b-PEG pela reação de Ugi 65 Figura 37 Espectros de FTIR dos copolímeros PLA-b-PEG	5
Figura 39 Espectros de FTIR dos polímeros PLA-COH e PEG-COOH e do	6
Figura 40 Espectros de UV-Vis dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes 70 Figura 41 Curvas de DSC (terceira corrida de aquecimento) das amostras de copolímero PLA-b-PEG fluorescentes	> 2 3
Figura 43 Curvas de DTG dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes	3
obtidos pela reação de Ugi	5 1 3 9
Figura 48 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 2 obtido pela reação de Ugi.))
Figura 49 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 3 obtido pela reação de Ugi9 ⁴ Figura 50 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 4 obtido pela reação de Ugi9 ⁴ Figura 51 Curvas de DSC do primeiro aquecimento das amostras de PLA e PLA-COH.	1 1 2
Figura 53 Curvas de DSC do segundo aquecimento das amostras de PLA e PLA-COH	2
Figura 52 Curvas de DSC do resfriamento das amostras de PLA e PLA-COH.	3
Figura 55 Curvas de DSC do primeiro aquecimento das amostras de PEG e PEG-COOH	3
Figura 57 Curvas de DSC do segundo aquecimento das amostras de PEG e PEG-COOH94	4

Figura 56 Curvas de DSC do resfriamento das amostras de PEG e PEG-	
СООН.	. 94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de MCR	16
Tabela 2 Métodos de obtenção do PLA	26
Tabela 3 Amostras de PLA funcionalizadas	36
Tabela 4 Amostras sintetizadas a partir da reação de Ugi	38
Tabela 5 Massas molares (em g/mol) e polidispersão das amostras de PLA e	;
PLA funcionalizado com grupo aldeído obtidos a partir da análise de GPC	47
Tabela 6 Absorvância (Abs) e concentração de salicilaldeído das amostras de	е
PLA e PLA-COH obtidas por espectroscopia UV-Vis	49
Tabela 7 Transições térmicas e grau de cristalinidade de PLA e PLA-COH ^a	50
Tabela 8 Temperaturas de início de perda de massa (T _{onset}) e de máxima	
velocidade de perda de massa (T _{máx}) das amostras de PLA e PLA-COH	53
Tabela 9 Designação das amostras de PEG deste trabalho	54
Tabela 10 Massas molares e polidispersão obtidas por GPC para amostras d	le
PEG	58
Tabela 11 Transições térmicas, entalpias e grau de cristalinidade das amostr	as
de PEG e PEG-COOH ^a	61
Tabela 12 Temperaturas de início de perda de massa (T _{onset}) e de máxima	
velocidade de perda de massa (T _{máx}) das amostras de PEG e PEG	
funcionalizado com ácido carboxílico	64
Tabela 13 Massas molares dos polímeros utilizados para síntese dos	
copolímeros em bloco sintetizados pela reação de Ugi	65
Tabela 14 Massas molares dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes obtida	as
por GPC	68
Tabela 15 Transições dos copolímeros obtidas pela análise de DSC	71
Tabela 16 Temperaturas de início de perda de massa (T _{onset}) e de máxima	
velocidade de perda de massa (T _{máx}) e resíduo a 700 dos copolímeros PLA-t)-
PEG fluorescentes	74
Tabela 17 Razão PLA/PEG nos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes	76
Tabela 18 Diâmetro médio de partículas dos copolímeros PLA-b-PEG obtidos	S
por DLS	77
Tabela 19 Diâmetro médio das partículas	78

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	15
2.1	GERAIS	15
2.2	ESPECÍFICOS	15
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1	REAÇÕES MULTICOMPONENTES	15
3.1.1	Reações Multicomponentes de Isocianetos	17
3.1.2	Reação de Ugi	18
3.2	FUNCIONALIZAÇÃO DO PLA	23
3.3	FUNCIONALIZAÇÃO DO PEG	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1	MATERIAIS	35
4.2	EQUIPAMENTOS	35
4.3	MÉTODOS	36
4.3.1	Funcionalização do PLA com grupos aldeído	36
4.3.2	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico	37
4.3.2 4.3.3	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi	37 37
4.3.2 4.3.3 4.3.4	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros	37 37 38
 4.3.2 4.3.3 4.3.4 4.3.4.1 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	37373839
 4.3.2 4.3.3 4.3.4 4.3.4.1 4.3.4.2 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	 37 37 38 39 39
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA)	 37 37 38 39 39 40
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.4 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC)	 37 37 38 39 39 40 40
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.4 4.3.4.5 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis)	 37 37 38 39 39 40 40 40 40
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.4 4.3.4.5 4.3.4.6 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR)	 37 37 38 39 40 40 40 40 41
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.4 4.3.4.5 4.3.4.6 4.3.4.7 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR) Preparo de micelas	 37 37 38 39 39 40 40 40 40 41 41
 4.3.2 4.3.4 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.5 4.3.4.6 4.3.4.7 4.3.4.8 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR) Preparo de micelas Preparo das microesferas fluorescentes	 37 37 38 39 40 40 40 41 41 41
 4.3.2 4.3.3 4.3.4 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.4 4.3.4.5 4.3.4.6 4.3.4.7 4.3.4.8 5 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR) Preparo de micelas Preparo das microesferas fluorescentes RESULTADOS E DISCUSSÃO	 37 37 38 39 39 40 40 40 41 41 41 41 41 41 41
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.3 4.3.4.5 4.3.4.6 4.3.4.7 4.3.4.8 5 5.1 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR) Preparo de micelas Preparo das microesferas fluorescentes RESULTADOS E DISCUSSÃO FUNCIONALIZAÇÃO DO PLA COM GRUPOS ALDEÍDO	 37 37 38 39 40 40 40 40 41 41 41 41 41 41 41 41
 4.3.2 4.3.4 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.4 4.3.4.5 4.3.4.6 4.3.4.7 4.3.4.8 5 5.1 5.1.1 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR) Preparo de micelas Preparo das microesferas fluorescentes RESULTADOS E DISCUSSÃO FUNCIONALIZAÇÃO DO PLA COM GRUPOS ALDEÍDO Sistema iniciador da polimerização	 37 37 38 39 40 40 40 41 42
 4.3.2 4.3.3 4.3.4.1 4.3.4.2 4.3.4.3 4.3.4.3 4.3.4.5 4.3.4.6 4.3.4.7 4.3.4.8 5 5.1 5.1.1 5.1.2 	Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico Síntese de copolímeros em bloco por Ugi Caracterização de polímeros e copolímeros Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Calorimetria diferencial de varredura (DSC) Análise Termogravimétrica (TGA) Cromatografia de permeação em gel (GPC) Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR) Preparo de micelas Preparo de micelas fluorescentes RESULTADOS E DISCUSSÃO FUNCIONALIZAÇÃO DO PLA COM GRUPOS ALDEÍDO Sistema iniciador da polimerização Polimerização de L-lactídeo	 37 37 38 39 40 40 40 40 41 41 41 41 41 41 41 42 43

5.1.2.2	Massa molar e polidispersão dos PLA funcionalizados 47		
5.1.2.3	Concentração de grupos aldeídos terminais em PLA 48		
5.1.2.4	Propriedades térmicas dos PLA funcionalizados		
5.1.2.5	Estabilidade térmica dos PLA funcionalizados51		
5.2	FUNCIONALIZAÇÃO DO PEG COM GRUPOS ÁCIDO CARBOXÍLICO 54		
5.2.1	Estrutura do PEG funcionalizado com ácido carboxílico 55		
5.2.2	Massa molar de PEG 58		
5.2.3	Confirmação da funcionalização com ácido carboxílico 59		
5.2.4	Propriedades térmicas de PEG funcionalizado 60		
5.2.5	Estabilidade de PEG funcionalizado com grupos ácido 62		
5.3	COPOLÍMEROS PEG-B-PLA FLUORESCENTES		
5.3.1	Estrutura dos copolímeros em bloco PLA-b-PEG 65		
5.3.2	Massa molar dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes		
5.3.3	Absortividade no UV-Vis dos copolímeros PLA-b-PEG 69		
5.3.4	Propriedades térmicas dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes 70		
5.3.5	Estabilidade térmica dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes 72		
5.3.6	Composição dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes		
5.3.7	Caracterização das micelas76		
5.3.8	Caracterização de microesferas fluorescentes77		
5.3.8.1	Morfologia das microesferas fluorescentes por SEM78		
6	CONCLUSÕES		
7	SUGESTÕES 80		
	REFERÊNCIAS81		
	APÊNDICE A – CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA ANÁLISE DE UV-		
VIS			
	APÊNDICE B – ESPECTROS DE H NMR DOS COPOLÍMEROS PLA-		
B-PEG OBTIDOS PELA REAÇÃO DE UGI90			
APÊNDICE C – CURVAS DE DSC DAS AMOSTRAS DE PLA, PEG E			
SUAS FUNCIONALIZAÇÕES92			
APÊNDICE D - TRABALHOS GERADOS A PARTIR DESTA			

1 INTRODUÇÃO

O poli(ácido lático) (PLA) é um poliéster derivado do ácido lático que tem sido bastante estudado pelas suas importantes características de biocompatibilidade, baixos níveis de toxicidade e imunogenicidade, podendo ter suas propriedades físico-químicas e mecânicas devidamente adaptadas pela massa molar, copolimerização e funcionalização. Ele tem sido muito utilizado como matriz para sistemas de transporte e liberação controlada de fármacos baseados em poliésteres biodegradáveis (TYLER et al., 2016).

O poli(glicol etilênico) (PEG) é um polímero não tóxico, não imunogênico, não antigênico, altamente solúvel em água e que possui cadeia bastante flexível (FRENCH et al., 2009). A Peguilação, isto é, o processo de inserção de cadeia de PEG em outro polímero, é um dos métodos mais utilizados para melhorar a estabilidade de moléculas e prolongar as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos no organismo (PASUT e VERONESE, 2007). A conjugação do PEG com polímeros biodegradáveis, como PLA, tem sido muito estudada, já que ambos os materiais são aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para uso humano, sendo utilizados em diversas aplicações, entre elas em sistemas de entrega de fármacos (TYLER et al., 2016).

A reação de Ugi é uma das mais importantes e mais utilizadas reações multicomponentes (MCR). Ela é um marco na utilização das MCRs pela sua alta eficiência química, economia de átomos, alto nível de diversidade molecular, fácil implementação e baixo tempo de reação (TAO et al., 2014). Essa reação ocorre em "*onepot*" e envolve a condensação de quatro componentes, sendo eles um aldeído ou cetona (componente carbonílico ou oxo componente), uma amina primária, um ácido carboxílico e um isocianeto, e tem como produto uma diamida com bons rendimentos.

Assim, esse trabalho busca a funcionalização dos polímeros PLA e PEG com os grupos funcionais aldeído e ácido carboxílico, respectivamente, necessários para sua utilização na reação de Ugi. Junto com uma fluoresceína amina, esses componentes formarão um copolímero em bloco fluorescente, com capacidade de formar microesferas para possível utilização futura em sistemas de liberação de fármacos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

O objetivo principal do trabalho foi preparar, a partir da reação de Ugi, copolímeros em bloco PLA-b-PEG fluorescentes com diferentes tamanhos de cadeia, e analisar suas propriedades.

2.2 ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desse trabalho foram:

 preparar PLA funcionalizados com grupo aldeído com diferentes tamanhos de cadeia;

 modificar PEG de massas molares diferentes para obter funcionalização terminal com grupo ácido carboxílico;

 obter copolímeros em bloco PLA-b-PEG fluorescentes a partir da reação de Ugi, utilizando os polímeros previamente preparados;

• obter micropartículas fluorescentes a partir dos copolímeros sintetizados.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações de multicomponentes (MRCs) são processos quase inigualáveis em relação à economia de átomos e rápida geração de compostos com complexidade molecular. Diversos produtos podem ser obtidos a partir das MCRs, sendo bastante utilizadas na síntese de produtos naturais e no desenvolvimento de fármacos (WESSJOHANN et al., 2012). Nessas reações, três ou mais compostos de partida reagem para formar um produto, de forma que a maioria dos átomos do material de partida é encontrada no produto. Por serem realizadas em um único passo, essas reações apresentam muitas vantagens (DÖMLING e UGI, 2000).

A classificação das MCRs pode ser feita em três tipos (Tabela 1): MCRs tipo I são aquelas em que os compostos de partida, intermediários e produtos estão em equilíbrio móvel, ou seja, diferentes estados de equilíbrio podem prevalecer. Dessa forma, no produto final há mistura de intermediários, materiais de partida não reagidos, entre outros subprodutos difíceis de isolar, sendo a reação frequentemente incompleta. As MCRs do tipo II têm reações em equilíbrio e a última etapa da reação é irreversível. Essas reações são vantajosas, já que o equilíbrio total é deslocado para o lado de formação dos produtos até a última etapa irreversível. Esses passos irreversíveis podem ser, por exemplo, reações fortemente exotérmicas, como conversão de C_{II} a C_{IV} de isocianatos, reação de fechamento de anel, aromatização. As MCRs do tipo III são sequências de reações irreversíveis. Elas não costumam ocorrer em sínteses, mas ocorrem nas reações bioquímicas no mundo vivo (DÖMLING e UGI, 2000; UGI et al. 2003).

Lipos de MCR.	
Tipo de MCR	Esquema Geral de Reação
Ι	$A+B \leftrightarrow C \leftrightarrow O \leftrightarrow P$
II	$A+B \leftrightarrow C \leftrightarrow D \dots O \rightarrow P$
	$A \to B + C \to D \to O \to P$

Tabela 1 – Tipos de MCR.

Fonte: Dömling e Ugi (2000)

A primeira reação a ser considerada como MCR foi feita em 1850, por Strecker, que relatou em seu trabalho um método para obtenção de α aminoácidos a partir de um aldeído, amônia e uma fonte de cianeto. Nessa reação, a α -aminonitrila formada é submetida à hidrólise para obtenção do α aminoácido correspondente (DÖMLING e UGI, 2000).

Após Strecker, diversas importantes reações multicomponentes foram relatadas. Heterociclos importantes foram obtidos a partir de MCRs, como a síntese de diidropiridinas, relatado por Hantsch (1890) e de diidropirimidinas, feita por Bignelli (1893). A primeira aplicação importante das MCRs em síntese de produtos naturais foi feita por Robinson, em 1917, e duas décadas depois,

Schöpf realizou sínteses semelhantes em condições fisiológicas. Uma MCR muito conhecida é a condensação de três componentes de Mannich (M-3CR), feita em 1912. Na M-3CR, há a combinação de amina e formaldeído formando uma imina (base de Schiff) que reage com um α -ácido, sendo importante para a síntese de alcalóides. Em 1921, Passerini descreveu a primeira reação multicomponente de isocianetos, uma nova classe muito importante de MCR (UGI et al., 1994; DÖMLING e UGI, 2000).

