

Tiago Espinosa de Oliveira

**Investigação computacional das propriedades
estruturais, termodinâmicas e dinâmicas do
polímero termossensível
poli(*N*-isopropilacrilamida) em solução aquosa.**

Porto Alegre

2016

Tiago Espinosa de Oliveira

**Investigação computacional das propriedades estruturais,
termodinâmicas e dinâmicas do polímero termossensível
poli(*N*-isopropilacrilamida) em solução aquosa.**

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

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Instituto de Química - IQ

Programa de Pós-Graduação em Química - PPGQ

Orientador: Prof. Dr. Paulo Augusto Netz

Porto Alegre

2016

*À minha família e amigos, por todo afeto, apoio e compreensão
fornecidos durante todos estes anos.*

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa Fernanda e meus filhos por estarem sempre ao meu lado com palavras e gestos de incentivo nas minhas escolhas e por dividirem os momentos de alegrias e tristezas. E por sempre me mostrarem o melhor caminho para me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus pais, Renato e Luzia, por todo apoio durante toda minha vida. Sempre estiveram disponíveis e nunca mediram esforços para me mostrar o caminho certo e ajudar na minha busca pessoal e profissional.

Ao meu irmão, Tobias, pela amizade e companherismo, sempre pronto e disposto a ajudar, discutir e incentivar em qualquer tipo de projeto ou objetivo. E também ao meu primo, amigo e irmão Ariel que assim como o Tobias sempre esteve ao meu lado para incentivar e ajudar nas minhas realizações.

Ao meu orientador Paulo Netz pela oportunidade, disponibilidade, paciência e amizade. Por todas as incontáveis discussões e conversas que proporcionaram um conhecimento inestimável. E não há como não agradecer também a toda sua família que me acolheu e ajudou na adaptação durante o período sanduíche na Alemanha.

Aos professores Hubert Stassen, Paolo Livotto, Paulo Gonçalves e Valter Stefani que contribuíram na minha formação como pesquisador e me inspiraram e contribuíram com a minha formação.

Ao meu orientador, durante o período sanduíche, Kurt Kremer pelo acolhimento e oportunidade de desenvolver minha pesquisa, compartilhando de seu conhecimento e opiniões. Também gostaria de agradecer a todo suporte e hospitalidade do Instituto Max Planck em Mainz (MPIP).

Aos meus colegas e amigos do Grupo de Química Teórica Luis André, Sandro, Vanessa, Andreia, Josene, Ícaro, Fábio, Matheus, Ricardo, Luis Maurício, Jessé, William e tantos outros que passaram pelo laboratório pela amizade e disposição a ajudar em todos os momentos. Não há como não agradecer aos amigos que fiz no MPIP Debashish, Robinson, Nancy, Svenja, Jan, Horacio, Joseph, Doris, Tanja, Alice, Staffan, Cesarin, Lillian, Lívia e tantos outros.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelas bolsas de doutorado e período sanduíche através do programa Ciências Sem Fronteiras que tornaram possível a realização dessa pesquisa. Assim como ao Centro Nacional de Supercomputação (CESUP) pelo suporte operacional.

"Remember: your focus determines your reality."

Quin Gon Jinn

Resumo

Polímeros termossensíveis apresentam grandes alterações em suas propriedades quando submetidos a pequenas mudanças de temperatura (T) próximas à temperatura de solução crítica inferior (LCST) ou superior (UCST). Um dos polímeros termossensíveis mais estudados é o Poli(N -isopropilacrilamida) (PNIPAm) porque ele apresenta a LCST, aproximadamente, 32 °C (305 K), próxima à temperatura do corpo humano. Em temperatura abaixo da LCST o polímero apresenta-se solúvel devido um grande número de interações hidrofílicas (ligações de hidrogênio polímero-água), entretanto quando a temperatura é elevada acima da LCST ocorre a precipitação do polímero devido a um aumento de interações polímero-polímero e uma diminuição brusca nas interações polímero-água. Com essas características o PNIPAm tem despertado o interesse para aplicações em um vasto campo de pesquisas, como por exemplo na liberação controladas de fármacos. Nesse trabalho, utilizando simulações de dinâmica molecular (DM), foi proposta uma imagem microscópica do fenômeno de transição de fases apresentado por esse polímero em solução aquosa influenciado por alterações na estereoquímica do *backbone* (taticidade), bem como o efeito da copolimerização com Acrilamida (Am). Com base nas análises estruturais e termodinâmicas, os resultados sugerem que as diferentes estereoquímicas (isotático, atático e sindiotático) possibilitam diferentes conformações dificultando ou possibilitado um maior número de interações polímero-polímero e polímero água modificando a LCST. Já o aumento da concentração de Am (x_{Am}) na copolimerização aumenta o número de interações polímero-água dificultando o colapso da cadeia.

Palavras-chaves: PNIPAm, polímeros inteligentes, polímeros termossensíveis.

Abstract

Thermosensitive polymers exhibit large changes in their properties when submitted to small changes in temperature T , near the lower (LCST) or upper critical solution temperature (UCST). The most extensively studied thermosensitive polymer is PNIPAm because it has a LCST of approximately 32 °C (305 K), near human body temperature. For temperatures below the LCST the polymer is soluble due to strong hydrophilic interactions (polymer-water hydrogen bonds). However, when the temperature is raised above the LCST, the precipitation of the polymer occurs due to increased polymer-polymer interactions and a sharp decrease in polymer-water interactions. That feature makes the PNIPAm a compound widely studied and with a wide range of applications, such as for drug delivery. In this work, using molecular dynamics simulations, it was proposed a microscopic picture of the phase transition phenomenon presented by this polymer in aqueous solution influenced by changes in stereochemistry of the backbone (tacticity), as well as the effect of copolymerization with acrylamide (Am). Based on the thermodynamic and structural analysis, the results suggest that different stereochemistries (isotactic, atactic and syndiotactic) enable different conformations allowing different scenarios of polymer-polymer and polymer-water interactions, therefore modifying the LCST. The presence of the strongly polar copolymer acrylamide as the effect of maintain the high hydration even at higher temperatures, shifting in this way the LCST to higher values.

Key-words: PNIPAm, LCST, thermosensitive polymers.

Lista de ilustrações

Figura 1	–	Representação da transição estendido-colapsado.	12
Figura 2	–	Esquema genérico do efeito de depleção.	13
Figura 3	–	Molécula de hidrocarboneto completamente estendida.	17
Figura 4	–	Exemplos de estruturas poliméricas comuns.	19
Figura 5	–	Estrutura genérica de um copolímero.	19
Figura 6	–	Estrutura genérica das possíveis díades.	20
Figura 7	–	Conformações <i>gauche</i> ⁻ , <i>trans</i> e <i>gauche</i> ⁺	22
Figura 8	–	Energia (U) dependente da torção φ_i	23
Figura 9	–	Conformação <i>trans</i> de uma cadeia polimérica curta.	23
Figura 10	–	Configuração aleatória de um polímero flexível.	24
Figura 11	–	<i>Equivalent freely jointed chain</i>	26
Figura 12	–	representação genérica de um segmento de uma cadeia polimérica.	26
Figura 13	–	<i>Random walk</i> em uma dimensão genérico.	31
Figura 14	–	Volume excluído.	33
Figura 15	–	Volume excluído.	33
Figura 16	–	Mistura de duas espécies diferentes sem mudança de volume.	36
Figura 17	–	Energia livre e diagrama de fases.	41
Figura 18	–	Diagrama de fases para UCST e LCST.	42
Figura 19	–	Diagrama de fases para uma solução polimérica com UCST.	43
Figura 20	–	Estrutura do PNIPAm.	45
Figura 21	–	Tipos atômicos para cada bloco de monômeros.	50
Figura 22	–	Estereoquímica detalhada das cadeias atáticas.	51
Figura 23	–	Composição detalhada do sistema de copolímero.	51
Figura 24	–	Raio de giração da PAm comparando diferentes cargas.	53
Figura 25	–	Raio de giração para diferentes taticidades.	55
Figura 26	–	Raio de giração para diferentes taticidades.	56
Figura 27	–	Raio de giração para diferentes distribuições de cadeias atáticas.	57
Figura 28	–	Número de ligações de hidrogênio por monômero.	58
Figura 29	–	$g_{aw}(r)$ em função da temperatura.	59
Figura 30	–	$g_{iso-água}(r)$ em função da temperatura.	61
Figura 31	–	$g_{iso-iso}(r)$ em função da temperatura.	61
Figura 32	–	Coordenação <i>backbone</i> -água em função da temperatura.	62
Figura 33	–	Função de autocorrelação das ligações de hidrogênio intermitente entre o grupo amida	
Figura 34	–	Distância aproximada de dois grupos laterais.	64
Figura 35	–	Snapshot da simulação de uma cadeia atática.	64
Figura 36	–	Raio de giração poli(NIPAm-co-Am).	66

Figura 37 – Temperatura de transição.	67
Figura 38 – n_{aw}/N em função da temperatura.	67
Figura 39 – Raio de giração em função da fração molar de metanol (18).	70
Figura 40 – Evolução temporal da distância ponta a ponta do polímero.	71
Figura 41 – Sequência de snapshots do PNIPAm em solução aquosa de metanol.	72
Figura 42 – Distância ponta-a-ponta em função da pressão.	73
Figura 43 – $g_{ij}(r)$ para diferentes pressões.	73
Figura 44 – Integral de Kirkwood-Buff em função da x_m	74
Figura 45 – Potencial químico do NIPAm em função da x_m	75
Figura 46 – Ilustração de dois meios de interação PNIPAm-metanol.	76
Figura 47 – Potencial de força média.	76

Lista de tabelas

Tabela 1 – Resumo dos parâmetros e predições para modelos de cadeias ideias.	29
Tabela 2 – Raio de giração comparando campos de forças.	48
Tabela 3 – Cargas parciais dos átomos dos monômeros de NIPAm e Am.	52
Tabela 4 – N_{aw}	59
Tabela 5 – Número de coordenação água-isopropil.	60
Tabela 6 – SAS para as diferentes taticidades.	62
Tabela 7 – Tempo de relaxação.	62
Tabela 8 – Tabela comparativa entre n_{aw}^{hb}	68
Tabela 9 – N_{aw} dos monômeros de NIPAm.	69
Tabela 10 – Número de coordenação da água ao redor dos grupos isopropil.	69
Tabela 11 – Coordenação, densidade numérica e número de coordenação.	74

Sumário

1	INTRODUÇÃO	12
	Introdução	12
2	TEORIA DE POLÍMEROS	16
2.1	Conceitos Básicos	16
2.2	Estrutura	21
2.2.1	Cadeias Ideais	21
2.2.2	Cadeias Reais	33
2.3	Termodinâmica de Misturas	35
2.3.1	Entropia de misturas binárias	35
2.3.2	Energia de misturas binárias	37
2.3.3	Diagrama de fases	39
2.4	Soluções Poliméricas	42
3	POLÍMEROS INTELIGENTES	44
3.1	PNIPAm	45
4	METODOLOGIA	50
4.1	Construção das Cadeias	50
4.2	Dinâmica molecular	52
4.2.1	Potencial de Força Média	54
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
5.1	Efeito da taticidade	55
5.1.1	Raio de Giração	55
5.1.2	Hidratação e estrutura do solvente	57
5.1.3	Efeito da elevação da pressão hidrostática	64
5.2	LCST de copolímeros	65
5.2.1	Raio de giração	65
5.2.2	Hidratação e estrutura do solvente	65
5.3	Efeitos de elevadas pressões hidrostáticas na co-não-solvencia	70
5.3.1	Número de coordenação e integral de Kirkwood-Buff	71
5.3.2	Potencial de força média	76
	Conclusão	78

	REFERÊNCIAS	79
	ANEXOS	88
	ANEXO A – BUILDING BLOCKS	89
A.1	PNIPAm	89
	ANEXO B – PRODUÇÃO CIENTÍFICA	100

1 Introdução

Sistemas poliméricos inteligentes são polímeros que apresentam alterações drásticas em suas propriedades em resposta a uma vasta gama de estímulos externos, tal como temperatura (T), cossolventes, força iônica, pressão (P) e pH, o que faz desses polímeros sistemas de grande interesse tecnológico, biológico e biomédico (1, 2, 3).

Sob o ponto de vista biomédico, os estímulos mais importantes são pH e T . Alterações de pH estão presentes no corpo humano humano, em diferentes órgãos, tecidos, áreas tumorais e outros. No trato gastrointestinal essas variações são evidentes, uma vez, que no estômago, o pH é aproximadamente 2, enquanto no intestino pode variar entre 5 e 8 (2, 3). Outro estímulo bem comum presente no corpo humano é a variação de T corporal sob condições febris (4). Por isso, sistemas poliméricos que apresentam transições de fases em condições fisiológicas podem ser propostos como potenciais sistemas injetáveis menos invasivos (3).

Polímeros termossensíveis, em solução, podem apresentar dois limites de solubilidade: a UCST e a LCST. No primeiro caso, em temperaturas acima da temperatura crítica (T_c) os componentes da mistura são miscíveis em quaisquer proporções e abaixo da T_c os componentes podem ser imiscíveis dependendo da concentração. Entretanto, no segundo caso, os componentes da mistura encontram-se miscíveis em qualquer proporção abaixo da T_c e imiscíveis acima da T_c para uma determinada faixa de concentrações (5). Sistemas com essas propriedades apresentam uma transição reversível (estendido-colapsado) quando submetidos a uma variação T próxima a T_c , por exemplo, as transições de sistemas com LCST representados na Fig 1. Cadeias lineares em solução, na transição do estado

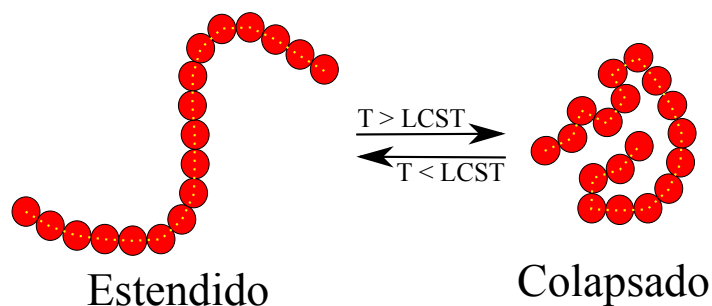


Figura 1 – Representação da transição de fases estendido-colapsado de polímeros termossensíveis.

estendido para o estado colapsado, passam de um sistema monofásico para um sistema bifásico quando a T ultrapassa a LCST (2, 3).

A LCST e a UCST podem ser explicadas através da termodinâmica, considerando

a equação da energia livre de Gibbs (ΔG):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (1.1)$$

os dois comportamentos ocorrem devido ao balanço entre os efeitos hidrofóbicos, hidrofílicos e o estado de ordem das moléculas de água ao redor do polímero (2, 11), sendo que a transição ocorre quando os valores ΔG mudam de sinal (11). As interações polímero-solvente, que favorecem a dissolução do polímero, estão relacionadas ao termo entálpico (ΔH). Já as interações hidrofóbicas estão relacionadas ao termo entrópico (ΔS) e são as responsáveis pela precipitação do polímero (2, 3, 11).

As poli(acrilamidas) *N*-substituídas são um grupo de polímeros que apresentam LCST, sendo que o PNIPAm é um dos mais estudados por apresentar uma T_c entre a temperatura ambiente e a temperatura corporal, aproximadamente, 305 K (1, 2, 3). A T_c do PNIPAm é pouco dependente do peso molecular e da concentração (2, 6), mas pode ser alterada pela modificação da estereoquímica dos monômeros (taticidade) (7, 8) ou alterando o balanço hidrofílico/hidrofóbico através da copolimerização (9, 10). Quanto à influência da taticidade na T_c , foi demonstrado experimentalmente que a T_c é alterada de acordo com a sequência: $T_c^{\text{isotático}} < T_c^{\text{atático}} < T_c^{\text{syndiotático}}$ (7, 8). Por outro lado, para os copolímeros, quando alguns monômeros de Am são copolimerizados com PNIPAm a T_c é aumentada, entretanto, alguns monômeros de t-butil-acrilamida (t-ButAm) podem diminuir a T_c do PNIPAm (9, 10).

Muitos trabalhos vêm sendo desenvolvidos para compreender melhor o comportamento da transição de fases e os parâmetros que afetam a LCST (12). Alguns autores propõem que o colapso das cadeias ocorra devido a uma diminuição da polaridade de alguns segmentos poliméricos com a T , mas há outros que afirmam sobre a ocorrência de uma estrutura local nas moléculas de solvente que circundam os grupos hidrofóbicos do polímero (efeito de depleção - Fig. 2), que induz a alterações no efeito hidrofóbico (2, 3).

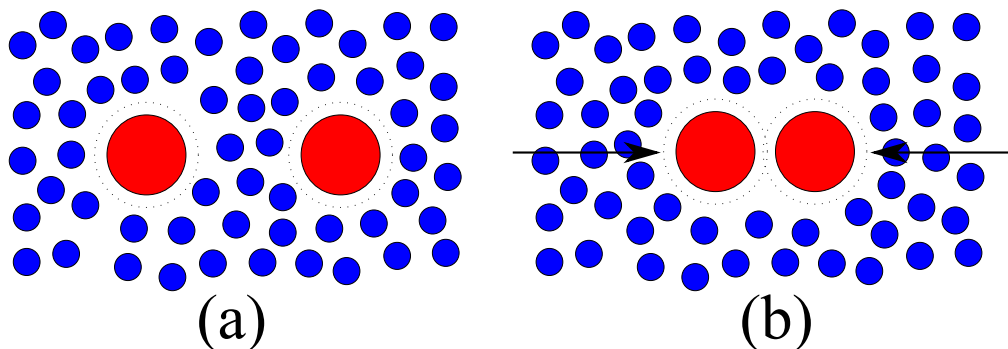


Figura 2 – Esquema genérico do efeito de depleção. As linhas pontilhadas representam a camada de depleção. As esferas vermelhas representam um soluto em um solvente (esferas azuis). (a) Representação inicial. (b) Representação da ação das forças de depleção do solvente sobre o soluto.

Considerando o PNIPAm, muitas incertezas sobre o que ocorre na transição. Contudo, algumas teorias tentam explicar esse comportamento, como por exemplo, KOJIMA et al. propõem um conceito de hidratação cooperativa (13). A hidratação das cadeias poliméricas ocorre através da cooperação das moléculas de água, onde a primeira molécula de água interage com o grupo amida do polímero, facilitando a ligação da próxima água e assim sucessivamente, fazendo com que o grupo isopropil fique mais exposto ao solvente (*bulk*), com menos possibilidade de interação com outros segmentos da mesma cadeia. Assim que a temperatura é elevada, o polímero sofre uma desidratação, possibilitando que o polímero colapse rapidamente (13).

Alguns estudos computacionais têm sido realizados para propor uma elucidação do comportamento microscópico envolvido no comportamento da transição de fases. Em 2010, as influências de diversos campos de forças para o PNIPAm e diferentes modelos de águas foram investigadas. Três campos de forças para o polímero foram testados: GROMOS-87, GROMOS-96 53A6 e OPLS, e para água dois diferentes modelos (SPC/E e TIP4P). Esse estudo sugere que dentre as diferentes combinações, as duas melhores para reproduzir os resultados experimentais para o raio de giro (R_g) da cadeia polimérica em função da temperatura foram: GROMOS-96 53A6, para representar os parâmetros do PNIPAm com o modelo TIP4P para água, e OPLS, para o PNIPAm combinado com o modelo de água SPC/E. Os autores destacam que ambas as combinações não são recomendadas pelos desenvolvedores, entretanto, são capazes de reproduzir o comportamento do PNIPAm em função das variações de temperatura (14). Após a obtenção de um modelo teórico capaz de reproduzir a transição estendido-colapsado, o mesmo grupo propõe um novo trabalho, verificando a influência da concentração de um cossolvente (Metanol) nesse comportamento (15).

Outros trabalhos se desenvolveram nesse campo de pesquisa, podendo ser destacados estudos referentes ao efeitos do tamanho das cadeias (16), concentração (17), cossolventes (18, 19), taticidade (20, 21) e pressão (22).

Apesar do crescente número de trabalhos tentando elucidar a transição de fases do PNIPAm em solução aquosa, o conhecimento a respeito do que ocorre microscopicamente nesse comportamento ainda é incompleto. Por isso, o objetivo no presente trabalho é investigar, utilizando simulações de dinâmica clássica com o campo de forças OPLS, as alterações estruturais, termodinâmicas e dinâmicas de cadeias de PNIPAm em solução aquosa em função da temperatura (próximas a T_c).

Para atingir o objetivo proposto, foram estabelecidos 4 objetivos específicos:

- verificar a influência da taticidade na T_c , em polímeros com diferentes estatísticas.
- investigar o efeito da presença de copolímeros na T_c , variando a concentração do copolímero em polímeros com diferentes distribuições.

- analisar o efeito da pressão na transição estendido-colapsado em solução aquosa e sob condições de cossolventes.
- avaliar as interações locais, polímero-polímero, polímero-solvente, ligações de hidrogênio polímero-polímero e polímero-solvente, bem como as dinâmicas do polímero e do solvente.