As MCRs acontecem através de sequências de eventos bimoleculares, ocorrendo de acordo com o "princípio dominó". Ou seja, as transformações subsequentes que ocorrem são consequência de uma funcionalidade formada na transformação anterior, continuando essa sequência, até a obtenção do produto final. Além de ter a vantagem de os reagentes de partida serem facilmente comprados ou preparados, a partir desse tipo de reação a estrutura do produto formado pode ser facilmente diversificada pela variação dos reagentes iniciais, sendo possível a obtenção de bancos de substâncias ("bibliotecas") relativamente complexas (ZHU, J., 2003).

3.1.1 Reações Multicomponentes de Isocianetos

Uma classe grande e importante de MCRs são as reações multicomponentes de isocianetos (IMCR), sendo o primeiro IMCR descrito em 1921 pelo italiano Passerini (P-3CR) (DÖMLING e UGI, 2000).

Os isocianetos, também conhecido como isonitrila, foram sintetizados pela primeira vez por Lieke, em 1859. São compostos com um grupo funcional extraordinário e, devido a sua reatividade única, que o difere fundamentalmente de outros grupos funcionais, faz com que sejam reagentes extremamente úteis na síntese de diversas substâncias de interesse medicinal (DÖMLING e UGI, 2000). As sínteses clássicas de isocianetos foram desenvolvidas por Gautier e Hoffmann em 1867, mas como seu cheiro era muito desagradável, a química desses compostos não foi muito investigada no passado (UGI et al., 2003).

Os isocianetos possuem a particularidade de ser a única classe de compostos orgânicos estáveis contendo um átomo de carbono divalente. A maioria dos grupos funcionais da química orgânica reage com nucleófilos e eletrófilos em centros diferentes. Esse grupo funcional tem a propriedade de reagir com nucleófilos e eletrófilos no mesmo átomo de carbono, dando uma funcionalidade dupla ao isocianeto, além de uma reatividade excepcional (DÖMLING e UGI, 2000). Na formação do isocianeto, o carbono tetravalente (C_{IV}) é convertido em um divalente (C_{II}), enquanto que nas reações do isocianeto, onde ocorre a adição de nucleófilo e eletrófilo no átomo C_{II} , há a conversão novamente para um carbono C_{IV} (BARRETO, A., 2013).

3.1.2 Reação de Ugi

Em 1959, a reação de Ugi (U-4CR) foi descrita por Ugi e colaboradores, sendo uma das mais importantes e mais utilizadas reações MCRs. A U-4CR é uma reação "*one-pot*" que envolve a condensação de quatro componentes, sendo eles um aldeído ou cetona (componente carbonílico ou oxo componente), uma amina primária, um ácido carboxílico e um isocianeto, e tem como produto uma diamida com bons rendimentos (Figura 1) (ZHU, J., 2003; BARRETO, A., 2013).

Figura 1 Esquema geral da reação de Ugi.

$$R^{1}-NC + R^{2} R^{3} + R^{4} OH + R-NH_{2} \longrightarrow R^{1} N H^{2} R^{3} R^{4} R^{4}$$

Fonte: Barreto (2013).

Nessa reação, há a formação de intermediários até a formação do produto, mas apenas os quatro componentes são suficientes para obtenção da diamida, sem a necessidade de novos reagentes durante o processo. O mecanismo ocorre na seguinte sequência: na primeira etapa, há a formação de uma imina a partir da condensação da amina e do aldeído; em seguida, há a protonação dessa imina intermediária pelo ácido carboxílico. A protonação da imina, formando um íon imínio, proporciona um aumento da eletrofilicidade da ligação carbono-nitrogênio (Figura 2). O ânion carboxilato adiciona-se ao carbono do isocianeto, e este se adiciona ao carbono do intermediário. Ocorre

então o rearranjo de Mumm, obtendo o produto estável da reação de Ugi (ZHU, J., 2003).

Figura 2 Mecanismo da reação de Ugi.



Fonte: Barreto (2013).

Nessa reação, há a formação de quatro ligações químicas, tendo como perda apenas uma molécula de água. Ela pode ser realizada tanto em solução quanto em fase sólida, sendo os solventes mais adequados os polares próticos, como metanol, etanol e trifluoroetanol (TFE), favorecendo a reação devido ao seu mecanismo iônico (ZHU, J., 2003).

As reações multicomponentes apresentam muitas características em comum com as reações *click*, como modularidade, alta eficiência e economia de átomos. Lei Tao et al. (2014) estudaram reações multicomponentes que apresentam essas características clicáveis, entre elas a reação de Ugi. Por apresentar economia de átomos (quase todos os átomos são comprimidos num único produto com apenas uma molécula de água como um subproduto), ser altamente eficiente, e ter fácil operação (geralmente ocorrendo em pouco tempo e sem adição de catalisadores), é possível considerar a reação de Ugi como uma reação *click* multicomponente (TAO et al., 2014).

Assim, pela sua alta eficiência química, fácil implementação e alto nível de diversidade molecular em uma reação "*one-pot*", o U-4CR é um marco na utilização das MCRs na química combinatória e medicinal. Combinando cada um dos quatro elementos é possível gerar vasto conjunto de compostos, formando "bibliotecas de compostos" (WESSJOHANN et al., 2012).

A reação de Ugi tem sido bastante estudada para a obtenção de copolímeros em bloco, em grande parte para sistemas de liberação de fármacos à base de polímeros. A conjugação do PEG com polímeros

biodegradáveis é muito utilizada nessa área devido a sua baixa imunogenicidade, biocompatibilidade e pelas suas ótimas propriedades mecânicas (ICART et al., 2016), e a reação de Ugi é uma técnica utilizada para fazer essa conjugação.

Um tipo de polímero utilizado para sistema de entrega de fármacos, ensaios de diagnóstico, entre outros, são os copolímeros miktoarm, que são polímeros em que três ou mais braços de polímeros são ligados a um mesmo núcleo. Lei Tao et al. (2014) prepararam esse tipo de copolímero a partir da conjugação por Ugi e com posterior RAFT. Como componente ácido foi utilizado um ácido carboxílico com grupo tritiocarbonato, que é um agente de transferência de cadeia para o processo RAFT. Como componente amina, utilizou-se PEG com terminações metoxi e amina (m-PEG-NH₂), como aldeído poli(metacrilato de metila) terminado com benzaldeído (PMMA-CHO), além de um ácido carboxílico e o isocianeto. Para a posterior polimerização por RAFT, foi utilizado o monômero N-isopropilacrilamida. Na análise do espectro do polímero purificado, foram observados os picos característicos dos três braços: PEG, PMMA e PNIPAAm.

Os autores sintetizaram também outros tipos de copolímeros utilizando reação de Ugi quatro componentes (Figura 3). Em geral, é usada a reação entre as extremidades da cadeia dos polímeros para preparar copolímeros em bloco. Porém, essa forma muitas vezes não é eficaz devido ao impedimento estéreo da cadeia polimérica, resultando em difícil purificação.

Figura 3 Síntese de copolímeros pela reação de Ugi. a) copolímero em bloco mid-fluorescente; b) copolímero em bloco mid-reativo e posterior modificação por reação click; c) copolímero estrela miktoarm pela combinação de conjugação por Ugi e polimerização RAFT.



Fonte: Lei Tao et al. (2014)

Para a obtenção do copolímero em bloco foram utilizados PMMA-CHO e m-PEG-NH₂ como polímeros originais. Como componente isocianeto foi usado isocianeto de ciclohexila, e como componente ácido foi utilizado um ácido carboxílico fluorescente. Utilizou-se uma mistura metanol/acetonitrila como solvente, formando o copolímero PMMA-b-mPEG. Os pesquisadores também obtiveram copolímeros com reatividade no meio da cadeia, que tem características únicas em comparação com polímeros com funcionalidade em grupo terminal. A síntese foi feita utilizando um ácido carboxílico com grupo vinila, obtendo um PMMA-b-mPEG mid-vinil com conjugação completa. Assim, o grupo vinila presente no meio do copolímero ainda é reativo.

Lei Tao et al. (2015) relataram um sistema hexacomponente "*one-pot*" unindo a reação de Ugi, empilhamento π - π (nanotubo de carbono-pireno) e polimerização RAFT para modificar a superfície do nanotubo com polímeros (Figura 4). Os nanotubos de carbono (CNTs) são uma nanoestrutura cilíndrica alotrópica do carbono, com excelentes propriedades mecânicas e elétricas. Porém, devido a sua baixa solubilidade em solventes aquosos e orgânicos, suas aplicações ficam mais restritas. Para resolver esse problema podem ser utilizados diversos métodos, como conjugação de um solubilizante na superfície do nanotubo, a utilização de tensoativos, a polimerização *in situ* em superfícies de CNT, entre outros. Porém, para grande parte desses métodos é necessário a utilização de processos complicados, condições severas de reação ou acaba tendo solubilização insatisfatória.

Inicialmente os autores prepararam o CNT-PNIPAAM. Foi utilizado um tritiocarbonato (para RAFT) contendo um grupo carboxílico, que é o componente ácido da reação de Ugi; 1-pirenocarboxaldeído para empilhamento π - π , e como componente aldeído de Ugi; anilina e isocianeto de ciclohexila foram utilizados como componentes amina e isocianeto. Além disso, foi misturado também 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (AIBN) como iniciador para RAFT, N-isopropilacrilamida (NIPAAm) como monômero para RAFT, e os nanotubos de carbono. Foi possível observar que o conjugado CNT-PNIPAAm obtido pode melhorar a solubilidade dos CNTs e também transferir propriedades do polímero para o compósito.

Figura 4 Modificação da superfície de CNT pela reação de Ugi, empilhamento π - π e polimerização RAFT.



Fonte: Lei Tao et al. (2015)

Além disso, por essa técnica os autores relataram a modificação superficial de CNTs com copolímeros ramificados miktoarm, para adicionar outro polímero funcional aos CNTs. A reação foi feita nas mesmas condições, mas substituindo a anilina por um PEG com terminações metoxi e amino (mPEG-NH₂). Assim, o PEG introduzido e o PNIPAAm gerado *in situ* podem ser ligados de forma sincronizada à superfície dos nanotubos como um copolímero ramificado. Desta forma, as cadeias de polímero conjugado nas superfícies do CNT fornecem novas funções aos compósitos.

Icart et al. (2016) relataram a utilização da reação de Ugi para peguilar e introduzir fluoresceína no PLA, gerando copolímeros fluorescentes com rendimentos de 65-75%. A síntese foi realizada utilizando PEG-bisamina, aldeído-fluoresceína, poli(ácido lático) terminado em carboxila (PLACOOH) e isocianeto de terc-butila, à temperatura ambiente, e utilizando uma mistura de clorofórmio e metanol como solvente. Foi feito também substituindo o PLACOOH por poli(ácido lático) terminado em aldeído (PLACOH), e o aldeído-fluoresceína por fluoresceína ácida. Esses materiais tem a capacidade de formar microesferas, podendo ser utilizado para encapsular agentes terapêuticos.

Icart et al. (2016) prepararam um novo sistema de liberação controlada com base na união de PLA, PEG e partículas magnéticas, usando a condensação de Ugi quatro componentes. O PEG é bastante utilizado nessa área devido ao seu potencial de "biomascarar", tendo seu reconhecimento pelos sistemas de defesa do organismo impedido. O uso de partículas magnéticas é feito, pois esses compostos tem o potencial de ser direcionado para um local específico através de campos magnéticos. Como componentes para a reação de Ugi os autores utilizaram PEG modificado com grupo amina ligado ao polímero, partículas de ferro revestidas com grupos aldeído, PLA fornecendo o grupo ácido carboxílico, e isocianeto de terc-butila. O produto foi obtido com sucesso, com um rendimento de 80%. O material sintetizado apresentou boa força magnética, sendo capaz de ser mantido em local específico pela ação de campo magnético externo. Assim, o composto é potencialmente útil para entrega específica de qualquer agente citotóxico para a terapia do câncer, melhorando o tratamento e o bem-estar dos pacientes.

Assim, para realizar a copolimerização pela reação de Ugi muitas vezes é necessário funcionalizar os polímeros iniciais, de forma a obter os quatro componentes necessários para essa reação: aldeído (ou cetona), ácido carboxílico, amina e isocianeto.

3.2 FUNCIONALIZAÇÃO DO PLA

Os polímeros biodegradáveis têm sido bastante utilizados na indústria de polímeros devido ao crescimento das preocupações ambientais, além de poderem ser utilizados em uma variedade de aplicações, como produtos biomédicos, embalagens, entre outros (SAINI et al., 2016). O poli(ácido lático), PLA, é um termoplástico biodegradável e reciclável, tendo atraído muita atenção comercial por poder ser produzido a partir de recursos renováveis (HWANG et al., 2012). Algumas de suas importantes características são ser renovável, ter biocompatibilidade, processabilidade e economia energética. Tanto o polímero quanto seus produtos de degradação (H₂O e CO₂) não são tóxicos nem carcinogênicos ao corpo humano e, por isso, ele é muito utilizado para diversas aplicações biomédicas (XIAO et al., 2012).

Uma dessas aplicações é para sistemas de transporte e liberação controlada de fármacos, onde são feitos sistemas baseados em poliésteres biodegradáveis, utilizando muito o poli(ácido lático) como matriz. Esse material possui biocompatibilidade, baixos níveis de toxicidade e imunogenicidade, podendo ter suas propriedades físico-químicas e mecânicas devidamente adaptadas pela massa molar, copolimerização, funcionalização. Além disso, o PLA foi aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) para uso humano em diversas aplicações, como implantes ósseos, formulação de fármacos, entre outros (TYLER et al., 2016).

O PLA é um poliéster derivado do ácido lático, que é uma molécula quiral simples existindo como dois enantiômeros: ácido L- e D-lático. Como ele é um ácido orgânico natural, podendo ser produzido pela fermentação de açúcares obtidos de recursos renováveis como a cana-de-açúcar, o PLA pode ser produzido baseado em um ciclo ambientalmente amigável (LASPRILLA et al., 2012).

Embora a principal fração de PLA derivada de fontes renováveis seja do isômero L, como o ácido lático é uma molécula quiral com os isômeros L e D, existe uma gama de poli(ácidos láticos) possíveis: PLLA, apenas com isômero L; PDLA, apenas com isômero D; e PDLLA, sendo a mistura dos dois isômeros. Dependendo da composição, o PLA poderá cristalizar em três formas, α , β e γ (LASPRILLA et al., 2012).

O PLA pode ser sintetizado por dois métodos, a policondensação direta e a polimerização por abertura de anel. Como ele possui os grupos –OH e – COOH, a reação pode começar diretamente por auto-condensação e, dependendo da utilização ou não de solvente, ela pode ser policondensação em solução ou em massa. Na policondensação em solução é utilizado um solvente orgânico e é feito refluxo para remover a água formada no processo. Já na policondensação em massa não é utilizado solvente, mas a temperatura da reação deve permanecer acima da T_m do polímero (XIAO et al., 2012). A policondensação direta é considerada promissora devido ao seu baixo custo, porém é difícil obter um polímero de altas massas molares pela dificuldade de remover a água do sistema (Figura 5).

Figura 5 Polimerização direta.



Fonte: XIAO et al. (2012).

A polimerização por abertura de anel (Figura 6) é mais utilizada, sendo bastante efetiva para obter polímeros de maior massa molar. Nesse método é necessário utilizar o lactídeo com maior pureza, sendo ele obtido pela dimerização do ácido lático. Para obter o PLA, é utilizado um catalisador junto com o monômero, sob vácuo ou em atmosfera inerte e, dependendo desse catalisador, o mecanismo de polimerização pode ser iônico, coordenação ou radical livre (XIAO et al., 2012). Controlando o tempo de residência, a temperatura e o catalisador, é possível obter um maior controle da cadeia do produto final (GUPTA et al., 2007). O iniciador mais utilizado para a abertura do lactídeo é o octanoato de estanho, Sn(oct)₂, que gera um produto com baixo grau de racemização à alta temperatura, além de ter uma baixa toxicidade e ser aceito pela FDA (United State Food and Drug Administration) (JAMSHIDIAN et al., 2010).

Figura 6 Polimerização por abertura de anel.



Fonte: XIAO et al. (2012).

A Tabela 2 apresenta as principais vantagens e desvantagens de cada um dos métodos de obtenção do PLA.

Tabela 2 Métodos de obtenção do PLA			
Método de Síntese	Vantagens	Desvantagens	
Policondensação em solução	 Uma etapa, econômica e fácil controle. 	Impurezas, reações	
		secundárias, PLA de baixa	
		massa molar.	
Policondensação em massa		Alta temperatura de	
		reação, sensibilidade às	
		condições de reação, PLA	
		de baixa massa molar.	
	PLA de alta massa molar	Maior pureza do	
Polimerização por		monômero, custo	
apertura de anei		relativamente alto.	

Fonte: Elaborado pelo autor

Os grupos funcionais podem ser introduzidos no final de uma molécula de PLA aplicando duas estratégias diferentes: pela funcionalização de um polímero pré-formado, ou pela introdução do fragmento iniciador contendo um grupo reativo na iniciação. O segundo método é mais utilizado porque, ao inserir a funcionalidade em um polímero já pré-formado, é difícil atingir uma alta quantidade de funcionalização, enquanto introduzindo na molécula iniciadora, a eficiência é muito mais alta (BASKO e BEDNAREK, 2012).

Basko e Bednarek (2012) prepararam PLAs com grupamentos terminais acrilato e metacrilato por polimerização catiônica de abertura de anel utilizando ácido trifílico como catalisador, e como iniciadores os álcoois acrilato de hidroxietila (HEA) e metacrilato de hidroxietila (HEMA). Foram preparados também PLAs com ligação tripla terminal, por uma reação click, usando álcool propargílico como iniciador e octanoato de estanho como catalisador. Figura 7 Obtenção dos polímeros a) HEMA-PLA e b) Propargil-PLA



Fonte: Basko e Bednarek (2012).

A funcionalização do PLA é essencial para aplicações na área farmacêutica e na engenharia de tecidos, pois apesar da sua boa biocompatibilidade e biodegradabilidade, ele apresenta hidrofobicidade e baixa adesão celular. Muenprasat et al. (2010) estudaram a modificação do PLA com anidrido maleico (MA), por meio de reação de radicais livres, buscando melhorar a propriedade hidrofílica do polímero (Figura 8). Os autores utilizaram peróxido de benzoíla (BOP) como iniciador, e estudaram os efeitos das concentrações de BOP e MA, além do tempo e temperatura de reação. O PLA graftizado obtido apresentou maior hidrofilicidade e, à medida que os anidridos do MA-PLA são hidrolisados em grupos carboxila mais polares, maior a hidrofilicidade e a afinidade celular do material.

Figura 8 Esquema da graftização do MA no PLA por reação de radical livre.



Fonte: Hwang et al. (2012).

Hwang et al. (2012) graftizaram anidrido maleico em PLLA e utilizaram como iniciador radicalar o peróxido de dicumilo (DCP). O MA é bastante utilizado como compatibilizante devido a sua boa reatividade química, baixa toxicidade e baixo potencial para se polimerizar sob condições de graftização por radicais livres. Os autores avaliaram a viabilidade do MA como compatibilizante para futuras combinações de PLA.

Hassouna et al. (2012) também fizeram a graftização de anidrido maleico na cadeia de PLA. A funcionalização foi realizada para fazer uma posterior plastificação do polímero com diversos plastificantes, além de avaliar a compatibilidade do plastificante com o PLA. A plastificação é bastante utilizada e estudada para melhorar as propriedades mecânicas dos materiais à base de PLA. A maleação do polímero (MA-PLA) foi realizada por extrusão reativa, sendo caracterizada por FTIR e quantificada por titulação.

Bernard et al. (2003) sintetizaram oligômeros de PLA com funcionalização terminal de D-glicose e D-galactose (Figura 9). Foi realizada a polimerização por abertura de anel do lactídeo utilizando triisopropóxido de alumínio, trietilalumínio e octanoato de estanho como iniciadores. Como coiniciadores foram utilizados os monossacarídeos 1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose e 1,2;3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranose, obtendo cadeias de PLA com funcionalização terminal de açúcar. Dessa forma, foi possível controlar o tamanho da cadeia e a regiosseletividade, de forma a obter as propriedades específicas para o uso na administração de fármacos.

Figura 9 Poli(ácido láctico funcionalizado com 1,2;5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glucofuranose e 1,2;3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranose.



Fonte: Bernard et al. (2003).

Bednarek et al. (2015) prepararam PLAs pela polimerização catiônica de lactona iniciada por aminas primárias e catalisada por ácido prótico, gerando um grupo amida em uma extremidade da cadeia, e grupo hidroxila na outra extremidade pela abertura do anel (Figura 10). Foi utilizado o aminoácido alanina, além de ácido glutâmico e triptofano como grupos amina, e como catalisador o ácido tríflico.

Figura 10 Formação de PLA com grupo terminal amida pela polimerização iniciada por amina primária.



Fonte: Bednarek et al. (2015).

Icart et al. (2016) sintetizaram PLAs funcionalizados para posterior utilização na copolimerização com PEG para formar microesferas florescentes, que podem ser utilizadas em sistemas de entrega de fármaco. Para a polimerização foi utilizado octanoato de estanho como iniciador, e salicilaldeído e ácido salicílico como co-iniciadores, gerando polímeros com grupamento terminal aldeído e ácido carboxílico respectivamente, de acordo com o coiniciador utilizado.

Bednarek et al. (2014) sintetizaram PLA com diferentes grupos funcionais no final da cadeia. Foi feita a polimerização catiônica utilizando o L e D-lactídeo com ácido glicólico como iniciador e ácido tríflico para obter o PLA com um grupo carboxila no final da cadeia (Figura 11). Os autores obtiveram também PLA com mais de um grupo terminal carboxila pelo mesmo procedimento, mas utilizando como iniciador hidroxiácidos com dois (ácido málico) ou três (ácido cítrico) grupos carboxila (Figura 12).

Figura 11 Esquema da síntese de PLA com um grupo carboxila terminal.

$$HOOC-CH_2-OH \xrightarrow{n LA}_{H^{\oplus}} HOOC-CH_2-O_{H^{\oplus}} PLA \xrightarrow{} OH$$

Fonte: Bednarek et al. (2014).



Figura 12 Esquema da síntese de PLA com diversos grupos carboxila terminais na cadeia.

Fonte: Bednarek et al. (2014).

Florczak et al. (2016) obtiveram PLA com grupos funcionais terminais de aminopiridina, terpiridina, e n-butil (Figura 13) por polimerização de coordenação utilizando octanoato de estanho como catalisador, com o objetivo de analisar a influência dos grupos terminais da molécula na análise de MAODI-TOF.

Figura 13 Síntese de PLA com diferentes grupos terminais de cadeia.



Fonte: Florczak et al. (2016).

3.3 FUNCIONALIZAÇÃO DO PEG

O poli(glicol etilênico), PEG, é um polímero não tóxico, não imunogênico, não-antigênico, altamente solúvel em água e com estrutura de cadeia bastante flexível (FRENCH et al., 2009). Não é considerado um polímero biodegradável, mas é facilmente excretável após a administração em organismos vivos (ZALIPSKY, 1995).

O PEG é sintetizado a partir de óxido de etileno, por polimerização de abertura de anel, utilizando como iniciador metanol ou água, que gera polímero com terminação metoxi ou diol. Devido as suas importantes propriedades, e por ter sido aprovado pela FDA para uso humano, o PEG tem sido muito utilizado como excipiente em formulações farmacêuticas e cosméticas, além do campo da conjugação e entrega de fármacos. A Peguilação, que é o processo de ligação covalente entre PEG e cadeias de outra natureza, como proteínas, peptídeos, tem sido bastante pesquisada para prolongar as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos (PASUT e VERONESE, 2007), além de aumentar o potencial de peptídeos e proteínas como agentes terapêuticos (VERONESE e PASUT, 2005).

O PEG é considerado um polímero não biodegradável, por isso sua eliminação do corpo depende da massa molar. Cadeias de tamanho menor de 20 kDa são facilmente eliminadas na urina, enquanto PEGs de maior cadeia são eliminados mais lentamente, sendo feita a limpeza principalmente através do fígado (PASUT e VERONESE, 2007).

Os grupos hidroxila terminais do PEG podem ser modificados para ficarem reativos, podendo ser conduzidas inúmeras estratégias de ativação por diferentes grupos químicos (PASUT e VERONESE, 2007). A funcionalização com grupos adequados para a reação com proteínas tem sido muito estudada para o processo de Peguilação. A reação de maleimidas com os grupos tióis das proteínas é uma das reações de modificação de proteínas mais conhecidas, e por isso tem sido bastante estudada a síntese de reagentes de PEG-maleimida. Ananda et al. (2008) sintetizaram maleimidofenil-PEG (MPPEG) pela reação de isocianato de p-maleimidofenil (PMPI) com o grupo hidroxila do monometoxi-PEG (mPEG) com custo mais baixo do que as formas tradicionalmente utilizadas para essa Peguilação (Figura 14).



Fonte: Ananda et al. (2008)

Outro método utilizado de Pequilação é empregando PEG com terminação aldeído, sendo em geral utilizado o propionaldeído. Zhao et al. (2008) prepararam um mPEG propionaldeído pela reação de Williamson, utilizando mPEG e dietil acetal 3-cloropropionaldeído (CPADA), obtendo alto rendimento.

Icart et al. (2016) fizeram a modificação do PEG de duas maneiras, de forma a obter polímero com funcionalização amina (Figura 15). Uma das formas utilizadas foi a reação dos grupos hidroxila do PEG com etilenodiamina na presença de carbonildiimidazol (CDI), mas foi obtido baixo rendimento devido a muitas etapas de purificação. A segunda maneira foi utilizando cloreto de monocloro acetila no lugar do CDI. O PEG bisamina obtido foi utilizado como componente amino da reação de Ugi para produzir partículas magnéticas no estudo de liberação controlada de fármacos.

Figura 15 Síntese do PEG bisamina.



Fonte: Icart et al. (2016).

Li et al. (2013) utilizaram a reação de Passerini, que é uma reação multicomponentes que envolve aldeído, ácido carboxílico e isocianeto, para preparação de um polímero com duas funcionalizações terminais em um único passo (Figura 16). Os polímeros *miktoarm*, ou seja, polímeros com cadeias quimicamente diferentes ligados a um único ponto de junção, têm sido muito estudados, pois apresentam propriedades bem diferentes dos polímeros lineares correspondentes. Foi utilizado PEG-CHO, ácido 2-bromo-2-metilpropiônico e propargil isocianoacetamida, gerando um PEG com duas funcionalidades PEG(-alcinil)-Br. A partir desses polímeros os autores prepararam três tipos de terpolímeros ABC miktoarm (LI et al., 2013).



Figura 16 Síntese de PEG bifuncional e posterior síntese de terpolímero miktoarm.

Fonte: Li et al. (2013).

D'Arcy e Tirelli (2015) utilizaram a reação de Mitsunobu para obter PEGs com diversas funcionalidades. A reação Mitsunobu pode ser utilizada para transformação dos grupos OH terminais do PEG em uma variedade de funções. A grande vantagem desse tipo de reação é que é feita em apenas uma etapa e não danifica a integridade da cadeia polimérica. A preparação dessas funcionalidades é para Peguilação para fins de (bio)conjugação. Na reação de Mitsunobu o grupo OH é deslocado por um nucleófilo prótico, ocorrendo a perda de uma molécula de água. Foi utilizado trifenil fosfina (PPh3) e diisopropilazocarboxilato (DIAD), e como nucleófilos ftalimida, 4hidroxibenzaldeído, N-oxi-maleimida (HOD), ácido tioacético e difenilfosforil azida (DPPA). Dessa forma, PEGs com grupos azida, aldeído, tioacetato, ftalimida e N-oximaleimida foram obtidos, como é possível ver na reação da Figura 17.

Figura 17 Síntese de PEG com diferentes funcionalizações pela reação de Mitsunobu.



Fonte: D'Arcy e Tirelli (2015)

Mahou e Wandrei (2012) sintetizaram diversos PEG heterobifuncionais. Primeiro é feito um PEG substituindo um dos grupos hidroxila pelo grupo tosila, utilizando Ag₂O, KI e cloreto de tosila (TsCI). Em seguida, esse grupo tosila foi convertido em diversos grupos funcionais terminais, ou diretamente ou com passos intermediários, como mostra a Figura 18. Foram obtidos PEGs com grupos terminais tosila, azida, amina, tioacetato, tiol e dissulfeto de piridina. Em todos os casos, os autores conseguiram uma funcionalização de 95% dos grupos terminais do PEG.

Figura 18 Síntese de PEGs heterobifuncionais.



Fonte: Mahou e Wandrei (2012)

Neste trabalho deseja-se funcionalizar o PLA com grupamento aldeído utilizando octanoato de estanho e salicilaldeído como iniciadores, e funcionalizar o PEG com grupo ácido carboxílico usando anidrido succínico. A partir desses polímeros funcionalizados, foi feita a reação de Ugi de forma a obter copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes de diferentes massas molares, que terão suas propriedades estudadas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Para o sistema iniciador foi utilizado o salicilaldeído 99% e octanoato de estanho (Sn(oct)₂) 95% da Sigma Aldrich. Para a síntese e funcionalização do PLA foi utilizado o L-lactídeo, Purasorb L da Purac (Atual Corbion), sendo previamente purificado por recristalização. Utilizou-se clorofórmio P.A. Vetec 99,8%.

Para a funcionalização do PEG foi utilizado PEG 6000 e PEG 2000, ambos da Sigma-Aldrich. Além disso, utilizou-se anidrido succínico 99%, 4dimetil amino piridina 99% e piridina 99,8% Sigma-Aldrich, diclorometano P.A. Vetec 99,5%, éter etílico Sigma-Aldrich.

Para a reação de Ugi foi utilizada fluoresceína amina, isômero I, e isocianeto de terc-butila 98% da Sigma-Aldrich, e metanol Vetec 99,8%.