Na sequência, na Parte I, estão dispostas uma introdução à físico-química de polímeros, bem como uma revisão da literatura a respeito de polímeros termossensíveis e especificamente sobre o PNIPAm. Na Parte II, foram descritos os métodos utilizados nesse trabalho. Para isso, foram descritos desde a escolha do campo de forças e parâmetros até as ferramentas de análise escolhidas. Na Parte III, os resultados foram apresentados e discutidos, norteados pelos objetivos no presente trabalho. E finalmente as conclusões foram propostas seguidas das perspectivas a partir da pesquisa atual.

2 Teoria de Polímeros

2.1 Conceitos Básicos

O termo polímero é derivado das palavras gregas *poly* e *meros*, o que significa muitas partes (23, 24, 25). Segundo as recomendações da IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) polímero é a repetição de moléculas de baixa massa molecular relativa (26), denominadas monômeros. A estrutura de um polímero é mantida pela união dos monômeros por forças intramoleculares do tipo covalente (23, 24, 25). Além disso, forças intermoleculares (ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo e forças de London) mantêm um conjunto dessas moléculas interagindo formando um agregado.

Uma das principais características dos polímeros é o tamanho de suas estruturas. Para avaliar o tamanho das cadeias poliméricas é possível utilizar duas abordagens: a primeira é a massa molar (M), ou peso molecular, descrita como a massa molar média das cadeias expressa em $g\ mol^{-1}$. Outra possibilidade é com relação à extensão espacial da cadeia, ou seja, o grau de polimerização (N) que pode ser definido como número de monômeros presentes no polímero, o valor N é calculado pela razão entre a massa molar do polímero e a massa molar do monômero (M_0):

$$N = \frac{M}{M_0} \quad (2.1)$$

considerando que para essa abordagem a polimerização ocorre pela repetição de monômeros ao longo da cadeia e nenhum outro produto é formado (23).

É importante mencionar que não há um valor único de massa molar para um polímero, porque o cálculo da massa molar de uma amostra polimérica é estatístico, ou seja, quando um polímero é sintetizado, cadeias com diferentes comprimentos podem ser formadas. Se todas as cadeias poliméricas em uma determinada amostra possuem o mesmo número de monômeros, a amostra é denominada **monodispersa**. Nesse caso, a massa molar M é determinada pela equação:

$$M = NM_0 \quad (2.2)$$

onde N é o número de monômeros na cadeia polimérica. Entretanto, quando o número de monômeros por cadeia difere de uma estrutura para outra em uma amostra polimérica, a mesma é denominada **polidispersa** e nesse caso a massa molar pode ser calculada utilizando diferentes abordagens. A primeira é a massa molar numérica média M_n , onde é levado em consideração a média aritmética de todas as cadeias poliméricas N_i de mesma

massa molar M_i .

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i} \quad (2.3)$$

A segunda forma leva em consideração a massa molar de cada fração, ou seja, considera a contribuição da massa molar de cada cadeia polimérica na amostra. Essa massa molar é denominada massa molar ponderal média M_w e é definida como

$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i} \quad (2.4)$$

Para definição do tamanho de uma molécula polimérica, além da massa molar e do grau de polimerização, algumas características espaciais podem ser levadas em consideração. Para melhor exemplificar, pode-se considerar uma molécula de hidrocarboneto e observar as seguintes características:

- a geometria tetraédrica dos carbonos (sp^3) apresenta um ângulo de $109,5^\circ$.
- o comprimento equilíbrio da ligação carbono-carbono ($0,154$ nm).
- devido à possibilidade de rotações em torno das ligações carbono-carbono, a molécula pode apresentar muitas torções ao longo da cadeia.
- o comprimento molecular para um molécula completamente estendida não é a representação correta da extensão espacial dessa estrutura, uma vez que essa é sensível a fatores espaciais. Entretanto, assumir a forma totalmente estendida da molécula polimérica é conveniente para representar a ideia do tamanho espacial dos polímeros.

Considera-se que uma molécula de hidrocarboneto completamente estendida apresenta os carbonos em forma de *zigzag* formando um ângulo de $109,5^\circ$ entre esses átomos e apresentam os hidrogênios para frente e para trás do plano (Fig. 3). A cadeia tem um

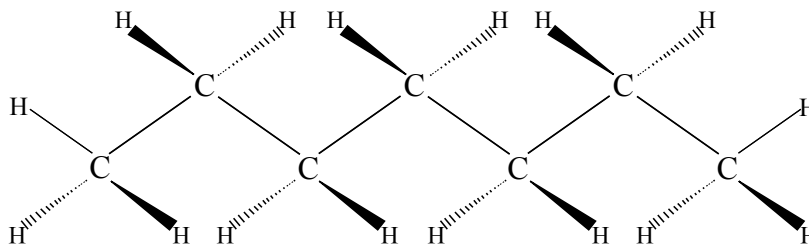


Figura 3 – Molécula de hidrocarboneto completamente estendida.

perfil como um grupo de triângulos enfileirados, onde a distância ponta-a-ponta é igual ao produto do número de triângulos e o comprimento da base de cada. Considerando que em cadeias relativamente longas a diferença dos carbonos das extremidades para os centrais não causa nenhum efeito, e utilizando a lei dos cossenos para calcular a base de

cada triângulo: $[2(0,154)^2(1 - \cos 109,5)]^{1/2} = 0,252$ nm. Logo, para uma cadeia completamente estendida, o comprimento da cadeia é igual a $n(0,252)$. Para um polímero com $n = 10^4$, corresponde a 2520 nm, note que essa distância foi obtida considerando uma cadeia completamente estendida (23, 24).

Para moléculas poliméricas reais (com torções e rotações) a distância ponta a ponta aumenta em um fator de $n^{1/2}$, segundo o modelo do novelo aleatório. Para as mesmas condições calculadas anteriormente, a distância ponta a ponta é, aproximadamente, $(10^4)^{1/2} \times 0,252 = 25$ nm. Considerando uma das extremidades na origem de um sistema de coordenadas, a outra pode estar em qualquer posição na superfície de uma esfera de raio igual a distância ponta a ponta (23, 24), como será discutido adiante.

A discussão anterior foi apresentada para ilustrar e exemplificar a dificuldade associada com a utilização de dimensões lineares de uma molécula como medida para determinar o tamanho da mesma, ou seja, as dimensões de uma molécula estão associadas à sua forma ou conformação, mas também configurações totalmente lineares podem ser visualizadas em cristais poliméricos, pelo menos em algumas regiões (23, 24).

Em solução ou na forma de agregados, muitos polímeros encontram-se na forma enrolada, mas também podem apresentar-se em outras formas (haste semi-flexível e hélice) e essas formas podem ser afetadas pelo ambiente. Por exemplo, a forma de uma molécula apresenta um papel importante na determinação das propriedades da solução polimérica (23, 24).

Para todas as discussões anteriores foram considerados polímeros lineares, ou seja, estruturas que apresentam apenas duas extremidades (Fig. 4). Mesmo com a importância dessas estruturas para o presente estudo, elas não são o único tipo de polímeros possíveis: ramificados e reticulados também são importantes e comuns. Polímeros ramificados (ou *branched*) apresentam cadeias adicionais presas ao *backbone* de um estrutura linear (Fig. 4 - parte (b)). Um exemplo é a formação de poliésteres, na qual a presença de álcoois e de ácidos carboxílicos multifuncionais permitem que a cadeia polimérica cresça. Outro exemplo de cadeias ramificadas é a possibilidade da formação de estruturas com quatro extremidades formando uma espécie de estrela (*four-arm star* - Fig. 4 parte (c)). Quando a concentração de pontos de junção é alta o suficiente para que as ramificações contenham ramificações grandes a ponto da estrutura polimérica formar uma gigante rede tridimensional, nessas condições a molécula torna-se uma estrutura reticulada. Outras formas de moléculas extremamente ramificadas são os dendrímeros, estruturas completamente regulares formadas por sucessivas condensações de monômeros ramificados. Ainda podem ser citados os polímeros cíclicos, uma classe de moléculas não lineares onde as extremidades se encontram formando um loop (23, 24).

Assim como não é necessário que as cadeias poliméricas sejam lineares, também não é necessário que os monômeros ao longo da cadeia sejam iguais. Quando um polímero

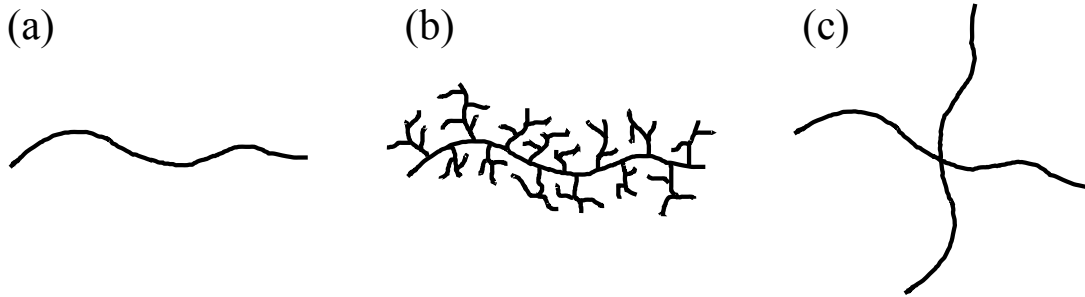


Figura 4 – Exemplos de estruturas poliméricas comuns: parte (a) apresenta uma estrutura linear; parte (b) estrutura ramificada; parte (c) estrutura em forma de estrela.

é formado por um único tipo de monômero ele é denominado homopolímero, e quando apresenta mais de um tipo de monômeros é chamado de copolímero (23, 24).

Os copolímeros apresentam fórmula empírica (genérica) A_xB_y , onde A e B representam os dois monômeros individualmente e x e y indicam o número relativo de cada um. Um ponto importante, e que deve ser abordado, é a localização e as diferentes combinações dos monômeros na molécula. Partindo dos monômeros A e B pode-se obter as seguintes configurações:

- *Aleatório* (ou estatístico): as localizações de A e B são sequências aleatórias que dependem unicamente do acaso, como por exemplo $-AAABABAABBABBB-$.
- *Alternado*: é um modelo padrão com as posições de A e B alternando ao longo da cadeia, pode ser exemplificado como $-ABABABABABAB-$.
- *Bloco*: ao longo das moléculas existem sequências ininterruptas de cada monômero, como por exemplo $-AAAAAAAAAABBBBBBBBBB-$.
- *Enxerto*: nesse caso um *backbone* é formado com apenas um tipo de monômero com cadeias laterais formadas por outro monômero (Fig. 5).