4.2 EQUIPAMENTOS

Além das vidrarias convencionais, os equipamentos utilizados para a caracterização dos materiais obtidos são descritos a seguir:

- Espectrômetro de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) - modelo 3100 (Excalibur Series), Varian;
- Calorímetro Diferencial de Varredura (DSC) modelo Q-1000, TA Instruments;
- Analisador Termogravimétrico (TGA) modelo Q-500, TA Instruments;

- Cromatógrafo de permeação em gel (GPC) modelo UFLC, Shimadzu;
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (NMR) Mercury 300, Varian;
- Espectrofotômetro UV-Visível modelo Cary 100, Varian;
- Analisador de tamanho de partícula por dispersão de luz dinâmica (DLS)
 modelo Nicomp N3000, Particle Sizing Systems, Inc;
- Liofilizador modelo L101, LIOTOP.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Funcionalização do PLA com grupos aldeído

Para a copolimerização usando a reação de Ugi é necessária a presença de um grupamento aldeído, sendo adicionado, nesse trabalho, no PLA. Para a funcionalização do PLA com o grupamento aldeído (PLA-COH) foram feitos inicialmente dois sistemas iniciadores, reagindo o iniciador e o co-iniciador. Em tubo schlenk, foram adicionadas as devidas quantidades de salicilaldeído e $Sn(oct)_2$ (razão molar salicilaldeído: $Sn(oct)_2 = 2:1 e 10:1$) e deixado sob agitação a 180°C durante 2 horas, formando sistemas iniciadores para avaliar a influência na massa molar e nas características do polímero final.

A polimerização foi feita então pela adição em tubo schlenk do monômero L-lactídeo (2 g) e de diferentes quantidades do sistema iniciador. Ao sistema iniciador de razão 2:1 foram utilizadas as razões molares monômero/Sn(oct)₂ de 2500:1, 1000:1, 300:1 e 100:1, com o objetivo de obter cadeias de diferentes massas molares. Já com o sistema de razão 10:1 foram feitas as razões molares de monômero/Sn(oct)₂ de 2500:1 e 100:1. Além disso, foi feita uma polimerização sem o coiniciador salicilaldeído, obtendo o PLA que será utilizado para fim de comparação. A Tabela 3 mostra as reações feitas.

As reações foram realizadas sob agitação por 1 hora a 180°C e atmosfera inerte, sendo posteriormente feita a adição de clorofórmio. A solução foi então vertida em etanol gelado, formando o polímero desejado.

Tabela 3 Amostras de PLA funcionalizadas.
Amostra	Razão	Razão
Amostra	La/Sn	SA/Sn
PLA-COH 100/2	100	2
PLA-COH 300/2	300	2
PLA-COH 1000/2	1000	2
PLA-COH 2500/2	2500	2
PLA-COH 2500/10	2500	10
PLA-COH 100/10	100	10
PLA	2500	0

4.3.2 Funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico

Como é necessário um componente ácido carboxílico para a copolimerização pela reação de Ugi, é feita a modificação do PEG (massa molar 6000 e 2000) para incorporação dessa funcionalidade.

A reação foi feita em balão solubilizando 5 g de PEG em 3 mL de diclorometano. Adicionou-se à solução anidrido succínico (razão molar PEG/anidrido succínico 1:1,5) e gotejou 1 mL de piridina. A estequiometria foi ajustada para funcionalizar apenas um dos terminais da cadeia, mas com excesso para garantir essa funcionalização. Deixou a mistura em refluxo por 72 horas, obtendo uma solução transparente. O material obtido foi vertido em éter etílico gelado, formando um precipitado branco, que foi posteriormente filtrado a vácuo. Obteve-se ao final o precipitado branco de PEG-COOH 1 e PEG-COOH 2, modificados do PEG 6000 e 2000, respectivamente.

4.3.3 Síntese de copolímeros em bloco por Ugi

Foram feitos copolímeros a partir da reação de Ugi utilizando PLA e PEG de diferentes tamanhos, de forma a analisar a influência da massa molar no material final. A reação foi feita utilizando o PLA-COH de razão monômero/Sn(oct)₂ = 100, e razões salicilaldeído/Sn(oct)₂ = 2 e 10. Foram utilizados os PEGs modificados de massa molar 6000 e 2000, além de fluoresceína com terminação amina e isocianeto de terc-butila, tendo assim todos os grupos necessários para a reação de Ugi. A Tabela 4 mostra as reações realizadas, que originaram os copolímeros denominados Ugi 1-4.

Amostra	PLA	PEG
Ugi 1	PLA-COH 100/2	PEG-COOH 1
Ugi 2	PLA-COH 100/2	PEG-COOH 2
Ugi 3	PLA-COH 100/10	PEG-COOH 2
Ugi 4	PLA-COH 100/10	PEG-COOH 1

Tabela 4 Amostras sintetizadas a partir da reação de Ugi.

Em um tubo schlenk foram dissolvidos 0,6 g do PLA-COH em 15 mL da mistura clorofórmio/metanol (1:2 v/v). É acrescentada a fluoresceína-amina, deixando sob agitação, temperatura ambiente e em atmosfera de nitrogênio durante 20 horas (razão PLA-COH/fluoresceína-amina = 1:5). A imina formada reage então com o PEG-COOH e o isocianeto de terc-butila por 72 horas sob atmosfera de nitrogênio, agitação e temperatura ambiente (razão molar PLA-COH/fluoresceína-amina/PEG-COOH/isocianeto de terc-butila = 1:5:5:1).

Após as 72 horas, a solução é vertida em 150 mL de etanol gelado para ocorrer a precipitação, sendo o material filtrado e seco.

4.3.4 Caracterização de polímeros e copolímeros

Os polímeros PLA e PEG, e seus polímeros funcionalizados, além das amostras obtidas pela reação de Ugi, foram caracterizados pelas técnicas apresentadas a seguir.

4.3.4.1 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Foram feitas as análises de espectroscopia na região do infravermelho de todas as amostras em espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier Varian Excalibur 3100 por reflectância total atenuada (ATR). A faixa analisada foi de 4000 a 500 cm⁻¹.

4.3.4.2 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Para obter e comparar as propriedades térmicas dos materiais sintetizados foi feita a análise de calorimetria diferencial de varredura (DSC), obtendo as temperaturas de transição vítrea (T_g), de cristalização (T_c) e de fusão (T_m), além da entalpia de fusão (ΔH_m). A análise foi feita em atmosfera de nitrogênio com três corridas de aquecimento. Inicialmente as amostras foram submetidas a aquecimento com taxa de 10 °C/min, seguida de resfriamento rápido (*quenching*). O material foi novamente aquecimento e posteriormente resfriado, ambos à taxa de 10 °C/min. Foi feito então um terceiro aquecimento com mesma taxa. As análises das amostras de PLA e dos copolímeros foram feitas na faixa de temperatura -20 a 200°C, e as de PEG entre -20 e 100°C. O equipamento utilizado foi o calorímetro diferencial de varredura da TA Instruments.

O grau de cristalinidade das amostras de PLA e PEG foi calculado utilizando a equação abaixo:

$$Xc (\%) = \left(\frac{\Delta Hm - \Delta Hcc}{\Delta H^{\circ}}\right) \times 100$$

onde, ΔH_m é a entalpia de fusão em J/g, ΔH_{cc} é a entalpia de cristalização no aquecimento em J/g (empregada quando ocorreu esse tipo de cristalização), ambos na terceira corrida de aquecimento, e ΔH° a entalpia para o polímero teoricamente 100% cristalino. Para o PLA 100% cristalino foi utilizada como entalpia 93 J/g e para o PEG, 196,8 J/g (PEREITA e MORALES, 2014; PIELICHOWSKI e FLEJTUCH, 2002).

4.3.4.3 Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica foi realizada para avaliar a estabilidade térmica dos materiais sintetizados, obtendo as temperaturas de início e de máxima velocidade de degradação (T_{onset} e $T_{máx}$, respectivamente). As amostras foram aquecidas da temperatura ambiente até 700°C, com taxa de 20°C/min, sob fluxo de nitrogênio de 60 mL/min.

4.3.4.4 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

Foi utilizada a cromatografia de permeação em gel (GPC) para obter a massa molar numérica média (M_n), massa molar ponderal média (M_w) e a polidispersão (M_w/M_n) dos polímeros e copolímeros utilizados e sintetizados neste trabalho. Para todos os materiais foi utilizado clorofórmio como fase móvel na vazão de 1,0 mL/min, e padrão de amostras de poliestireno monodispersas foram utilizadas como padrão de calibração, sendo o volume de injeção de amostras de 100 µL. Foi empregado um detector de índice de refração, e a determinação de M_n , M_w e M_w/M_n foi feita por meio do software da Shimadzu.

4.3.4.5 Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis)

A análise de espectroscopia no ultravioleta-visível foi feita no equipamento Varian usando clorofórmio como solvente. Foi feita a curva analítica para o salicilaldeído em concentrações de 1,6 a 10 µg/mL na máxima absorvância, previamente determinada, de 260 nm. As medidas de absorvância foram feitas em triplicata para quantificação das amostras. A varredura de todas as amostras foi realizada entre 200 e 500 nm. As amostras de PLA foram feitas em concentração de 2 mg/mL, as de PEG em 3 mg/mL e dos copolímeros 0,5 mg/mL.

4.3.4.6 Ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR)

A análise de ressonância magnética de prótons dos materiais foi realizada em equipamento Varian, com frequência de 300 MHz, com tubos de 5 mm e utilizando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente.

4.3.4.7 Preparo de micelas

Para preparar as micelas foram feitas soluções 0,5 mg/mL dos quatro copolímeros em bloco sintetizados pela reação de Ugi. A preparação foi realizada em água destilada, deixando sob agitação durante a noite (AGATEMORT e SHAVER, 2013). As amostras foram colocadas em banho de ultrassom durante 10 minutos e analisadas no analisador de tamanho de partícula por dispersão de luz dinâmica (DLS).

4.3.4.8 Preparo das microesferas fluorescentes

A obtenção das microesferas foi feita seguindo o método realizado por lcart et al. (2016). Foi preparado 1 mL de solução 15% do copolímero em diclorometano. Essa solução foi vertida em 40 mL de uma solução aquosa de PVA 1%. O sistema foi agitado por 20 minutos a 20.000 rpm utilizando um agitador Turrax e, após esse tempo, ficou sob agitação mecânica por 3 horas a temperatura ambiente para evaporação do solvente. O material foi centrifugado por 10 minutos a 3500 rpm, para separação das microesferas, e lavado 3 vezes com água destilada. As partículas foram congeladas e secas por liofilização.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 FUNCIONALIZAÇÃO DO PLA COM GRUPOS ALDEÍDO

Para a funcionalização do PLA com o grupamento aldeído foi feito inicialmente o sistema iniciador reagindo o iniciador e o co-iniciador, Sn(oct)₂ e

salicilaldeído, respectivamente, por 2 horas e com aquecimento a 180 °C, de forma a gerar o composto reativo para posterior reação com o PLA.

5.1.1 Sistema iniciador da polimerização

Os espectros de FTIR do iniciador, co-iniciador e do sistema iniciador (razão SA/Sn 2:1) são apresentados na Figura 19. O sistema de razão 10:1 apresentou espectro semelhante.

Figura 19 Espectros de FTIR do catalisador, do co-catalisador e do sistema iniciador.



O espectro do Sn(oct)₂ apresenta as bandas em 2958, 2930 e 2859 cm⁻¹ referentes às ligações C-H. O íon carboxilato possui duas ligações entre carbono e oxigênio cuja força de ligação é intermediária entre C=O e C-O. Esse íon apresenta duas bandas: uma em 1556 cm⁻¹, referente à deformação axial assimétrica; e outra em 1406 cm⁻¹, referente à deformação axial simétrica.

No espectro do salicilaldeído foi possível observar uma banda em 3060 cm⁻¹, referente ao grupamento hidroxila presente no composto. As bandas em 2845 e 2750 cm⁻¹ são característicos da vibração da ligação C-H do aldeído, e em 1660 cm⁻¹ aparece uma banda intensa referente à ligação C=O do aldeído. As bandas em 1028 e 882 cm⁻¹ são atribuídos à ligação C-H do anel aromático.

O espectro da reação dos dois catalisadores mostra uma banda em 1664 cm⁻¹, característica da ligação C=O do aldeído. Além disso, a banda referente à ligação O-H, que antes aparecia no salicilaldeído, ocorre agora bem menos intenso, e é observada também uma banda intensa em 883 cm⁻¹, que pode ser referente à ligação Sn-O ou ao anel aromático do salicilaldeído. Essa análise sugere a ocorrência da reação de formação de alcoóxido de estanho e a obtenção do sistema iniciador (SILVERSTEIN et al., 2007).

A Figura 20 mostra o esquema da possível reação que ocorre pela interação entre Sn(oct)₂ e salicilaldeído com formação de um alcoóxido de estanho, imprescindível para a iniciação de reação de ROP de lactídeos.

Figura 20 Proposta para a reação entre Sn(oct)₂ e salicilaldeído com formação de alcoóxido.



Fonte: Elaborado pelo autor

5.1.2 Polimerização de L-lactídeo

A preparação de PLA-COH foi feita por meio da reação de polimerização de L-lactídeo utilizando o sistema de iniciação formado pela reação entre Sn(oct)₂ e salicilaldeído descrita no item anterior.

As amostras de PLA-COH foram obtidas com rendimentos entre 66-78% após 1 hora de reação a 180 °C, gerando polímeros de coloração branca (Figura 21). Durante a reação é possível observar o aumento da viscosidade, devido ao aumento da massa molar. Quanto maior a quantidade de sistema iniciador utilizado, mais rápido ocorreu esse aumento da viscosidade.

Figura 21 Síntese do PLA-COH por polimerização por abertura de anel.



Fonte: Elaborado pelo autor

Para confirmar a funcionalização dos polímeros sintetizados, foram feitas análises de FTIR, UV-Vis, DSC, TGA, H NMR, além da análise de GPC para obtenção da massa molar das cadeias poliméricas.

5.1.2.1 Estrutura dos PLA funcionalizados com aldeído

A espectroscopia no infravermelho (FTIR) foi utilizada para confirmar a estrutura dos polímeros sintetizados. Os espectros de FTIR das amostras de PLA-COH com diferentes razões e PLA é mostrado na Figura 22.



Figura 22 Espectros de FTIR das amostras de PLA e PLA-COH.

Pela análise de FTIR das diferentes amostras de PLA-COH, foi possível observar que todas apresentaram espectros bem semelhantes. Notam-se as bandas de 1756 e 1086 cm⁻¹ referente às vibrações de deformação axial das ligações -C=O e C-O, respectivamente. As bandas em 1043 e 1455 cm⁻¹ são associadas às vibrações de deformação angular das ligações -OH e -CH₃. Dessa forma, é possível confirmar que houve a polimerização (HOIDY et al., 2010). Entretanto, não foi possível confirmar por meio desta análise a presença dos grupos aldeído terminal.

A estrutura das amostras de PLA funcionalizados com aldeído foram também estudadas por ressonância magnética nuclear de prótons (H NMR). A Figura 23 mostra o espectro de H NMR da amostra de PLA. A Figura 24 mostra os espectros dos polímeros funcionalizados. Figura 23 Espectro de H NMR da amostra de PLA



Pelo espectro de H NMR do PLA é possível observar dois picos característicos do polímero. Os picos em 1,60 ppm e 5,17 ppm são referentes aos grupos CH_3 e CH, respectivamente.