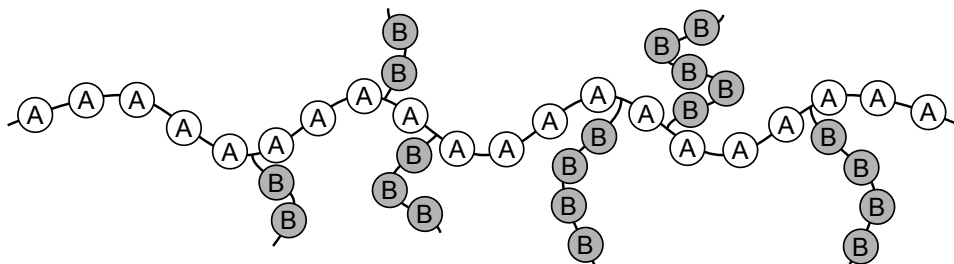


Figura 5 – Estrutura genérica de uma molécula de copolímero classificado como enxerto.

Outro tópico bastante importante dentro da química de polímeros é relacionado com os diferentes casos de isomeria, ou seja, referente ao estudo da estrutura dos polímeros e suas influências nas propriedades dos mesmos. Os principais casos são: isomeria de posição, isomeria óptica e isomeria geométrica (23, 24, 25).

Nesse trabalho os casos de isomeria de posição e geométrica não serão abordados, uma vez que são mais importantes quando relacionados às discussões de síntese o que não é o foco dessa pesquisa. No entanto, a isomeria óptica desempenha um papel importante nesse trabalho uma vez que os estereoisômeros (ou isômeros ópticos) apresentam propriedades muito diferentes (23, 24, 25).

Cadeias poliméricas que apresentam isomeria óptica, ou seja, estruturas com carbono assimétrico, podem ser classificadas conforme a disposição dos grupos laterais (R) presos ao carbono assimétrico no *backbone*. Esses estereoisômeros podem ser classificados como isotático, sindiotático e atático. Essa classificação pode ser representada pelo tipo de díades presentes na estrutura. Uma díade é representada por dois estereocentros vizinhos. As díades podem ser classificadas como *meso* (*m*) ou *racemo* (*r*) (ver Fig. 6). Outra forma de representar as diferentes estereoquímicas presentes ao longo do *backbone*

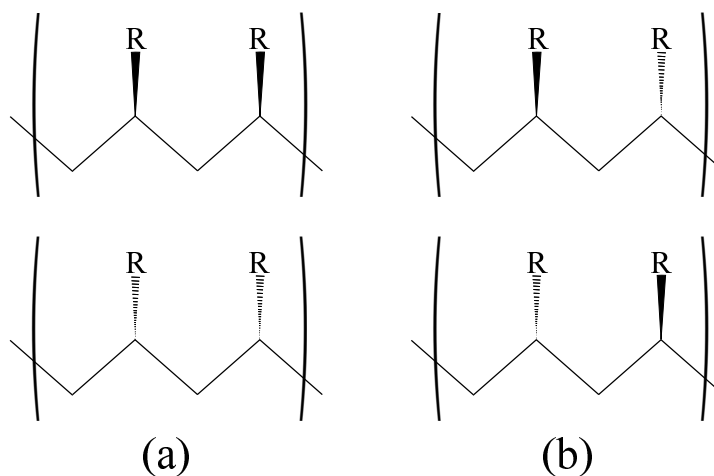


Figura 6 – Estrutura genérica das possíveis díades (a) *meso* e (b) *racemo*.

é a definição de Flory, na qual a cadeia é arbitrariamente fixa em uma orientação com o *backbone* em um plano, a letra L é atribuída a grupos laterais abaixo do plano do *backbone* e a letra D para os grupos acima do plano. Logo díades *meso* podem ser representadas como $-DD-$ ou $-LL-$ e díades *racemo* $-DL-$ ou $-LD-$.

As três taticidades diferentes podem ser classificadas como:

- **isotático:** todos os substituintes (-R) encontram-se no mesmo lado do plano na cadeia estendida, ou seja, formado por díades *meso*, por exemplo $-DDDDDDDDDDDD-$ ou $-LLLLLLLLLLLLL-$.

- **sindiotático**: os substituintes estão em lados alternados do *backbone*. Essa configuração pode ser representada como $-DLDDLDDL-$, ou seja, díades *racemo*.
- **atático**: a estereoquímica dos substituintes está distribuída de forma aleatória ao longo da cadeia, por exemplo, $-DDLDDLLD-$.

2.2 Estrutura

As propriedades dos polímeros estão diretamente ligadas ao tamanho da cadeia. Entretanto, não é a elevada M que atribui a esses compostos a resistência mecânica, flexibilidade, elasticidade e outros, mas sim a sua grande extensão espacial (23). Nessa seção será descrita a estrutura tridimensional dos polímeros, considerando cadeias ideais e reais. Quando em uma cadeia polimérica monômeros distantes entre si ao longo da cadeia não apresentam interação ela é chamada de ideal, mas nem sempre essa condição ocorre. Nesse caso as cadeias são denominadas reais (24), sendo que essas são capazes de interagir com solvente (interações polímero-solvente) e com elas mesmas (interações polímero-polímero). A uma determinada temperatura, denominada temperatura- θ , na qual as interação polímero-polímero atrativas e repulsivas cancelam umas as outras, as cadeias estão em um estado próximo ao ideal (24).

A estrutura de uma cadeia ideal é um ponto de partida essencial para descrever muitos modelos na teoria de polímeros (24).

2.2.1 Cadeias Ideais

Para melhor entender o grande número de conformações possíveis para uma cadeia polimérica, será utilizado como exemplo uma molécula de polietileno (Fig. 7(a)). A distância entre átomos de carbonos ($C - C$) é, aproximadamente, $l = 0.154 \pm 0.05$ nm, sendo que as variações no comprimento de ligação $C - C$ não alteram a conformação da cadeia (24).

A principal origem da flexibilidade das cadeias poliméricas é a variação dos diedros (φ_i). Considerando um plano definido por três átomos de carbono C_{i-2} , C_{i-1} e C_i . O vetor de ligação \vec{r}_i entre os átomos C_{i-1} e C_i define o eixo de rotação para o vetor de ligação \vec{r}_{i+1} entre os átomos C_i e C_{i+1} com um ângulo de ligação φ_i . Para $\varphi_i = 0$ graus, os vetores \vec{r}_{i+1} e \vec{r}_{i-1} são colineares e essa conformação é chamada de *trans* (24).

A conformação *trans* é o estado mais estável do diedro φ_i , ou seja, de menor energia de conformação de quatro grupos CH_2 consecutivos. As variações dos diedros ocorrem conforme descrito na Fig. 8. As variações de energia ocorrem devido às modificações nas distâncias e nas interações entre os átomos de C e H presentes na sequência de quatro grupos CH_2 . Além da conformação *trans* podem ocorrer conformações *gauche*⁻ e *gauche*⁺

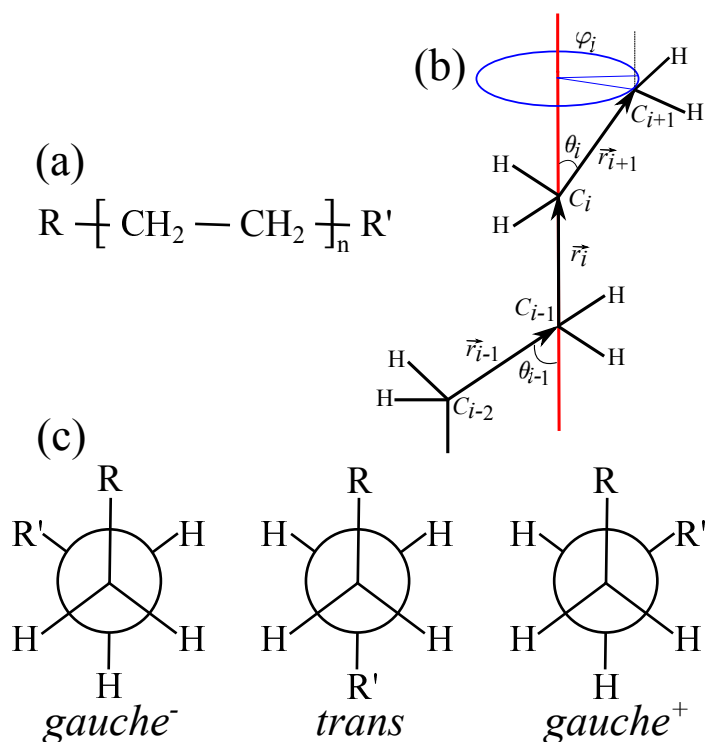


Figura 7 – (a) monômero do polietileno; (b) torsão φ_i para um sequência de quatro CH_2 ; (c) conformações gauche^- , trans e gauche^+ . Figura adaptada (24).

(Fig. 7(c)) presentes nos outros dois mínimos secundários descritos na Fig. 8. A diferença entre os mínimos da conformação gauche e trans ($\Delta\varepsilon$) determina a probabilidade relativa da conformação ser gauche em equilíbrio térmico. Para o polietileno esse valor é igual a $0.8kT$ a temperatura ambiente. A barreira de energia ΔE entre as conformações trans e gauche determina a dinâmica dos rearranjos conformacionais (24).

Se uma cadeia polimérica apresenta consecutivas conformações trans , esse segmento apresentam uma forma *rod-like zig-zag*. Se todos os diedros se apresentam na forma trans , a cadeia atinge o maior valor possível para a distância ponta a ponta (R_{max}). Essa medida é determinada pelo produto do número de ligações no *backbone* (n) e seu comprimento ($l\cos(\theta/2)$) ao longo da cadeia.

$$R_{max} = nl\cos\frac{\theta}{2} \quad (2.5)$$

Conformações do tipo gauche levam à flexibilidade da cadeia, desde que uma estrutura no estado gauche esteja distribuída de forma alternada em uma cadeia com conformação trans (Fig. 9).

Existem muitos modelos para descrever o comportamento de cadeias ideais. Cada um dos modelos faz uma abordagem para as torções, mas em cada um deles é necessário assumir que os monômeros não interagem entre si a longas distâncias (24).

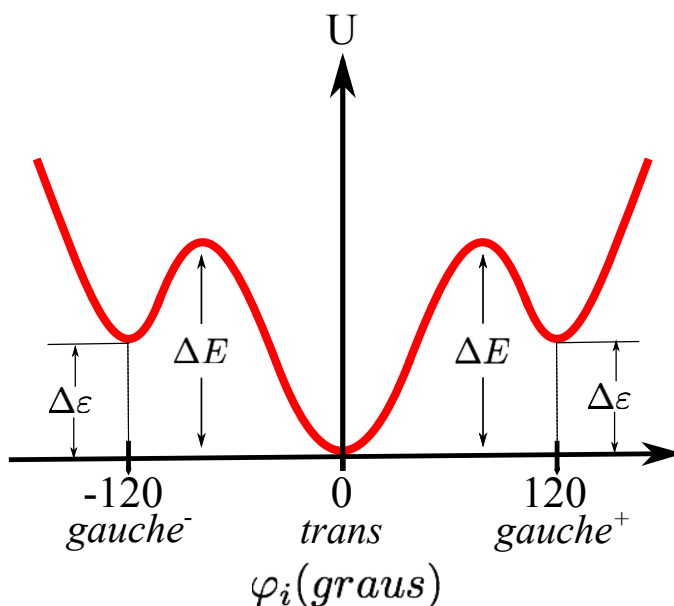


Figura 8 – Energia (U) dependente da torção φ_i .

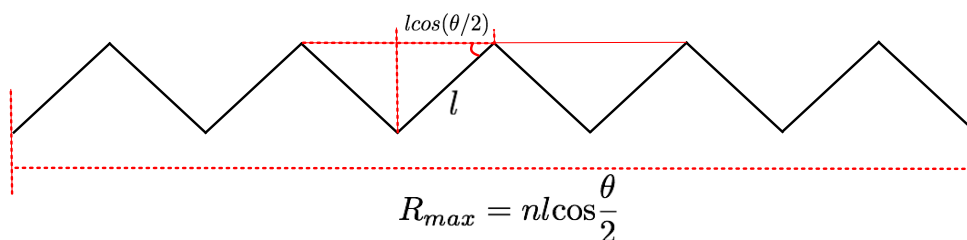


Figura 9 – Conformação totalmente *trans* de uma cadeia polimérica curta com $n = 10$, ou seja, dez ligações na cadeia principal.

O primeiro modelo abordado é denominado *freely jointed chain model* (FJC), esse é caracterizado por considerar todas as ligações com mesmo comprimento e pela ausência de correlação entre os ângulos de ligação e por não realizar um tratamento torsional.

Considerando um polímero $n + 1$ no qual os átomos do *backbone* foram representados por A_i ($0 \leq i \leq n$) (Fig. 10) e a cadeia é ideal, ou seja, não há interações entre os átomos A_i e A_j , sendo que, eles devem ser separados por um número suficiente de ligações ao longo da cadeia que $|i - j| \gg 1$. O vetor ponta a ponta (\vec{R}_n) é o somatório de todas as n ligações na cadeia:

$$\vec{R}_n = \sum_{i=1}^n \vec{r}_i. \tag{2.6}$$

Para um ensemble de cadeias similares, o vetor \vec{R}_n não aponta, preferencialmente, mais para uma direção do que outra, em cadeias se contorcendo amostrando todas as possibilidades de orientações, nesse caso o sistema é chamado de isotropico e $\langle \vec{R}_n \rangle = 0$ (23). Para calcular a distância média quadrática ponta a ponta é necessário determinar o

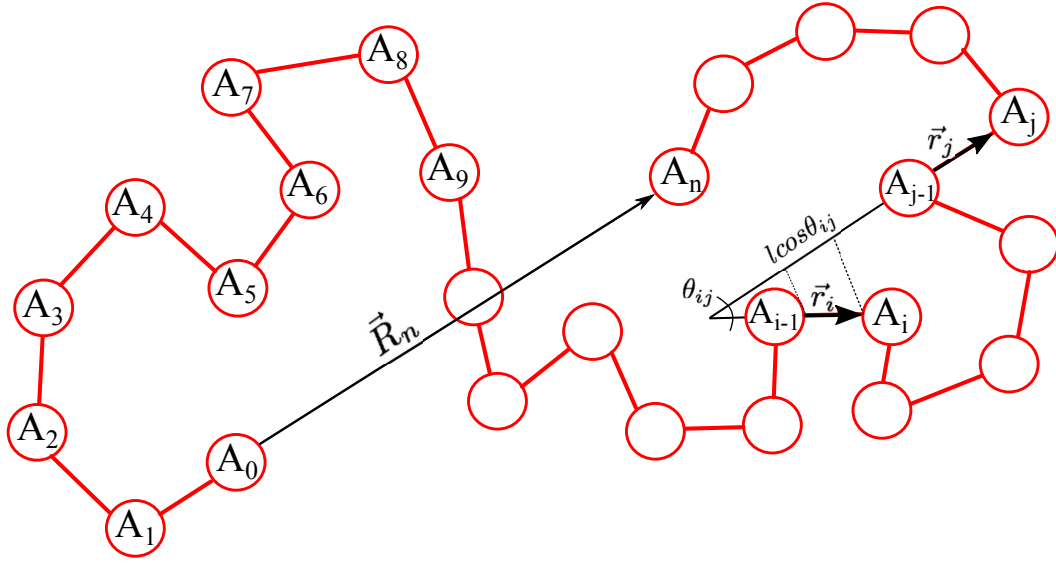


Figura 10 – Configuração aleatória de um polímero flexível composto por n ligações, cada uma delas representadas por um vetor \vec{r} e o vetor \vec{R}_n representa a distância ponta a ponta, ou seja, a distância do primeiro ao último monômero.

comprimento do vetor:

$$\langle R^2 \rangle = \langle \vec{R}_n \cdot \vec{R}_n \rangle = \left\langle \left(\sum_{i=1}^n \vec{r}_i \right) \cdot \left(\sum_{j=1}^n \vec{r}_j \right) \right\rangle = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle, \quad (2.7)$$

se todos os vetores de ligação possuírem o mesmo comprimento $l = \|\vec{r}_i\|$, o produto escalar pode ser representado em termos de θ_{ij} entre \vec{r}_i e \vec{r}_j :

$$\vec{r}_i \cdot \vec{r}_j = l^2 \cos \theta_{ij}. \quad (2.8)$$

A distância média quadrática ponta a ponta pode ser definida como:

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \cos \theta_{ij} \rangle. \quad (2.9)$$

Considerando cadeias com comprimento de ligação constante $l = |\vec{r}_i|$ e sem correlações entre as direções de dois vetores de ligações diferentes, $\langle \cos \theta_{ij} \rangle = \delta_{ij}$. A distância média quadrática ponta a ponta é igual a:

$$\langle R^2 \rangle = nl^2. \quad (2.10)$$

Quando, porém, houver correlação entre as direções, chega-se a um resultado um pouco diferente. Em uma cadeia ideal como não há interação entre os monômeros, não

existem correlações entre as direções de vetores de ligações distantes.

$$\lim_{|i-j| \rightarrow \infty} \langle \cos \theta_{ij} \rangle = 0. \quad (2.11)$$

Para qualquer vetor de ligação i , o somatório de todas os outros vetores de ligação j converge para um número finito, indicado por C'_i :

$$C'_i = \sum_{j=1}^n \langle \cos \theta_{ij} \rangle, \quad (2.12)$$

portanto, a Eq. 2.9 pode ser reduzida para:

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n C'_i = C_n n l^2. \quad (2.13)$$

onde o coeficiente C_n é a razão característica de Flory, que é a média da constante C'_i ao longo de todas as ligações do *backbone* do polímero:

$$C_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C'_i. \quad (2.14)$$

Para uma cadeia infinita, o valor de C'_i para todos os valores de i é igual a C_∞ . Em modelos para cadeias ideais o valor de C_n satura em um valor finito de C_∞ para uma cadeia com um grande número de ligações no *backbone*. Assim, $\langle R^2 \rangle$, para cadeias longas:

$$\langle R^2 \rangle \cong C_\infty n l^2. \quad (2.15)$$

Uma descrição unificada de todos os polímeros ideais é proposta no modelo *equivalent freely jointed chain* (EFJC), apresentando N ligações efetivas *freely jointed* de comprimento b .

A EFJC é uma forma de rescalonar uma cadeia FJC (Fig. 11 escolhendo novos segmentos b , denominado comprimento de Kuhn. O comprimento de contorno desta EFJC é definida como:

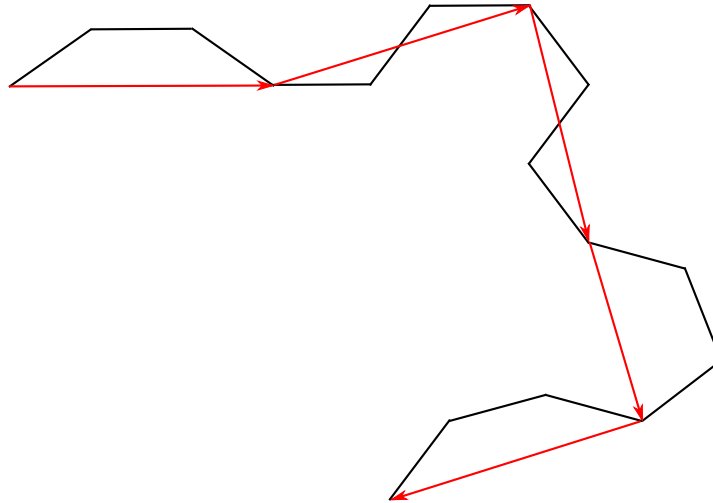
$$Nb = R_{max}, \quad (2.16)$$

e a distância média quadrática ponta a ponta é:

$$\langle R^2 \rangle = Nb^2 = b R_{max} = C_\infty n l^2. \quad (2.17)$$

Portanto, a EFJC apresenta:

$$N = \frac{R_{max}^2}{C_\infty n l^2}, \quad (2.18)$$


 Figura 11 – *Equivalent freely jointed chain.*

e o comprimento de ligação equivalente:

$$b = \frac{\langle R^2 \rangle}{R_{max}} = \frac{C_{\infty} n l^2}{R_{max}}. \quad (2.19)$$

O modelo *freely rotating chain model* (FRC) é um modelo um pouco mais realista (23). Os comprimentos de ligação e os ângulos (θ) são fixos (constantes), enquanto os diedros (φ_i) continuam livres para realizar rotações. Para calcular distância média quadrática ponta a ponta a partir da Eq. 2.7 é necessário determinar a correlação entre os vetores \vec{r}_i e \vec{r}_j , ou seja, $\langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle$.

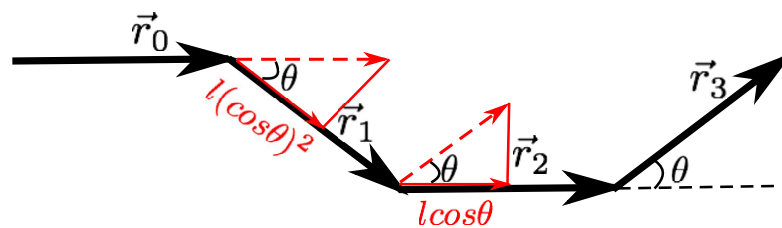


Figura 12 – representação genérica de um segmento de uma cadeia polimérica.