Figura 24 Espectros de H NMR das amostras de PLA e PLA-COH.



Analisando os espectros das amostras de PLA funcionalizadas, é possível observar os dois picos característicos dos grupos CH_3 e CH do polímero, em aproximadamente 1,6 e 5,2 ppm, respectivamente, assim como visto no polímero não funcionalizado.

Como a quantidade de grupos funcionais terminais no polímero é bastante pequena quando comparado ao tamanho da cadeia, a contribuição dos prótons é bem fraca, não sendo possível a detecção por essa análise de picos na região entre 7 e 8 ppm, referente à parte aromática, e em torno de 10 ppm do aldeído do salicilaldeído.

5.1.2.2 Massa molar e polidispersão dos PLA funcionalizados

A Tabela 5 mostra os resultados de massa molar numérica média (M_n), massa molar ponderal média (M_w) e polidispersão (M_w/M_n) obtidos para as diferentes amostras de PLA obtidos a partir da análise de cromatografia de permeação em gel (GPC) utilizando clorofórmio como fase móvel.

Amootro	Razão	Razão	м	м	M _w /M _n	
Amostra	La/Sn	SA/Sn	IVI _n	IVIW		
1	100	2	18.900	49.800	2,64	
2	300	2	25.700	59.700	2,32	
3	1000	2	19.300	31.000	1,61	
4	2500	2	25.000	42.700	1,71	
5	2500	10	14.400	17.200	1,19	
6	100	10	7.300	11.400	1,55	
PLA	2500	0	62.300	151.000	2,42	

Tabela 5 Massas molares (em g/mol) e polidispersão das amostras de PLA e PLA funcionalizado com grupo aldeído obtidos a partir da análise de GPC.

É possível observar que o PLA não funcionalizado, obtido da reação catalisada apenas com Sn(oct)₂, apresentou o maior valor de massa molar, de

62.300 g/mol. Além disso, comparando as amostras funcionalizadas utilizando mesma razão SA/Sn, o polímero de menor massa molar foi o de maior concentração de iniciador (menor razão La/Sn). Ao comparar amostras de mesma razão La/Sn, observa-se que para menores razões SA/Sn, ou seja, maior concentração de Sn(oct)₂ com relação à concentração de salicilaldeído, obtém-se um polímero de maior massa molar. O menor valor de massa molar (Mn= 7.300 g/mol) foi obtido na polimerização realizada nas razões La/Sn= 100 e SA/Sn= 10. As polidispersões obtidas variaram entre 1,19 a 2,64.

5.1.2.3 Concentração de grupos aldeídos terminais em PLA

A técnica de espectroscopia na região do ultravioleta apresenta alta sensibilidade para cromóforos presentes em pequena quantidade e foi utilizada neste trabalho como tentativa de confirmar a presença dos grupos terminais aldeído. Tal confirmação se daria considerando que a iniciação da reação de ROP introduziu um grupamento salicilaldeído no terminal da cadeia e o anel aromático do salicilaldeido apresenta um máximo de absorção na região do ultravioleta entre 250-260 nm.

A Tabela 6 mostra os resultados de teor de grupos terminais aldeído obtidos a partir da espectroscopia de UV-Vis. A quantificação da concentração de grupos aldeído, baseado na quantificação de salicilaldeído, foi feita por meio de uma curva de calibração preparada com soluções de salicilaldeído e medidas de absovância no comprimento de onda de 260 nm. A curva de calibração usada para quantificar salicilaldeído foi obtida com coeficiente de correlação (R^2) de 0,9939 (Anexo 1).

Amostro	Razão	Razão	Mn	Aba	Concentração
Amostra	La/Sn	SA/Sn	(g/mol)	AUS	AS ^a (ppm)
1	100	2	18.900	1,0115	3,11
2	300	2	25.700	0,3809	1,10
3	1000	2	19.300	0,1003	0,20
4	2500	2	25.000	0,0673	0,09
5	2500	10	14.400	0,1809	0,46
6	100	10	7.300	1,0689	3,29
PLA	2500	0	62.300	0,0383	0

Tabela 6 Absorvância (Abs) e concentração de salicilaldeído das amostras de PLA e PLA-COH obtidas por espectroscopia UV-Vis.

a Valor normalizado considerando a absorvância do PLA como zero

Pela análise dos resultados da Tabela 6, é possível observar que nas amostras com mesma razão SA/Sn (Amostras 1, 2, 3 e 4), os polímeros funcionalizados com menor razão La/Sn apresentaram maior absorvância no comprimento de onda de 260 nm. Ou seja, a amostra PLA-COH 100/2, é a que possui maior quantidade de grupamentos aldeídos. Comparando as amostras de mesma razão La/Sn (Amostras 4 e 5 e 1 e 6), nota-se que aquelas com maior razão SA/Sn tem maior absorvância, tendo mais grupamentos aldeídos. Relacionando com os resultados de GPC, as amostras de menor massa molar tem, consequentemente, maior quantidade de grupos aldeídos terminais.

A quantificação por UV-Vis mostrou que a estratégia de utilizar na polimerização de L-lactídeo um co-iniciador baseado em salicilaldeído teve sucesso, sendo possível a preparação de PLA com grupos aldeídos terminais necessários para a utilização na reação de Ugi. A concentração de grupos aldeídos terminais foi, entretanto, dependente das condições reacionais, tendo sido maior quando foi utilizada maior quantidade do sistema de iniciação.

5.1.2.4 Propriedades térmicas dos PLA funcionalizados

As propriedades térmicas dos PLA funcionalizados com aldeído foram obtidas a partir de análises de DSC. Resultados de valores das principais

transições térmicas e grau de cristalinidade desses polímeros obtidos das análises de DSC são mostrados na Tabela 7 e na Figura 25

	-		-						
Amostra	Razão La/Sn	Razão SA/Sn	T [°] c (°C)	T _{cc} ^e (°C)	∆H _{cc} ^e (J/g)	T _m ^e (°C)	ΔH _m ^e (J/g)	Tc ^d (°C)	X _c ^e (%)
1	100	2	58	98	23	168	65	106	45
2	300	2	59	96	7	170	60	107	57
3	1000	2	55	-	-	165	73	106	78
4	2500	2	58	-	-	169	72	110	77
5	2500	10	46	-	-	161 165	32	99	34
6	100	10	54	-	-	157	70	101	75
PLA	2500	0	45	-	-	152 162	58	98	62

Tabela 7 Transições térmicas e grau de cristalinidade de PLA e PLA-COH^a.

^a T_g , T_m e T_c são as temperaturas de transição vítrea, de fusão cristalina e de cristalização no resfriamento, respectivamente; e X_c o grau de cristalinidade.

^b T_{cc} é a temperatura de cristalização no aquecimento

[°] Dados retirados da segunda corrida de aquecimento

^d Dados retirados da corrida de resfriamento

^e Dados retirados da terceira corrida de aquecimento

Figura 25 Curvas de DSC (terceira corrida de aquecimento) das amostras de PLA e PLA-COH.



Analisando os resultados de DSC mostrados na Tabela 7, é possível observar pela segunda corrida de aquecimento que os polímeros funcionalizados apresentaram maior T_g quando comparados com o PLA não funcionalizado, provavelmente devido ao grupo funcional incorporado na cadeia.

Observa-se também que a T_m do PLA sem grupos funcionais aldeído ocorre em 162 °C, temperatura menor que o dos polímeros funcionalizados, exceto para os polímeros de razão SA/Sn = 10. Isso ocorre provavelmente pela presença de cristais mais perfeitos nas amostras funcionalizadas. Além disso, pela Figura 25 é possível notar que as amostras de PLA e PLA 2500/10 apresentam picos de T_m bimodais, possivelmente devido à cristalização de duas famílias de cristais de perfeição diferentes, ocasionando em T_m mais baixa nesses materiais.

5.1.2.5 Estabilidade térmica dos PLA funcionalizados

Foi também investigada a influência dos grupos aldeído terminais sobre a estabilidade térmica dos PLA funcionalizados. A avaliação da estabilidade das amostras de PLA e PLA-COH foi realizada a partir da análise termogravimétrica (TGA). A Figura 26 mostra a curva de TG, com foco na faixa de 200 a 350°C, e a Figura 27 a de DTG. A Tabela 8 mostra as temperaturas de início de degradação (T_{onset}) e a de máxima velocidade degradação (T_{máx}) de cada amostra, além do resíduo final na temperatura de 700 °C.

Figura 26 Curva de TG das amostras de PLA e PLA-COH com foco na região de 200 a 350 °C.



Figura 27 Curva de DTG das amostras de PLA e PLA-COH com foco na região de 200 a 350°C.



	Pico 1		Pic	o 2	Pesíduo
-	T _{onset} T _{máx}		T _{onset}	T _{máx}	(%)
	(°C)	(°C)	(°C)	(°C)	(70)
PLA-COH 100/2	-	-	247	265	1,42
PLA-COH 300/2	-	-	256	275	0,68
PLA-COH 1000/2	-	-	266	288	1,08
PLA-COH 2500/2	-	-	278	307	0,63
PLA-COH 2500/10	96	120	285	328	0,02
PLA-COH 100/10	94	122	242	263	1,34
PLA	96	112	256	275	0,53

Tabela 8 Temperaturas de início de perda de massa (T_{onset}) e de máxima velocidade de perda de massa ($T_{máx}$) das amostras de PLA e PLA-COH

Pode-se observar que as amostras apresentaram curvas de TG semelhantes, com basicamente um processo de degradação térmica. As amostras de PLA, PLA-COH 2500/10 e 100/10 apresentaram outro processo de degradação em temperaturas mais baixas, possivelmente devido à perda de solvente ainda presente na amostra, proveniente dos processos de purificação (solubilização em clorofórmio e precipitação em etanol). Além disso, foi possível notar pela análise de TGA das amostras de PLA-COH que, em menores razões La/Sn (maior quantidade de Sn), a temperatura de máxima taxa de degradação (T_{máx}) é menor, e o material começa a degradar em temperaturas mais baixas, isto é, à medida que La/Sn diminui (concentração de Sn aumenta) menor é a estabilidade térmica do PLA. Esse comportamento pode estar associado à presença de maior quantidade de Sn presente nas amostras, que pode estar catalisando processos de degradação térmica, mas também à menor massa molar do PLA obtido em reações com maior concentração de Sn.

A amostra PLA-COH 100/10 apresentou a menor estabilidade térmica entre as amostras com T_{onset} = 242,4 °C e $T_{máx}$ = 262,9 °C, respectivamente. Apenas as amostras de PLA-COH preparadas com razão La/Sn= 100 (maior quantidade de Sn) apresentaram quantidade de resíduo a 700 °C superior a 1%. Todas as demais apresentaram baixo teor de resíduos, isto é, inferior a 1%.

5.2 FUNCIONALIZAÇÃO DO PEG COM GRUPOS ÁCIDO CARBOXÍLICO

Para alcançar o objetivo principal deste trabalho de sintetizar um copolímero em bloco contendo segmentos de PLA e de PEG utilizando a reação multicomponente de Ugi, a síntese de PEG contento grupos funcionais ácido carboxílico foi investigada.

Optou-se por utilizar a reação de PEG com anidrido succínico. Utilizouse duas amostras de PEG com hidroxilas nos dois terminais e de massas molares nominais M_n= 2.000 e 6.000 g/mol. Foi utilizada estequiometria adequada para a funcionalização de apenas um dos terminais da cadeia. As amostras de PEG-COOH foram obtidas após 72 horas de reação e refluxo (Figura 28), gerando materiais de coloração branca (Tabela 9).

Figura 28 Reação de funcionalização do PEG com grupo ácido carboxílico.



Fonte: Elaborado pelo autor

Para confirmar a funcionalização dos polímeros modificados foram feitas análises de FTIR, GPC, UV-Vis, DSC, TGA e H NMR, tanto dos polímeros modificados, quanto dos polímeros antes da modificação, para que fosse feita a comparação entre os materiais. A Tabela 9 mostra as amostras produzidas.

Tabela 9 Designação das amostras de PEG deste trabalho.

Amostra	Observação
PEG 6000	Material original
PEG 2000	Material original
PEG-COOH 1	PEG 6000 Modificado
PEG-COOH 2	PEG 2000 Modificado

5.2.1 Estrutura do PEG funcionalizado com ácido carboxílico

Para confirmar a funcionalização das duas amostras de PEG com grupos ácido carboxílico, foram realizadas análises de FTIR de todas as amostras de PEG. A Figura 29 mostra os espectros de FTIR dos polímeros originais e após a funcionalização com grupo ácido carboxílico.

Figura 29 Espectros de FTIR das amostras de PEG e PEG-COOH.



É possível observar que os espectros das amostras modificadas estão bem semelhantes ao espectro do PEG não modificado. A banda intensa característica da deformação axial assimétrica da ligação C-O-C ocorre próximo a 1100 cm⁻¹ para todas as amostras, e a deformação axial de C-H aparece em torno de 2880 cm⁻¹. A diferença entre as amostras ocorre na região normalmente atribuída a grupos carbonila, entre 1600 e 1800 cm⁻¹. As amostras modificadas apresentaram uma banda em 1731 cm⁻¹, que pode ser atribuída à ligação C=O de éster (DAI et al., 2014; SILVERSTEIN et al., 2007). A clara presença dessa banda nas amostras modificadas é um indicativo de que houve a funcionalização do polímero com os grupos ácido carboxílico. Na amostra PEG-COOH 2 de menor massa molar (M_n = 2.000), essa banda apresenta-se mais intensa, o que foi mais uma confirmação da funcionalização pela reação com anidrido succínico, já que a concentração de grupos terminais deve aumentar com a diminuição da massa molar, tornando mais intenso as bandas relacionadas aos grupos terminais.

Para confirmar a funcionalização do polímero foi feita também a análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para as quatro amostras. Nas Figuras 30 e 31 é mostrada a comparação entre os espectros do polímero original e o funcionalizado.



Figura 30 Espectros de H NMR das amostras de PEG 6000 e PEG-COOH 1.

Figura 30 Espectros de H NMR das amostras de PEG 6000 e PEG-COOH 1.



Figura 31 Espectros de H NMR das amostras de PEG 2000 e PEG-COOH 2.



O pico característico do hidrogênio CH₂ do PEG aparece em todos os espectros, na região de 3,6 ppm (b). Além desse pico, as amostras de PEG 6000 e 2000 apresentam também um pico em 1,8 e 1,9 ppm (a), respectivamente, referente ao hidrogênio da hidroxila terminal desses polímeros.