Considerando a representação genérica de um segmento de uma cadeia polimérica (Fig. 12), a correlação entre os vetores \vec{r}_3 e \vec{r}_0 pode ser determinada por:

$$\langle \vec{r}_3 \cdot \vec{r}_0 \rangle = l(\cos\theta)^2 \cdot l\cos\theta = l^2(\cos\theta)^3 \quad (2.20)$$

que pode ser generalizada da seguinte forma:

$$\langle \vec{r}_i \cdot \vec{r}_j \rangle = l^2(\cos\theta)^{|j-i|}. \quad (2.21)$$

Inserindo a Eq. 2.21 na Eq. 2.7 pode se obter:

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (\cos\theta)^{|j-i|}, \quad (2.22)$$

e agora manipulando os somatórios e escrever em termos de cosseno, a distância média quadrática ponta a ponta no modelo FRC pode ser descrita como:

$$\langle R^2 \rangle = nl^2 \frac{1 + \cos\theta}{1 - \cos\theta}. \quad (2.23)$$

O termo $(\cos\theta)^{|i-j|}$ diminui rapidamente com o aumento de ligações entre os vetores \vec{r}_i e \vec{r}_j :

$$(\cos\theta)^{|j-i|} = \exp[|j-i| \ln(\cos\theta)] = \exp\left[-\frac{|j-i|}{s_p}\right]. \quad (2.24)$$

O termo s_p é o número de ligações no *backbone* em um segmento igual ao comprimento de persistência:

$$s_p = -\frac{1}{\ln(\cos\theta)}, \quad (2.25)$$

o comprimento de persistência (l_p), é um propriedade básica para quantificar a rigidez de um polímero, é igual a:

$$l_p = ls_p \quad (2.26)$$

O *worm-like chain model* (WLC) é uma continuação do FRC para valores pequenos de ângulo de ligação. Esse modelo se aplica a polímeros rígidos, como por exemplo DNA dupla hélice que apresenta a flexibilidade devido às flutuações do contorno da cadeia a partir de uma linha reta ao invés de rotações do tipo *trans-gauche*. Para valores de $\theta \ll 1$, o $\cos\theta$ na Eq. 2.25 é aproximadamente 1 para $\theta = 0$:

$$\cos\theta \cong 1 - \frac{\theta^2}{2}, \quad (2.27)$$

sendo que para valores pequenos de x , $\ln(1-x) \cong -x$, logo:

$$\ln(\cos\theta) \cong -\frac{\theta^2}{2}. \quad (2.28)$$

Uma vez que θ apresenta valores pequenos, o s_p na Eq. 2.25 pode ser definido como:

$$s_p \cong \frac{2}{\theta^2}. \quad (2.29)$$

Substituindo o valor de s_p na Eq. 2.26, o comprimento de persistência (l_p) pode ser obtido através da equação:

$$l_p = l \frac{2}{\theta^2}. \quad (2.30)$$

A razão característica de Flory para uma cadeia do tipo WLC pode ser definida como:

$$C_\infty \cong \frac{2 - (\theta^2/2)}{(\theta^2/2)} \cong \frac{4}{\theta^2}. \quad (2.31)$$

E o comprimento de Kuhn (ver Eq. 2.19) é o dobro do l_p :

$$b = 2l_p. \quad (2.32)$$

A $\langle R^2 \rangle$ no modelo WLC pode ser estimada utilizando o decaimento exponencial de correlação entre os vetores ao longo da cadeia (ver Eq. 2.24):

$$\langle R^2 \rangle = l^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \exp \left[-\frac{|j-i|l}{l_p} \right]. \quad (2.33)$$

O somatório sobre as ligações podem ser transformado na integral sobre o contorno da cadeia WLC: $l \sum_{i=1}^n \rightarrow \int_0^{R_{\max}} du$ e $l \sum_{j=1}^n \rightarrow \int_0^{R_{\max}} dv$. Sendo assim, a $\langle R^2 \rangle$ pode ser calculada:

$$\langle R^2 \rangle = 2l_p R_{\max} - 2l_p^2 \left(1 - \exp \left(-\frac{R_{\max}}{l_p} \right) \right). \quad (2.34)$$

Dois limites distintos podem ser analisados para Eq. 2.34. Primeiramente, se uma cadeia WCL se a R_{\max} for muito maior que o l_p , a $\langle R^2 \rangle$ pode ser expressa como:

$$\langle R^2 \rangle \cong 2l_p R_{\max} = bR_{\max}. \quad (2.35)$$

O segundo limite é quando R_{\max} for muito menor que o l_p , nesse caso $\langle R^2 \rangle$ é definido da seguinte maneira:

$$\langle R^2 \rangle \cong R_{\max}^2 \quad (2.36)$$

O próximo modelo a ser discutido é denominado *hindered rotation model* (HR). Nesse caso os comprimentos de ligação e os ângulos são considerados constantes, enquanto os diedros são independentes uns dos outros. Como o nome sugere que a rotação dos diedros são impedidas por um potencial $U(\varphi_i)$ (Fig. 8), a probabilidade de qualquer valor do diedro φ_i é proporcional ao fator de Boltzmann: $\exp[-U(\varphi_i)/kT]$. A maioria dos diedros estão em valores próximo ao mínimo (Fig. 8), ou seja, em estados de baixa energia, mas para algumas temperaturas alguns diedros podem atingir os valores energéticos mais elevados.

A $\langle R^2 \rangle$ é prevista pelo modelo HR como:

$$\langle R^2 \rangle = C_\infty l^2 n, \quad (2.37)$$

a razão característica é definida por:

$$C_\infty = \left(\frac{1 + \cos\theta}{1 - \cos\theta} \right) \left(\frac{1 + \langle \cos\varphi \rangle}{1 - \langle \cos\varphi \rangle} \right), \quad (2.38)$$

onde $\langle \cos\theta \rangle$ é a média dos valores de cosenos dos diedros com as probabilidades determinadas pelos fatores de Boltzmann:

$$\langle \cos\varphi \rangle = \frac{\int_0^{2\pi} \cos\varphi \exp[-U(\varphi)/kT] d\varphi}{\int_0^{2\pi} \exp[-U(\varphi)/kT] d\varphi}. \quad (2.39)$$

No modelo *rotational isomeric state model* (RIS) os comprimentos de ligação l e os ângulos θ são fixos (constantes) e assume-se que cada molécula possui apenas diedros

correspondentes ao mínimo de energia. As flutuações em torno desses mínimos são ignoradas, a conformação de uma cadeia com n ligações no *backbone* é representada por uma sequência $n-2$ diedros. Cada diedro pode apresentar-se em um dos três estados (t, g_-, g_+) e o número de estados de rotação isoméricos para toda cadeia é igual a 3^{n-2} . Por exemplo, n -pentano, com $n = 4$ ligações no *backbone* e $n - 2 = 2$ diedros, tem $3^2 = 9$ estados de rotação isoméricos:

$$tt, tg_+, tg_-, g_+t, g_-t, g_+g_+, g_+g_-, g_-g_+, g_-g_- \quad (2.40)$$

Nesse modelo os estados não são igualmente prováveis. As correlações entre os estados torsionais vizinhos são inclusos no RIS. Isso significa que, por exemplo, sequências de g_+ consecutivos apresentam energias elevadas devido ao *overlap* de átomos o que ocasiona uma baixa probabilidade no RIS. Essa probabilidade de estados de diedros vizinhos é utilizada para calcular $\langle R^2 \rangle$ e C_∞ .

Tabela 1 – Resumo dos parâmetros e predições para modelos de cadeias ideais: *freely jointed chain* (FJC), *freely rotating chain* (FRC), *worm-like chain* (WLC), *hindered rotation* (HR) e *rotational isomeric state* (RIS).

Parâmetros	Modelo				
	FJC	FRC	WLC	HR	RIS
Comprimento de ligação l	Fixo	Fixo	Fixo	Fixo	Fixo
Ângulo θ	Livre	Fixo	Fixo	Fixo	Fixo
Diedro φ	Livre	Livre	Livre	Controlado por $U(\varphi)$	t, g_+, g_-
Próximo φ independente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
C_∞	1	$\frac{1+\cos\theta}{1-\cos\theta}$	$\frac{4}{\theta^2}$	$\left(\frac{1+\cos\theta}{1-\cos\theta}\right) \frac{1+\langle\cos\varphi\rangle}{1-\langle\cos\varphi\rangle}$	Específico

Na Tab. 1 estão descritos, resumidamente, as suposições, parâmetros e predições para os diferentes modelos de cadeias poliméricas ideais. Os modelos estão dispostos quanto a sua proximidade de um modelo realístico em uma ordem crescente, da direita para a esquerda.

O tamanho de cadeias lineares pode ser determinado pela sua $\langle R^2 \rangle$ como foi discutido anteriormente, no entanto, essas abordagens apresentam algumas limitações. Uma delas é o fato que a $\langle R^2 \rangle$ é difícil de ser medida experimentalmente e porque algumas estruturas poliméricas, como por exemplo estruturas em forma de estrela (Fig. 4), dendrímeros e outras, a $\langle R^2 \rangle$ não podem ser definidas de forma inequívoca (23). Entretanto, uma vez que todos os objetos possuem um **raio de giração** (R_g), esse pode caracterizar o tamanho dos polímeros com qualquer forma estrutural (24). O R_g , diferentemente da $\langle R^2 \rangle$, pode ser medido experimentalmente diretamente por meio de técnicas de espalhamento de luz, de nêutrons e difração de raios X de pequeno ângulo (27).

O R_g^2 é definido como a média quadrática das distâncias entre monômeros em uma dada conformação (vetor de posição \vec{R}_i) e o centro de massa (*cm*) do polímero (vetor de

posição \vec{R}_{cm}):

$$R_g^2 \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{R}_i - \vec{R}_{cm})^2. \quad (2.41)$$

O \vec{R}_{cm} do polímero é a média dos vetores de posição de todos os monômeros:

$$\vec{R}_{cm} \equiv \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \vec{R}_j \quad (2.42)$$

Substituindo a Eq. 2.42 na Eq. 2.41 é obtida uma expressão para o R_g^2 como um duplo somatório sobre todas as distâncias entre monômeros:

$$R_g^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{R}_i^2 - 2\vec{R}_i \vec{R}_{cm} + \vec{R}_{cm}^2) = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (\vec{R}_i^2 - \vec{R}_i \vec{R}_j). \quad (2.43)$$

Essa expressão não depende da escolha dos índices do somatório e pode ser reescrita de uma forma simétrica:

$$\begin{aligned} R_g^2 &= \frac{1}{2} \left[\frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (\vec{R}_i^2 - \vec{R}_i \vec{R}_j) + \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^N (\vec{R}_j^2 - \vec{R}_j \vec{R}_i) \right] \\ &= \frac{1}{2N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (\vec{R}_i - \vec{R}_j)^2. \end{aligned} \quad (2.44)$$

A Eq. 2.44 pode ser reescrita com cada par de monômeros sendo inserido apenas uma vez no duplo somatório:

$$R_g^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i}^N (\vec{R}_i - \vec{R}_j)^2. \quad (2.45)$$

Para polímeros, o R_g^2 pode ser definido como um ensemble de conformações gerando o raio de giração médio quadrático $\langle R_g^2 \rangle$:

$$\langle R_g^2 \rangle = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i}^N \langle (\vec{R}_i - \vec{R}_j)^2 \rangle. \quad (2.46)$$

Para calcular o R_g^2 para uma cadeia ideal linear os somatórios sobre todos os monômeros (Eq. 2.45) podem ser modificados para integrações ao longo do contorno da cadeia: $\sum_{i=1}^N \rightarrow \int_0^N du$ e $\sum_{j=i}^N \rightarrow \int_0^N dv$. Essa transformação resulta na expressão:

$$\langle R_g^2 \rangle = \frac{1}{N^2} \int_0^N \int_u^N \langle (\vec{R}_{(u)} - \vec{R}_{(v)})^2 \rangle dvdu, \quad (2.47)$$

onde $\vec{R}_{(u)}$ é o vetor da posição para a coordenada de contorno u . A distância média quadrática entre os pontos u e v ao longo do contorno da cadeia pode ser obtido pelo tratamento de cada seção de $v - u$ monômeros como uma cadeia ideal curta. A distância quadrática média ponta a ponta para uma cadeia ideal de $v - u$ monômeros é:

$$\langle (\vec{R}_{(u)} - \vec{R}_{(v)})^2 \rangle = (v - u)b^2. \quad (2.48)$$

O raio de giração quadrático médio é calculado pela integração simples da expressão:

$$\langle R_g^2 \rangle = \frac{b^2}{N^2} \int_0^N \int_u^N (v - u) dv du = \frac{Nb^2}{6}. \quad (2.49)$$

Comparando o raio de giração quadrático médio com a distância quadrática média ponta a ponta de uma cadeia ideal linear é obtido o resultado clássico de Debye:

$$\langle R_g^2 \rangle = \frac{Nb^2}{6} = \frac{\langle R^2 \rangle}{6}. \quad (2.50)$$

Outra abordagem importante para estudar as estruturas das cadeias poliméricas é descrevendo uma distribuição dos comprimentos e conformações de uma cadeia específica. Para isso, a **distribuição de distâncias ponta a ponta** de uma cadeia polimérica se faz necessária. O ponto de partida para esse estudo é uma abordagem simplificada *random walk* em uma dimensão (Fig. 13), generalizando o resultado para três dimensões.

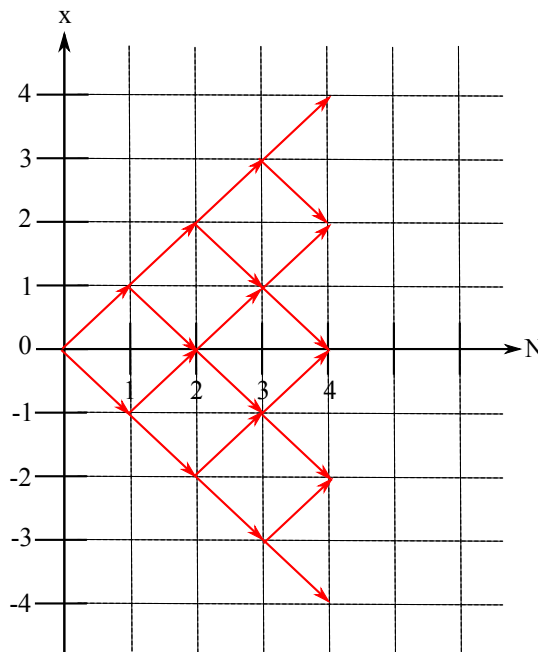


Figura 13 – *Random walk* em uma dimensão genérico, mostrando todas as possíveis trajetórias até $N = 4$ passos.

Em uma dimensão, o número de possibilidades de chegar a uma distância x a partir da origem, após N etapas de tamanho unitário (n_+ na direção positiva e n_- na negativa) é dada pela expressão combinatória:

$$W(N, x) = \frac{N!}{(n_+!)(n_-!)} \quad (2.51)$$

onde $x = n_+ - n_-$, $N = n_+ + n_-$, $n_+ = (N + x)/2$ e $n_- = (N - x)/2$. A probabilidade de ocorrência dessa trajetória é simplesmente o número de possibilidade de realizar o acontecimento, dividido pelo número total de trajetórias possíveis.

$$p(N, x) = \frac{1}{2^N} \frac{N!}{(n_+!)(n_-!)} \quad (2.52)$$

Considerando o logaritmo natural da probabilidade (Eq. 2.52), utilizando a aproximação de Stirling de $N!$ para um valor grande de N :

$$N! = \sqrt{2\pi N} \left(\frac{N}{e}\right)^N \quad (2.53)$$

e assumindo que $x \ll N$ obtem-se a função de distribuição de probabilidade, que é a probabilidade $p(N, x)dx$ em que a trajetória do *random walk* está dentro de um intervalo entre dx e x .

$$P(N, x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi N}} \exp\left(\frac{-x^2}{2N}\right)$$

$$\langle x^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P(N, x) dx = N$$

$$P(N, x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi \langle x^2 \rangle}} \exp\left(\frac{-x^2}{2\langle x^2 \rangle}\right). \quad (2.54)$$

Extrapolando para três dimensões, a probabilidade $P(N, R)$ é o produto de $P(N, R_x)P(N, R_y)P(N, R_z)dxdydz$ e considerando a Eq. 2.17:

$$P(N, R) = \left(\frac{3}{2\pi Nb^2}\right)^{3/2} \exp\left(\frac{-3R^2}{2Nb^2}\right) \quad (2.55)$$

então a probabilidade de encontrar a ponta da cadeia (fim do *random walk*) em uma camada esférica entre R e $R + dR$ é $P(N, R)4\pi R^2 dr$.

A **energia livre de Helmholtz** (F) de uma cadeia polimérica ideal é derivada a partir da **entropia conformacional** (S). A entropia como uma função da distância ponta a ponta (R) a partir da relação de Boltzmann:

$$S = k \ln \Omega(R), \quad (2.56)$$

onde $\Omega(R)$ é o número de conformações de uma cadeia FJC de N monômeros com uma distância ponta a ponta R .

$$S(N, R) = \frac{-3}{2} k \frac{R^2}{Nb^2} + S_0. \quad (2.57)$$

A energia livre de Helmholtz é expressa como:

$$F(N, R) = \frac{-3}{2} kT \frac{R^2}{Nb^2} + F_0. \quad (2.58)$$

A força necessária para perturbar as dimensões de uma cadeia é dada pela expressão:

$$f = \frac{\partial F}{\partial R} = \frac{3kT}{Nb^2} R. \quad (2.59)$$

A equação acima é linear no termo R e escala diretamente com a temperatura T , isto é, o polímero age como uma mola entrópica e se torna mais rígido com o aumento da temperatura. A Eq. 2.59 é válida para deformações que não perturbem a cadeia significativamente, ou seja, no limite onde a deformação é pequena comparada com o comprimento do contorno da cadeia.

2.2.2 Cadeias Reais

Cadeias poliméricas reais apresentam interações do tipo monômero-monômero. Nessas cadeias dois monômeros não podem ocupar o mesmo espaço, mesmo partes dos monômeros não podem se sobrepor. Esse efeito é denominado **volume excluído** (v). Considerando uma suspensão de esferas duras de diâmetro d_s , na Fig. 15, a esfera B é excluída pela esfera A . O espaço não disponível para o centro da esfera B é uma esfera de raio d_s indicada pela linha pontilhada representa o volume excluído.

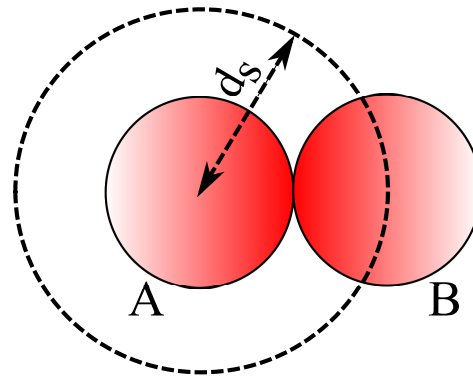


Figura 14 – Volume excluído (v) em uma suspensão de esferas. O centro da esfera B é excluído pela região esférica (linha pontilhada) pela esfera A .

Em soluções poliméricas, o volume excluído não desaparece mesmo próximo ao limite de concentração baixa.

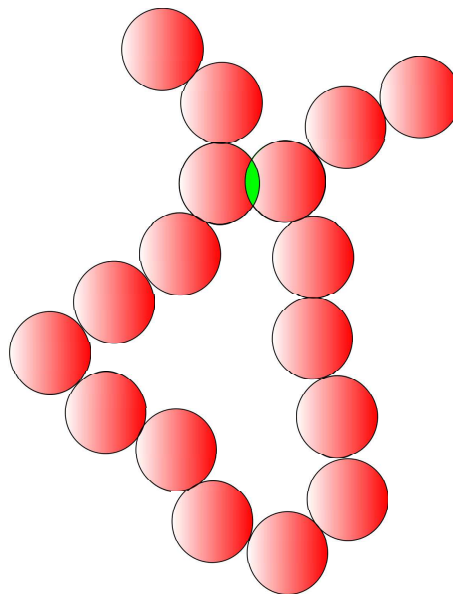


Figura 15 – Volume excluído (v) em uma cadeia representado pela região verde.

O volume excluído (v) é definido como o negativo da integral de *Mayer* (função- f)

($f(r) = \exp[-U(r)/(kT)] - 1$) ao longo de todo espaço:

$$v = - \int f(r) d^3r = \int (1 - \exp[-U(r)/(kT)]) d^3r, \quad (2.60)$$

onde $U(r)$ é o custo energético de trazer dois monômeros do ∞ para dentro da distância r um do outro em um solvente.

Se a atração monômero-monômero apenas equilibra o efeito da repulsão de núcleo duro, o v é igual a zero e a cadeia assume uma conformação próxima a ideal:

$$R_0 = bN^{1/2} \quad (2.61)$$

Essa situação ($v = 0$) é denominada condição- θ , correspondente para uma temperatura- θ para um determinado solvente.