Nas amostras funcionalizadas é possível observar o desaparecimento do pico referente à hidroxila e o surgimento de um pico em torno de 2,6 ppm referente ao hidrogênio vizinho ao grupo ácido (d) formado pela incorporação do anidrido succínico, sugerindo a funcionalização do material. Não foi possível identificar o pico da hidroxila nos polímeros funcionalizados com o ácido succínico, o que poderia indicar que o anidrido foi incorporado nas duas extremidades das cadeias de PEG. Essa hipótese não é, entretanto, suportada pelos resultados de FTIR, que mostraram ainda absorções provenientes de hidroxila e a não detecção das hidroxilas por H NMR pode estar relacionada a baixa quantidade desses grupos no polímero. Observa-se também que o pico relacionado ao ácido succínico é mais facilmente visualizado na amostra do PEG-COOH 2, que foi feita pela funcionalização do PEG 2000. Isso ocorre porque essa amostra tem menor massa molar, ou seja, os grupos terminais estão em maior quantidade. Há a formação também de um pico em torno de 4,2 ppm (c) nos polímeros funcionalizados, que seria do CH_2 final do PEG, que se liga ao anidrido succínico (JO et al., 2000; WANG, et al., 2010).

5.2.2 Massa molar de PEG

As massas molares das amostras de PEG utilizadas neste trabalho foram avaliadas por GPC. A Tabela 10 mostra os resultados de massa molar numérica média (M_n), massa molar ponderal média (M_w) e polidispersão (M_w/M_n) obtido para as diferentes amostras de PEG a partir da análise de GPC utilizando clorofórmio.

Tabela 10 Massas molares e polidispersão obtidas por GPC para amostras de PEG.

Amostra	M _n (g/mol)	M _w (g/mol)	M _w /M _n
PEG 6000	9.800	10.600	1,08

PEG 2000	3.200	3.500	1,09
PEG-COOH 1	8.600	9.100	1,05
PEG-COOH 2	3.100	3.400	1,10

Observa-se que para os polímeros não funcionalizados, o valor de massa molar experimental obtido por GPC é maior do que o informado pelo fabricante, utilizando o clorofórmio como fase móvel. Ao comparar com os polímeros funcionalizados, é possível notar que as massas molares não variaram muito em relação ao polímero de origem. A polidispersão dos polímeros modificados e não modificados foi baixa e um pouco maior que um.

5.2.3 Confirmação da funcionalização com ácido carboxílico

Com o objetivo de confirmar a funcionalização das duas amostras de PEG com grupo ácido carboxílico, foram realizadas análises de espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis) das amostras. A Figura 32 mostra os espectros de UV-visível das amostras de PEG originais e funcionalizadas, obtidas a partir de soluções 3 mg/mL dos polímeros em clorofórmio.





É possível notar pela análise que houve mudanças no perfil de absorção das duas amostras de PEG modificadas, pelo surgimento de uma nova banda de absorção em aproximadamente 256 nm, que não existem nas curvas dos polímeros originais. O resultado confirma a funcionalização das duas amostras de PEG com grupos ácido carboxílico, sendo a absorção no UV observada atribuída aos grupos cromóforos C=O presentes no fragmento de anidrido succínico introduzidos nos terminais de cadeia de PEG, já que as amostras de PEG originais não apresentam grupos cromóforos.

5.2.4 Propriedades térmicas de PEG funcionalizado

A Figura 33 mostra as curvas de DSC da segunda corrida de aquecimento das amostras de PEG. A Tabela 11 apresenta os valores das principais transições térmicas ($T_m \ e \ T_c$) e de entalpia (ΔH_m) e grau de cristalinidade (X_c) obtidos do segundo aquecimento da análise de DSC das amostras de PEG funcionalizadas. Para a comparação, são apresentados os

resultados da análise das amostras de PEG não funcionalizadas com grupos terminais ácido carboxílico.



Figura 33 Curvas de DSC (terceira corrida de aquecimento) das amostras de PEG e PEG-COOH.

Tabela 11 Transições térmicas, entalpias e grau de cristalinidade das amostras de PEG e PEG-COOH^a.

Amostra	T _m ^b (°C)	∆H _m ^b (J/g)	Т _с с (°С)	ΔH _c ^c (J/g)	X _c ^b (%)
PEG 6000	59 62	196	40	192	99
PEG 2000	53	191	32	184	97
PEG-COOH 1	55	162	36	146	82
PEG-COOH 2	39	140	26	134	71

^a T_m e T_c são as temperaturas de fusão cristalina e de cristalização (resfriamento a 10°C/min); $\Delta H_m e \Delta H_c$ são as entalpias de fusão e de cristalização.

^b Dados retirados da terceira corrida de aquecimento

^c Dados retirados da corrida de resfriamento

Todas as amostras apresentaram curvas de DSC com eventos endotérmicos correspondentes a fusão cristalina. Isso indica que tanto as amostras não modificadas quanto as amostras funcionalizadas são predominantemente cristalinas. Há, entretanto, grandes modificações na fusão cristalina dos polímeros funcionalizados quando comparada com os polímeros não funcionalizados.

Ao resfriar a amostra a 10 °C/min, todas as amostras apresentaram cristalização com temperatura de cristalização (T_c) variando de 40 a 26 °C. A funcionalização do polímero diminuiu a sua T_c , o que significa dizer que a introdução do grupo funcional terminal reduz a capacidade de cristalizar do polímero.

A funcionalização do PEG com grupos ácido carboxílico também reduz o grau de cristalinidade do polímero.

A partir da tabela é possível observar que a amostra funcionalizada apresenta uma T_m menor que seu polímero de origem, ou seja, há a diminuição da cristalinidade do material, que pode ser estar relacionada à inserção do grupamento ácido no final da cadeia do polímero.

5.2.5 Estabilidade de PEG funcionalizado com grupos ácido

As Figuras 34 e 35 mostram as curvas de TG e DTG, respectivamente, obtidas para as amostras de PEG e PEG-COOH. A Tabela 12 mostra os resultados das temperaturas de início da degradação (T_{onse}) e de máxima velocidade de degradação ($T_{máx}$) obtidos pela análise de TGA.

Figura 34 Curva de TG das amostras de PEG e PEG funcionalizado com grupo ácido carboxílico



Figura 35 Curva de DTG das amostras de PEG e PEG funcionalizado com grupo ácido carboxílico



	Pico 1		Pice	o 2	
	Tonset	T _{máx}	Tonset	T _{máx}	Resíduo (%)
	(°C)	(°C)	(°C)	(°C)	
PEG 6000	-	-	389	409	1,69
PEG 2000	-	-	389	410	0,83
PEG-COOH 1	194	227	380	402	1,50
PEG-COOH 2	219	269	393	412	1,48

Tabela 12 Temperaturas de início de perda de massa (T_{onset}) e de máxima velocidade de perda de massa ($T_{máx}$) das amostras de PEG e PEG funcionalizado com ácido carboxílico.

É possível observar pela análise de TGA que as amostras de PEG não funcionalizadas (6000 e 2000) apresentaram apenas um evento de perda de massa, enquanto as amostras modificadas apresentam dois eventos. O PEG-COOH 1 e PEG-COOH 2 tem o início da perda nas temperaturas T_{onset} = 194°C e 219°C, respectivamente, sendo provavelmente referente à perda do grupamento final da cadeia.

Não é observado nenhuma significativa diferença nas T_{máx} do segundo pico de DTG correspondente provavelmente a decomposição da cadeia principal dos PEGs funcionalizados em relação aos PEGs não modificados. O resultado também é um indicativo que o primeiro pico em DTG está associado à decomposição dos grupos terminais succínicos, e confirma a funcionalização do polímero.

5.3 COPOLÍMEROS PEG-PLA FLUORESCENTES

Os copolímeros em bloco PLA-b-PEG foram obtidos pela reação de Ugi, partindo de quatro componentes iniciais: um aldeído, um ácido carboxílico, uma amina e um isocianeto (Figura 36). Foram utilizados para a copolimerização dois dos PLA-COH funcionalizados anteriormente, obtidos com razão 100/2 e 100/10, e os dois PEG-COOH. Os componentes foram escolhidos de forma que tivessem massas molares diferentes para analisar a influência do tamanho da cadeia de cada um deles no copolímero final. Após

as 72 horas de reação foram obtidas as quatro amostras finais, denominadas Ugi 1-4.

Figura 36 Síntese dos copolímeros em bloco PLA-b-PEG pela reação de Ugi



Para confirmar a funcionalização dos polímeros modificados foram feitas análises de FTIR, GPC, UV-Vis, DSC, TGA e H NMR dos quatro copolímeros. A Tabela 13 resume as massas molares dos polímeros utilizados nas reações de Ugi realizadas para a obtenção dos copolímeros em bloco.

Amostro	PLA-COH	PEG-COOH
Amostra	M _n (g/mol)	M _n (g/mol)
Ugi 1	18.900	8.600
Ugi 2	18.900	3.100
Ugi 3	7.300	3.100
Ugi 4	7.300	8.600

Tabela 13 Massas molares dos polímeros utilizados para síntese dos copolímeros em bloco sintetizados pela reação de Ugi.

5.3.1 Estrutura dos copolímeros em bloco PLA-b-PEG

A Figura 37 mostra os espectros obtidos por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier dos quatro copolímeros obtidos.





É possível observar que os quatro espectros são bastante semelhantes. Porém, notam-se diferenças sutis nas amostras feitas com o PLA-COH de menor massa molar (Ugi 3 e 4). Neles, os picos presentes na região de 3000 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ e 1300 cm⁻¹ são mais intensos.

A Figura 38 mostra o espectro de FTIR do copolímero Ugi 1 e do PLA-COH e PEG-COOH utilizados na sua síntese. Observa-se que o espectro do copolímero é muito semelhante ao do PLA-COH. Isso ocorre porque a massa molar do PLA utilizado é muito maior que a do PEG, se sobressaindo muito mais no espectro do copolímero. Esse resultado também foi observado no copolímero Ugi 2.



Figura 38 Espectros de FTIR dos polímeros PLA e PEG e do copolímero Ugi 1.

A Figura 39 mostra o espectro do copolímero Ugi 4, feito a partir do PLA-COH de menor massa molar e do PEG-COOH de maior massa, e de seus polímeros formadores. Comparando os espectros dos três materiais, pode-se observar que o copolímero tem muitos picos correspondentes ao espectro de PLA, mas já é possível notar a presença de novas bandas em 1731 e 2878 cm⁻¹, encontrados no espectro do PEG. O pico característico do CH₃ do PLA é observado em 1455 cm⁻¹, já a banda referente à ligação C-O do PLA e C-O-C do PEG ficam sobrepostos no espectro em torno de 1100 cm⁻¹. Essa análise mostra a presença dos dois polímeros no copolímero obtido.



Figura 39 Espectros de FTIR dos polímeros PLA-COH e PEG-COOH e do copolímero Ugi 4.

5.3.2 Massa molar dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes

A Tabela 14 apresenta os valores de massa molar numérica média (M_n) , massa molar ponderal média (M_w) e polidispersão (M_w/M_n) obtidos para os copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes a partir da análise de GPC utilizando clorofórmio como fase móvel.

		-						
	Amostra	PLA-COH	PEG-COOH	M _n	Mw	NA /NA		
		M _n (g/mol)	M _n (g/mol)	(g/mol)	(g/mol)			
	Ugi 1	18.900	8.600	38.000	89.400	2,35		
-	Ugi 2	18.900	3.100	27.500	48.900	1,77		
	Ugi 3	7.300	3.100	8.400	11.300	1,34		
	Ugi 4	7.300	8.600	7.400	10.100	1,37		

Tabela 14 Massas molares dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes obtidas por GPC.

Por meio da análise de GPC, é possível notar que os copolímeros apresentam massa molar maior que a observada pelos polímeros que os deram origem, indicando que ocorreu a reação de Ugi. A exceção foi o copolímero Ugi 4, que apresentou Mn muito próximo do PLA-COH que o originou. É importante ressaltar que a reação de Ugi é uma reação multicomponente que liga os reagentes componentes da reação (reação do tipo click), formando uma única molécula de tamanho maior que os componentes originais e contendo os fragmentos dos reagentes. Como a presença de PEG no copolímero Ugi 4 foi comprovada pelas diferentes técnicas de caracterização utilizadas (FTIR e H NMR), é possível que o baixo valor de Mn determinado por GPC esteja sendo influenciado pelo efeito que o segmento de PEG exerce sobre o volume hidrodinâmico da molécula do copolímero. Isso deve ser considerado na análise do resultado, já que a técnica de GPC se baseia no volume hidrodinâmico, não sendo necessariamente possível considerar que o valor de Mn dos copolímeros seja uma mera soma das massas molares dos polímeros utilizados na sua síntese.

5.3.3 Absortividade no UV-Vis dos copolímeros PLA-b-PEG

Objetivando ter informações sobre o comportamento de absorção no ultravioleta dos copolímeros PLA-b-PEG, foram realizadas análises de espectroscopia no UV-Vis dos 4 copolímeros de Ugi sintetizados neste trabalho. O principal objetivo da análise foi demonstrar a inserção do fragmento de fluoresceína nos copolímeros PLA-b-PEG, já que este fragmento apresenta grupo cromóforo com forte absorvância na região de 400-500 nm, diferentemente dos polímeros que os originaram (PLA-COH e PEG-COOH) (ICART et al., 2016). Os espectros no UV-Vis dos copolímeros são mostrados na Figura 40.

Figura 40 Espectros de UV-Vis dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes.



Em todos os espectros de UV-Vis dos copolímeros, é possível observar a absorção na região destacada entre 400 e 500 nm, com máximo de absorção no comprimento de onda de aproximadamente 450 nm. Esse resultado indica a presença da estrutura da fluoresceína no copolímero PLA-b-PEG, demonstrando que houve a inserção desse grupo na cadeia copolímero (GALLAGHER et al., 2013).

5.3.4 Propriedades térmicas dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes

A Tabela 15 mostra as transições encontradas para os copolímeros pela análise de DSC.

-	Amostra	PLA-COH M _n (g/mol)	PEG-COOH M _n (g/mol)	Т _g ^b (°С)	T _m ^d (°C)	T _c ° (°C)
_	Ugi 1	18.900	8.600	60	164 170	111
_	Ugi 2	18.900	3.100	60	164 167	108
_	Ugi 3	7.300	3.100	-	153 158	112
-	Ugi 4	7.300	8.600	48	151 159	116

Tabela 15 Transições dos copolímeros obtidas pela análise de DSC.

^a T_g, T_m e T_c são as temperaturas de transição vítrea, de fusão cristalina e de cristalização no aquecimento.

^b Dados retirados da segunda corrida de aquecimento

^c Dados retirados da corrida de resfriamento

^d Dados retirados da terceira corrida de aquecimento

Observa-se que os copolímeros feitos com o PLA-COH de maior massa molar (Ugi 1 e 2) apresentaram T_g e T_m maiores. As T_m's dos quatro copolímeros são bem semelhantes às do PLA-COH utilizados na reação de Ugi. Para os copolímeros Ugi 1, 2 e 3, não foi visível fusão cristalina dos segmentos de PEG pelas análises de DSC, sugerindo que para essas amostras não ocorreu cristalização dos blocos de PEG no copolímero PLA-*b*-PEG. Entretanto, o copolímero Ugi 4 apresentou um evento endotérmico em aproximadamente 50°C que parece estar relacionado com fusão de cristais provenientes dos blocos de PEG. Nos copolímeros feitos com PLA de maior massa molar (Ugi 1 e 2), a T_g foi também bem semelhante ao PLA de origem, porém os copolímeros feitos com PLA de menor massa molar (Ugi 3 e 4), apresentaram uma T_g menor que a do PLA de origem. Isso pode ter ocorrido pela maior presença do PEG nessas cadeias, que aumentaria a flexibilidade na fase amorfa, diminuindo a T_g. A Figura 41 mostra as curvas de DSC da terceira corrida de aquecimento dos materiais.



Figura 41 Curvas de DSC (terceira corrida de aquecimento) das amostras de copolímero PLAb-PEG fluorescentes.

5.3.5 Estabilidade térmica dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes

As Figuras 42 e 43 mostram respectivamente as curvas de TG e DTG obtidas para os quatro copolímeros sintetizados. A Tabela 16 mostra os resultados das temperaturas de início da degradação (T_{onset}) e de máxima velocidade de degradação ($T_{máx}$) obtidos pela análise de TGA.




Figura 43 Curvas de DTG dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes.



	PLA-COH	PEG-COOH	Pico 1		Pico 2		Resíduo
Amostra	M _n (g/mol)	M _n (g/mol)	T _{onset} (°C)	T _{máx} (°C)	T _{onset} (°C)	T _{máx} (°C)	(%)
Ugi 1	18.900	8.600	267	280	350	365	1,45
Ugi 2	18.900	3.100	285	302	-	-	1,74
Ugi 3	7.300	3.100	271	294	369	386	3,82
Ugi 4	7.300	8.600	282	304	383	402	5,20

Tabela 16 Temperaturas de início de perda de massa (T_{onset}) e de máxima velocidade de perda de massa ($T_{máx}$) e resíduo a 700 dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes.

Pela análise de TGA, é possível observar que os copolímeros apresentaram dois eventos de perda de massa: o primeiro iniciando entre 266-285°C, e o segundo entre 349-382°C. Comparando com as curvas de TGA dos polímeros funcionalizados apresentadas anteriormente, pode-se notar que a primeira perda de massa é referente ao PLA, enquanto o segundo evento é referente ao PEG.

Além disso, comparando os materiais, é possível ver que o copolímero Ugi 4 foi o que apresentou uma maior perda de massa no segundo evento, enquanto no Ugi 2, só foi possível observar o primeiro evento. Isso ocorre porque o Ugi 4 foi feito com o PLA de menor massa e com o PEG de maior massa, ou seja, ambos os polímeros conseguem ser bem observados na análise, já que o percentual de ambos na cadeia polimérica é próximo. Já no copolímero Ugi 2 foi utilizado o PLA de alta massa molar e o PEG de baixa. Dessa forma, a massa do copolímero utilizada para a realização da análise é praticamente toda referente ao PLA, isto é, a quantidade de PEG incorporada no copolímero deve ser muito pequena e praticamente não é detectável.

A ausência do segundo evento de perda de massa, correspondente a decomposição de PEG, pode também estar relacionada a não ocorrência da reação de Ugi em larga extensão. Esta hipótese tem suporte nos resultados de absortividade no UV-Vis, onde a curva do copolímero Ugi 2 foi aquela que apresentou a menor absorção na faixa de 400 a 500 nm.

5.3.6 Composição dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes

A composição dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes foi estimada por meio de H NMR. Os espectros de H NMR dos quatro copolímeros são mostrados na Figura 44.

Figura 44 Espectros de H NMR dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes obtidos pela reação de Ugi.



Os picos em 5,2 e 1,6 ppm são característicos dos hidrogênios do CH e CH_3 do PLA, respectivamente, e aparecem nos espectros de H NMR do PLA-COH 100/2 e 100/10. Já o pico em 3,7 ppm é referente ao CH_2 do PEG, tendo também aparecido nos espectros de H NMR das amostras de PEG-COOH.

Pelas análises de H NMR dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes obtidos pela reação de Ugi, é possível observar a presença dos picos de ambos os polímeros formadores dos copolímeros. Dessa forma, esses espectros sugerem que ocorreu a ligação entre os polímeros funcionalizados de PLA e PEG após a reação de Ugi.

No copolímero Ugi 1, sintetizado a partir do PLA e do PEG de maiores massas molares, foi possível observar o pico de ambos os polímeros, mas o de PEG apresentou intensidade baixa. No copolímero Ugi 2, preparado a partir do mesmo PLA, mas com PEG menor, o pico referente ao PEG praticamente não apareceu, sendo possível ver apenas traços. Nos copolímeros Ugi 3 e Ugi 4, feitas com PLA de menor massa molar, foi possível identificar uma maior intensidade do pico referente ao PEG, principalmente na Ugi 4, em que foi utilizado o PEG de maior massa molar.

A equação abaixo foi utilizada para determinar a razão molar PLA/PEG nos copolímeros em função da área dos sinais de CH₃ e CH₂ dos espectros de H NMR (LIMA e ANDRADE, 2012). Os resultados são apresentados na Tabela 17.

$$\frac{LA}{EG} = \frac{\frac{I_{CH3}}{3}}{\frac{I_{CH2}}{4}} = 1,333 \times \frac{I_{CH3}}{I_{CH2}}$$

Amostra	PLA-COH	PEG-COOH	I _{CH3}	I _{CH2}	Razão
Amostra	(M _n)	(M _n)	(1,6 ppm)	(3,7 ppm)	PLA/PEG
Ugi 1	18.900	8.600	3,08	0,10	41,07
Ugi 2	18.900	3.100	3,47	-	-
Ugi 3	7.300	3.100	3,07	0,69	5,93
Ugi 4	7.300	8.600	3,10	1,51	2,74

Tabela 17 Razão PLA/PEG nos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes.

A partir da tabela é possível verificar que a amostra com maior proporção de PEG é a Ugi 4, enquanto que a que tem menor proporção é a Ugi 2, a qual o teor de PEG foi tão baixo, que não foi possível medir a área do pico.

5.3.7 Caracterização das micelas

Os copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes sintetizados neste trabalho foram utilizados na tentativa de preparar nanopartículas fluorescentes a partir de micelas. Considerando que esses copolímeros em bloco possuem segmentos hidrofóbicos de PLA e hidrofílicos de PEG, poderia se esperar que por solubilização dos materiais em água, pudesse ser obtidas micelas. Assim, os copolímeros foram dispersos em água (0,5 mg/mL) e agitados a 20.000 rpm por 10 minutos, sendo em seguida analisados em analisador de tamanho de partícula por dispersão de luz dinâmica (DLS).

A Tabela 18 mostra os diâmetros médios de partículas preparadas com os copolímeros em água, obtidos por DLS.

Amostra	PLA-COH (M _n)	PEG-COOH (M _n)	Diâmetro médio (nm)
Ugi 1	18.900	8.600	3199
Ugi 2	18.900	3.100	1990
Ugi 3	7.300	3.100	1281
Ugi 4	7.300	8.600	802

Tabela 18 Diâmetro médio de partículas dos copolímeros PLA-b-PEG obtidos por DLS.

Os resultados mostram que como resultado da solubilização dos copolímeros PLA-b-PEG, obtem-se partículas que apresentam tamanho médio muito grande, acima das dimensões nanométricas e, portanto, não podem ser consideradas micelas. As partículas obtidas a partir dos copolímeros feitos com o PLA de maior massa molar apresentaram os maiores tamanhos, como esperado.

5.3.8 Caracterização de microesferas fluorescentes

Visando dar aplicabilidade aos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes sintetizados, esses copolímeros foram utilizados na preparação de micropartículas (microesferas) fluorescentes. Para tal, foi utilizado o método de emulsificação-evaporação de solvente (ICART et al., 2016).

Assim, microesferas foram preparadas a partir dos copolímeros fluorescentes e caracterizadas quanto a sua morfologia, por microscopia eletrônica de varredura (SEM) e quanto a seu tamanho médio de partículas.

5.3.8.1 Morfologia das microesferas fluorescentes por SEM

As imagens da microscopia eletrônica de varredura das partículas preparadas com os quatro copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes são mostradas na Figura 45.

Figura 45 Imagens de SEM das partículas feitas pelos copolímeros A) Ugi 1; B) Ugi 2; C) Ugi 3; D) Ugi 4 com ampliações de 1000 e 3000x.



A partir das imagens obtidas por SEM, é possível observar que todos os copolímeros foram capazes de formar partículas esféricas, mas com distribuição de tamanho não homogêneo. A Tabela 19 apresenta os valores de diâmetro médio de partículas das microesferas formadas pelos quatro copolímeros.

	Média (µm)	Desvio padrão (µm)
Ugi 1	12,3	5,44
Ugi 2	4,9	1,67
Ugi 3	3,9	1,30
Ugi 4	10,2	3,03

Tabela 19 Diâmetro médio das partículas.

Analisando as imagens de SEM e a tabela, é possível observar que as partículas feitas com os copolímeros Ugi 1 e Ugi 4 foram as que apresentaram maior tamanho e superfície com topografia irregular. Ambos os copolímeros foram feitos com o PEG de maior massa molar, ou seja, tem maior razão de PEG na cadeia, que tem a capacidade de formar pequenos poros na superfície das partículas (JIANG e SCHWENDEMAN, 2001). As partículas feitas com os copolímeros Ugi 2 e Ugi 3 apresentaram superfícies com topografias mais regulares. O copolímero Ugi 2, foi o que formou partículas mais homogêneas, lisas e com menor agregação entre elas, já que sua cadeia é praticamente toda feita apenas de PLA (MHLANGA et al., 2015).

6 CONCLUSÕES

O sistema iniciador formado por $Sn(Oct)_2$ e salicilaldeído é efetivo na polimerização de L-lactídeo, sendo possível controlar o valor de massa molar do PLA obtido a partir das razões La/Sn e SA/Sn. Menores valores de massa molar são obtidos em baixa razão La/Sn e alta razão SA/Sn. Nesta Dissertação, o menor valor de M_n (M_n= 7.300 g/mol) foi obtido na polimerização realizada nas razões La/Sn= 100 e SA/Sn= 10.

É possível a introdução de grupos aldeídos terminais em PLA utilizando-se salicilaldeido como co-iniciador da reação de ROP, e a concentração desses grupos terminais é dependente das condições reacionais, sendo maior quando maior quantidade do sistema de iniciação é utilizada.

A introdução de grupos ácido carboxílico terminais em PEG é possível pela reação de anidrido succínico com o grupo terminal hidroxila do PEG, funcionalização que pode ser confirmada por FTIR, H NMR e espectroscopia no UV-Vis. Além disso, as duas perdas de massa observadas pelo TGA nos polímeros modificados também indica o sucesso da reação. A funcionalização do PEG diminuiu a cristalinidade do polímero e sua T_m, como visto por DSC.

A obtenção de copolímeros em bloco PLA-b-PEG foi realizada com sucesso pela reação de Ugi. As análises de FTIR e H NMR mostraram os picos característicos de ambos os polímeros, e o TGA também indicou a degradação dos dois materiais. A massa molar dos polímeros iniciais influencia na característica dos copolímeros finais. A espectroscopia de UV-Vis mostrou que a incorporação da fluoresceína foi feita com sucesso pela observação da banda característica entre 400 e 500 nm.

A utilização dos copolímeros para obtenção das micelas não foi possível pela técnica utilizada, já que o material resultante apresentou tamanho muito grande, sendo acima das dimensões nanométricas.

Pela análise de SEM foi possível confirmar a obtenção de microesferas com os quatro copolímeros sintetizados, apesar de apresentarem distribuição de tamanho não homogênea. A proporção de PLA e PEG no copolímero é um fator importante nas características das partículas formadas.

Dessa forma, os resultados observados confirmam a funcionalização de ambos os polímeros com os grupamentos desejados, e mostram que a reação de Ugi é um método eficaz para a obtenção de copolímeros em bloco fluorescentes. A obtenção das micropartículas pode ser importante para uma possível aplicação em encapsulamento de fármacos, e a presença da fluoresceína torna o material ainda mais importante dentro da área de tratamento de câncer.

7 SUGESTÕES

- Utilizar outro componente isocianeto na reação de Ugi, de forma a incorporar um *target* ao material. Os *targets* são grupos importantes para destinação do conjugado às células tumorais em futuras aplicações na área de tratamento de câncer.
- 2. Obter nanopartículas a partir dos copolímeros PLA-b-PEG fluorescentes feitos pela reação de Ugi contendo um fármaco anticâncer encapsulado.
- Testar a liberação do fármaco e a fluorescência das nanopartículas para avaliar a aplicabilidade do material.

REFERÊNCIAS

AGATEMORT, C.; SHAVER, M. Tacticity-induced changes in the micellization and degradation properties of poly(lactic acid)-block-poly(ethylene glycol) copolymers. **Biomacromolecules**, [S.I.], v. 14, n. 3, p. 699-708, 2013. DOI: 10.1021/bm400060x. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402292>. Acesso em: 19 jul 2017.

ANANDA, K.; NACHARAJU, P.; SMITH, P.; ACHARYA, S.; MANJULA, B. Analysis of functionalization of methoxy–PEG as maleimide–PEG. **Analytical Biochemistry**, [S.I.], v. 374, n. 2, p. 231–242, 2008. DOI: 10.1016/j.ab.2007.11.034. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/18158909>. Acesso em: 22 mai 2017.

BARRETO, A. Reações multicomponentes de isocianetos consecutivas assistidas por micro-ondas: síntese de ciclopeptóides e ciclodepsipeptóides análogos da verticilida e sansalvamida A. 2013. 284 f. Tese (Doutorado), Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

BASKO, M.; BEDNAREK, M. Synthesis of functionalized polylactide by cationic activated monomer polymerization. **Reactive & Functional Polymers**, [S.I.], v. 72, n. 4, p. 213–220, 2012. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2012.02.003. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138151481200020X. Acesso em: 06 dez 2017.

BEDNAREK, M.; BASKO, M.; BIEDRON, T.; KUBISA, P.; PLUTA, M. Aggregation of polylactide with carboxyl groups at one chain end in the presence of metal cations. **Polymer Bulletin**, [S.I.], v. 71, n. 8, p. 1891–1907, 2014. DOI: 10.1007/s00289-014-1162-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00289-014-1162-x>. Acesso em: 05 dez 2017.

BEDNAREK, M.; BASKO, M.; BIEDRON, T.; WOJTCZAK, E.; MICHALSKI, A. Polymerization of lactide initiated by primary amines and catalyzed by a protic acid. **European Polymer Journal**, [S.I.], v. 71, p. 380–388, 2015. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2015.08.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305715004292>. Acesso em: 06 dez 2017. BERNARD, K.; DEGÉE, P.; DUBOIS, P. Regioselective end-functionalization of polylactide oligomers with D-glucose and D-galactose. **Polymer International**, [S.I.], v. 52, n. 3, p. 406-411, 2003. DOI: 10.1002/pi.1050. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pi.1050. Acesso em: 25 out 2017.

DAI, L.; LIU, Y.; WANG, Z.; GUO, F.; SHI, D.; ZHANG, B. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement. **Materials Science and Engineering C**, [S.I.], v. 41, p. 161–167, 2014. DOI: 10.1016/j.msec.2014.04.041. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907749>. Acesso em: 14 set 2017.

D'ARCY, R.; TIRELLI, N. Mitsunobu reaction: a versatile tool for PEG end functionalization. **Macromolecular Rapid Communications**, [S.I.], v. 36, n. 20, p. 1829–1835, 2015. DOI: 10.1002/marc.201500380. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/marc.201500380. Acesso em: 22 mai 2017.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent reactions with isocyanides. **Angewandte Chemie International Edition**, [S.I.], v. 39, n. 18, p. 3168-3210, 2000. DOI: 10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U. Disponível em: . Acesso em: 06 set 2016.

FLORCZAK, M.; MICHALSKI, A.; KACPRZAK, A.; BRZEZINSKI, M.; BIEDRÓN, T.; PAJAK, A.; KUBISA, P.; BIELA, T. MALDI-TOF analysis of lactide oligomers with functional end groups. **Reactive and Functional Polymers**, [S.I.], v. 104, p. 71–77, 2016. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2016.05.010. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138151481630102X. Acesso em: 06 dez 2017.

FRENCH, A.; THOMPSON, A.;DAVIS, B. High-Purity Discrete PEG-Oligomer Crystals Allow Structural Insight. **Angewandte Chemie International Edition**, [S.I.], v. 48, n. 7, p. 1248 –1252, 2009. DOI: 10.1002/anie.200804623. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.200804623>. Acesso em: 24 nov 2017. GALLAGHER, S.; KAVANAGH, A.; FLOREA, L.; FARLANE, D.; FRASER, K.; DIAMOND, D. Temperature and pH triggered release characteristics of water/fluorescein from 1-ethyl-3-methylimidazolium ethylsulfate based ionogels. **Chemical Communications**, [S.I.], v. 49, n. 41, p. 4613-4615, 2013. DOI: 10.1039/c3cc41272e. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579593>. Acesso em: 25 jan 2018.

GUPTA, B.; REVAGADE, N.; HIBORN, J. Poly(lactic acid) fiber: An overview. **Progress in Polymer Science**, [S.I.], v. 32, n. 4, p. 455–482, 2007. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.01.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007967000700007X>. Acesso em: 25 out 2017.

HASSOUNA, F. RAQUEZ, J.; ADDIEGO, F.; TONIAZZO, V.; DUBOIS, P.; RUCH, D. New development on plasticized poly(lactide): Chemical grafting of citrate on PLA by reactive extrusion. **European Polymer Journal**, [S.I.], v. 48, n. 2, p. 404–415, 2012. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2011.12.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001430571100440X>. Acesso em: 22 mai 2017.

HOIDY, W.; AHMAD, M.; AL-MULLA, E.; IBRAHIM, N. Preparation and characterization of polylactic acid/polycaprolactone clay nanocomposites. **Journal of Applied Sciences**, [S.I.], v. 10, n. 2, p. 97-106, 2010. DOI: 10.3923/jas.2010.97.106. Disponível em:

">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Characterization_of_Polylactic_AcidPolycaprolactone_Clay_Nanocomposites>">https://www.researchgate.net/publication/42586794_Preparation_and_Polylacterization_Polylacte

HWANG, S.; RUBINO, M.; AURAS, R.; LEE, S.; LEE, C.; LEE, J.; SHIM, J.; SELKE, S.; SOTO-VALDEZ, H.; MATUANA, L. Grafting of maleic anhydride on poly(L-lactic acid). Effects on physical and mechanical properties. **Polymer Testing**, [S.I.], v. 31, n. 2, p. 333-344, 2012. DOI: 10.1016/j.polymertesting.2011.12.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142941811002091>. Acesso em: 22 mai 2017.

ICART, L.; FERNANDES, E.; AGÜERO, L.; RAMÓN, J.; ZALDIVAR, D.; DIAS, M. Fluorescent microspheres of poly(ethylene glycol)–poly(lactic acid)– fluorescein copolymers synthesized by Ugi four-component condensation. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.I.], v. 133, n. 9, p. 42994, 2016. DOI: 10.1002/app.42994. Disponível em:

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/app.42994>. Acesso em: 31 mai 2016.

ICART, L.; SANTOS, E.; PEREIRA, E.; FERREIRA, S.; SAEZ, V.; RAMON, J.; NELE, M.; PINTO, J.; TOLEDO, R.; SILVA, D.; SOUZA Jr, F. PLA-b-PEG/magnetite hyperthermic agent prepared by Ugi four component condensation. **Express Polymer Letters**, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 188-203, 2016. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2016.18. Acesso em: 29 ago 2016.

JAMSHIDIAN, M.; TEHRANY, E.; IMRAN, M.; JACQUOT, M.; DESOBRY, S. Poly-Lactic Acid: Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [S.I.], v. 9, n.5, p. 552-571, 2010. DOI: 10.1111/j.1541-4337.2010.00126. Disponível em: ">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1541-4337.2010.00126.x>. Acesso em: 25 out 2017.

JIANG, W.; SCHWENDEMAN, S. Stabilization and Controlled Release of Bovine Serum Albumin Encapsulated in Poly(D, L-lactide) and Poly(ethylene glycol) Microsphere Blends. **Pharmaceutical Research**, [S.I.], v. 18, n. 6, p. 878-885 2001. DOI: 10.1023/A:1011009117586. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11474795>. Acesso em: 22 nov 2017.

JO, S.; ENGEL, P.; MIKOS, A. Synthesis of poly(ethylene glycol)-tethered poly(propylene fumarate) and its modification with GRGD peptide. **Polymer**, [S.I.], v. 41, n. 21, p. 7595–7604, 2000. DOI: 10.1016/S0032-3861(00)00117-8. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386100001178. Acesso em: 06 dez 2017.

LASPRILLA, A.; MARTINEZ, G.; LUNELLI, B.; JARDINI, A.; MACIEL, R. Polylactic acid synthesis for application in biomedical devices — A review. **Biotechnology Advances**, [S.I.], v. 30, n. 1, p. 321–328, 2012. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.06.019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975011000954>. Acesso em: 25 out 2017.

LI, L.; KAN, X.; DENG, X.; SONG, C.; DU, F.; LI, Z. Simultaneous dual endfunctionalization of PEG via the Passerini three-component reaction for the synthesis of ABC miktoarm terpolymers. **Journal of Polymer Science**, Part A: Polymer Chemistry, [S.I.], v. 51, n. 4, p. 865-873, 2013. DOI: 10.1002/pola.26443. Disponível em:

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pola.26443>. Acesso em: 22 mai 2017.

LIMA, F.; ANDRADE, T. Síntese e caracterização de copolímeros do tipo ABA para encapsulação de hemoglobina bovina. **Química Nova**, [S.I.], v. 35, n. 5, p. 956-961, 2012. DOI: 10.1590/S0100-40422012000500017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000500017&script=sci abstract>. Acesso em: 21 out 2017.

MAHOU, R.; WANDREY, C. Versatile Route to Synthesize Heterobifunctional Poly(ethylene glycol) of Variable Functionality for Subsequent Pegylation. **Polymers**, [S.I.], v. 4, n. 1, p. 561-589, 2012. DOI: 10.3390/polym4010561. Disponível em: http://www.mdpi.com/2073-4360/4/1/561>. Acesso em: 06 dez 2017.

MHLANGA, N.; RAY, S.; LEMMER, Y.; SMITH, J. Polylactide-based Magnetic Spheres as Efficient Carriers for Anticancer Drug Delivery. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [S.I.], v. 7, n. 40, p. 22692–22701, 2015. DOI: 10.1021/acsami.5b07567. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.5b07567>. Acesso em: 21 out 2017.

MUENPRASAT, D.; SUTTIREUNGWONG, S.; TONGPIN, C. Functionalization of poly(lactic acid) with maleic anhydride for Biomedical Application. **Journal of Metals, Materials and Minerals**, [S.I.], v. 20, n. 3, p. 189-192, 2010. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/Functionalization-of-Poly(Lactic-Acid)-with-Maleic-MUENPRASAT-

SUTTIREUNGWONG/e8a6bdfb728aa8be008ef2d924dc16c924c8b8a3>. Acesso em: 09 nov 2017.

PASUT, G.; VERONESE, F. Polymer–drug conjugation, recent achievements and general strategies. **Progress in Polymer Science**, [S.I.], v. 32, n. 8, p. 933–961, 2007. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007967000700706>. Acesso em: 24 nov 2017.

PEREIRA, R.; MORALES, A. Estudo do comportamento térmico e mecânico do PLA modificado com aditivo nucleante e modificador de impacto. **Polímeros**, [S.I.], v. 24, n. 2, p. 198-202, 2014. DOI: 10.4322/polimeros.2014.042. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282014000200010&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 03 dez 2016

PIELICHOWSKI, K.; FLEJTUCH, K. Differential scanning calorimetry studies on poly(ethylene glycol) with different molecular weights for thermal energy storage materials. **Polymers for advanced technologies**, [S.I.], v. 13, n. 10, p. 690-696, 2002. DOI: 10.1002/pat.276. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pat.276. Acesso em: 15 set 2017.

SAINI, P.; ARORA, M.; KUMAR, M. Poly(lactic acid) blends in biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.I.], v. 107, p. 47–59, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16302071. Acesso em: 09 nov 2017.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMLE, D. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7a edição. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

TAO, L.; YANG, B.; ZHAO, Y.; FU, C.; ZHU, C.; ZHANG, Y.; WANG, S.; WEI, Y. Introducing the Ugi reaction into polymer chemistry as a green click reaction to prepare middle-functional block copolymers. **Polymer Chemistry**, [S.I.], v. 5, n. 8, p. 2704-2708, 2014. DOI: 10.1039/c4py00001c. Disponível em: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/py/c4py00001c#!divAbstract >. Acesso em: 11 jun 2016.

TAO, L. YANG, B.; ZHAO, Y.; REN, X. ZHANG, X.; FU, C.; ZHANG, Y.; WEI, Y. The power of one-pot: a hexa-component system containing π – π stacking, Ugi reaction and RAFT polymerization for simple polymer conjugation on carbon nanotubes. **Polymer Chemistry**, [S.I.], v. 6, n. 4, p. 509-513, 2015. DOI: 10.1039/c4py01323a. Disponível em:

http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/py/c4py01323a#!divAbstract >. Acesso em: 10 out 2016.

TYLER, B.; GULLOTTI, D.; MANGRAVITI, A.; UTSUKI, T.; BREM, H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.I.], v. 107, p. 163-175, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27426411. Acesso em: 07 nov 2017.

UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. **Endeavour**, [S.I.], v. 18, n. 3, p. 115-122, 1994. DOI: 10.1016/S0160-9327(05)80086-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160932705800869>. Acesso em: 04 nov 2016. UGI, I.; WERNER, B.; DÖMLING, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. **Molecules**, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 53-66, 2003. DOI: 10.3390/80100053. Disponível em: http://www.mdpi.com/1420-3049/8/1/53>. Acesso em: 13 set 2016.

VERONESE, F.; PASUT. PEGylation, successful approach to drug delivery. **Drug Discovery Today**, [S.I.], v. 10, n. 21, p. 1451-1458, 2005. DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03575-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243265>. Acesso em: 24 nov 2017.

WU, Y.; WANG, W.; CHEN, Y.; SHUAI, X.; CHEN, Q.; LIAN, G. The investigation of polymer-siRNA nanoparticle for gene therapy of gastric cancer in vitro. **International Journal of Nanomedicine**, [S.I.], v. 9, n. 5, p. 129-136, 2010. DOI: 10.2147/IJN.S8503. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309399. Acesso em: 28 jun 2017.

WESSJOHANN, L.; NEVES, R.; RIVERA, D. Multiple multicomponent reactions with isocyanides. In: NENAJDENKO, V. **Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science**. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2012, c. 7, p. 233. DOI: 10.1002/9783527652532.ch7. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527652532.ch7. Acesso em: 06 set 2016.

XIAO, L.; YANG, G.; GAUTHIER, M. Poly(Lactic Acid)-Based Biomaterials: Synthesis, Modification and Applications. **Biomedical Science, Engineering and Technology**. In Tech, 2012. DOI: 10.5772/23927. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/biomedical-science-engineering-andtechnology/poly-lactic-acid-based-biomaterials-synthesis-modification-andapplications>. Acesso em: 23 nov 2017.

ZALIPSKY, S. Chemistry of polyethylene glycol conjugates with biologically active molecules. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.I.], v. 16, n. 2, p. 157-182, 1995. DOI: 10.1016/0169-409X(95)00023-Z. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0169409X9500023Z. Acesso em: 24 nov 2017.

ZHAO, Y.; ZHAI, Y.; MA, G.; SU, Z. Kinetic analysis and improvement of the Williamson reaction for the synthesis of poly(ethylene glycol) propionaldehyde. **Journal of Applied Polymer Science**, [S.I.], v. 111, n. 3, p. 1638–1643, 2008. DOI: 10.1002/app.29140. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/app.29140. Acesso em: 28 nov 2017.

ZHU, J. Recent developments in the isonitrile-based multicomponent synthesis of heterocycles. **European Journal of Organic Chemistry**, [S.I.], v. 2003, n. 7, p. 1133-1144, 2003. DOI: 10.1002/ejoc.200390167. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejoc.200390167. Acesso em: 13 set 2016.

APÊNDICE A – CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA ANÁLISE DE UV-VIS



Figura 46 Curva de calibração do salicilaldeído

APÊNDICE B – ESPECTROS DE H NMR DOS COPOLÍMEROS PLA-B-PEG OBTIDOS PELA REAÇÃO DE UGI

Figura 47 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 1 obtido pela reação de Ugi.



Figura 48 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 2 obtido pela reação de Ugi.





Figura 49 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 3 obtido pela reação de Ugi

Figura 50 Espectro de H NMR do copolímero Ugi 4 obtido pela reação de Ugi



APÊNDICE C – CURVAS DE DSC DAS AMOSTRAS DE PLA, PEG E SUAS FUNCIONALIZAÇÕES



Figura 51 Curvas de DSC do primeiro aquecimento das amostras de PLA e PLA-COH.

Figura 52 Curvas de DSC do segundo aquecimento das amostras de PLA e PLA-COH.





Figura 53 Curvas de DSC do resfriamento das amostras de PLA e PLA-COH.

Figura 54 Curvas de DSC do primeiro aquecimento das amostras de PEG e PEG-COOH.





Figura 55 Curvas de DSC do segundo aquecimento das amostras de PEG e PEG-COOH.

Figura 56 Curvas de DSC do resfriamento das amostras de PEG e PEG-COOH.



APÊNDICE D – TRABALHOS GERADOS A PARTIR DESTA DISSERTAÇÃO

VON DER WEID, J.; DIAS, M.; ICART, L. Funcionalização de poli(ácido lático) e poli(etileno glicol) para aplicação na reação multicomponente de Ugi. In: Congresso Brasileiro de Polímeros, 14., 2017, Águas de Lindóia. **Anais...** São Paulo: [S.I.], 2017. Pôster.

VON DER WEID, J.; DIAS, M.; ICART, L. Copolímeros de poli(ácido lático) epoli(etileno glicol)sintetizados pela reação de Ugi. In: Encontro Técnico de Materiais e Química, 9., 2017, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro: [S.I.], 2017. Pôster.