Quando a atração entre os monômeros for mais fraca que a repulsão de núcleo duro, o volume excluído é positivo e a cadeia se expande. Esse efeito é referente à presença de um solvente bom ou a uma temperatura acima da temperatura- θ e o tamanho da cadeia é maior que o tamanho em um regime ideal:

$$R_F \approx b \left(\frac{v}{b^3} \right)^{2\nu-2} N^\nu \approx b \left(\frac{v}{b^3} \right)^{0,18} N^{0,588}, \quad (2.62)$$

onde ν é o expoente de escalonamento, que segundo a aproximação de Flory para uma cadeia linear expandida é 0,588, ou seja, aproximadamente $\nu = 3/5$. Para cadeias lineares ideais esse expoente tem valor igual a 1/2.

Em um solvente atérmico, a interação monômero-solvente é idêntica a monômero-monômero. Isso faz com que a rede de interações entre monômeros igual a zero, restando apenas as interações das repulsões de núcleo duro. O v é independente da temperatura ($v \approx b^3$):

$$R \approx bN^\nu \approx bN^{0,588}. \quad (2.63)$$

Se a atração entre monômeros é mais forte que a repulsão de núcleo duro, o volume excluído é negativo e a cadeia colapsa. Isso ocorre abaixo da temperatura- θ , e corresponde a um regime de solvente fraco. Nesse regime a cadeia está colapsada em uma conformação globular. Naturalmente, o tamanho de uma estrutura globular é menor que o de uma cadeia ideal:

$$R_g \approx |v|^{-1/3} b^2 N^{1/3}. \quad (2.64)$$

Uma cadeia em solvente fraco colapsa em uma forma globular com uma quantidade significativa de solvente internamente, muito abaixo da temperatura- θ , a atração entre cadeias domina completamente e o volume excluído é $v \approx -b^3$. Esse limite é chamado de não-solvente, e uma cadeia individual nesse solvente apresenta uma conformação completamente colapsada:

$$R_g \approx bN^{1/3}. \quad (2.65)$$

Nesse caso, muitas cadeias precipitam na solução em uma massa, excluindo todo o solvente das proximidades.

A **energia livre** para esticar uma cadeia linear real em um solvente bom possui grande dependência do tamanho R :

$$F \approx kT \left(\frac{R}{R_F} \right)^{1/(1-\nu)} \approx kT \left(\frac{R}{R_F} \right)^{2.43}, \quad (2.66)$$

e a força para o esticamento para uma cadeia real aumenta de forma não linear com o alongamento:

$$\frac{fb}{kT} = \frac{b}{kT} \frac{\partial F}{\partial R} \approx \left(\frac{R}{Nb} \right)^{\nu/(1-\nu)} \approx \left(\frac{R}{Nb} \right)^{1.43}. \quad (2.67)$$

O volume excluído muda com a temperatura nas proximidades da temperatura- θ :

$$v \approx b^3 \left(\frac{T - \theta}{T} \right). \quad (2.68)$$

Os bons-solventes apresentam, geralmente, $T \ll \theta$ e sua temperatura- θ não é acessível devido a sua temperatura de cristalização. De forma similar, solventes- θ não podem ser aquecidos muito acima da temperatura- θ para atingir o regime atômico, porque o solvente atingirá sua temperatura de ebulição.

2.3 Termodinâmica de Misturas

Misturas são sistemas formados por duas ou mais espécies químicas diferentes. Misturas binárias são constituídas por duas espécies diferentes e misturas com três componentes são denominadas ternárias. Quando uma mistura é uniforme, ou seja, todos os componentes estão completamente misturados entre si a nível molecular, essa é chamada de homogênea. Se a mistura é formada por duas ou mais fases (regiões com diferentes composições) é denominada heterogênea. O estados de equilíbrio de uma mistura (homogênea ou heterogênea) são determinados pela dependência da entropia e das alterações na energia de interação da mistura. Uma vez que a entropia sempre favorece a mistura a energia das interações entre as espécies pode promover ou inibir a mistura.

2.3.1 Entropia de misturas binárias

Considerando uma mistura homogênea de duas espécies A e B . Generalizando, não há modificações no volume da mistura, ou seja, o volume da mistura é definido como $V_A + V_B$. A mistura é uniforme e os dois componentes estão misturados de forma randômica para completar toda a rede (Fig. 16).

A figura anterior é a ilustração da mistura de duas moléculas pequenas com mesmo tamanho. De modo geral é possível aplicar o mesmo raciocínio quando uma ou ambas as

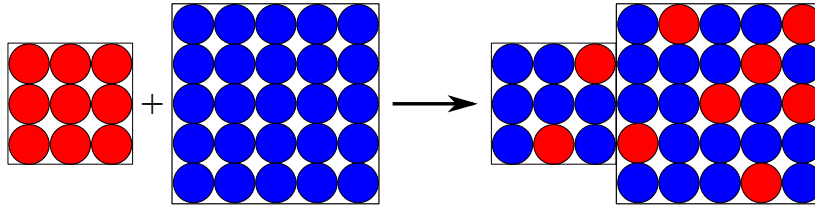


Figura 16 – Mistura de duas espécies diferentes sem mudança de volume.

espécies são polímeros. Portanto, o volume de um sítio na rede (v_0) é definido como as menores unidades, ou seja, representa as moléculas de solvente ou monômeros. As moléculas maiores ocupam múltiplos sítios conectados na rede, Uma molécula A tem volume molecular (v_A):

$$v_A = N_A v_0 \quad (2.69)$$

e a molécula B tem volume molecular (v_B):

$$v_B = N_B v_0 \quad (2.70)$$

onde N_A e N_B são o número de sítios ocupados na rede por cada molécula.

Três diferentes situações de misturas podem ser destacadas: (1) soluções regulares, misturas com baixa massa molar com $N_A = N_B = 1$; (2) soluções poliméricas, misturas de macromoléculas ($N_A = N \gg 1$) com solventes de baixa massa molar ($N_B = 1$) e (3) Misturas de polímeros, ou seja, mistura de macromoléculas diferentes ($N_A \gg 1$ e $N_B \gg 1$).

O sistema combinado de volume $V_A + V_B$ ocupa

$$n = \frac{V_A + V_B}{v_0} \quad (2.71)$$

sítios na rede, enquanto todas as moléculas da espécie A ocupam $V_A/v_0 n \phi_A$ sítios, onde ϕ_A é a fração volumétrica de do componente A .

A entropia (S) é determinada pelo produto da constante de Boltzmann (k) e o logaritmo natural do número de caminhos (Ω) para organizar as moléculas na rede, ou seja, o número de estados.

$$S = k \ln \Omega. \quad (2.72)$$

O número de estados para um molécula é o número de posições independentes que a molécula pode ocupar na rede, que é igual ao número de sítios na rede. Para misturas homogêneas de A e B , cada molécula tem $\Omega_{AB} = n$ estados possíveis. O número de sítios ocupados na rede pelo componente A é igual ao número de estados Ω_A de cada molécula de A (em um estado puro):

$$\Omega_A = n \phi_A. \quad (2.73)$$

A variação de entropia na mistura para uma molécula de A é

$$\Delta S_A = k \ln \Omega_{AB} - k \ln \Omega_A = -k \ln \phi_A. \quad (2.74)$$

Para calcular a entropia da mistura (ΔS_{mix}) é necessário somar a contribuição entrópica de cada molécula no sistema:

$$\Delta S_{mix} = n_A \Delta S_A + n_B \Delta S_B = -k(n_A \ln \phi_A + n_B \ln \phi_B). \quad (2.75)$$

Sabendo que $n_A = n\phi_A/N_A$ moléculas de A e $n_B = n\phi_B/N_B$ moléculas de B . A entropia da mistura por sítio na rede ($\Delta \bar{S}_{mix}$) é uma quantidade termodinâmica intrínseca:

$$\Delta \bar{S}_{mix} = \frac{\Delta S_{mix}}{n} = -k \left[\frac{\phi_A}{N_A} \ln \phi_A + \frac{\phi_B}{N_B} \ln \phi_B \right]. \quad (2.76)$$

Misturas sem diferença na energia de interação entre os componentes são chamadas de misturas ideais. Se a fração volumétrica da espécie A é $\phi_A = \phi$ e a fração volumétrica correspondente para o componente B é $\phi_B = 1 - \phi$. A energia livre da mistura por sítio para misturas ideais é puramente entrópica:

$$\Delta \bar{F}_{mix} = -T \Delta \bar{S}_{mix} = kT \left[\frac{\phi}{N_A} \ln \phi + \frac{1 - \phi}{N_B} \ln(1 - \phi) \right]. \quad (2.77)$$

As misturas ideais são sempre homogêneas como resultado da entropia da mistura ser sempre positiva. A entropia da mistura calculada nessa seção inclui apenas a entropia translacional que resulta das muitas possibilidades de localização do centro de massa de cada componente da mistura. Para esse cálculo é levado em consideração que a entropia conformacional do polímero é a mesma na mistura e no estado puro. Outro fator importante é que no cálculo da entropia de mistura o volume é mantido sem modificações na mistura, fator que em soluções reais podem ocorrer pequenas variações (mensuráveis) de volume na mistura.

2.3.2 Energia de misturas binárias

Interações entre os componentes de uma mistura podem ser atrativas ou repulsivas. Em algumas situações experimentais as misturas ocorrem a pressão constante e as interações entálpicas entre as espécies podem ser analisadas para encontrar um mínimo da energia livre de Gibbs da mistura. De forma simplificada a **teoria de Flory-Huggins**, ou modelo de rede, os componentes são misturados a volume constante e a energia da mistura pode ser negativa (favorecendo a mistura) ou positiva (se opondo à mistura).

Para estimar a energia da mistura os componentes da mistura são distribuídos de forma aleatória nos sítios da rede. Assim para as misturas, interações favoráveis ou desfavoráveis entre monômeros são consideradas pequenas o suficiente para que não afetem a distribuição randômica. Para simplificar, os monômeros nas misturas poliméricas serão considerados com volumes idênticos para as espécies A e B .

Na teoria de soluções regulares a energia da mistura é descrita em três termos de energia de interação de pares (u_{AA} , u_{AB} e u_{BB}) entre sítios da rede adjacentes ocupados por

dois componentes. Para determinar a média das interações de pares U_A de um monômero A ocupando um sítio da rede com um monômero vizinho em um sítio adjacente é utilizado um campo médio:

$$U_A = u_{AA}\phi_A + u_{AB}\phi_B \quad (2.78)$$

A energia correspondente para um monômero B com um de seus vizinhos é similar a expressão anterior:

$$U_B = u_{AB}\phi_A + u_{BB}\phi_B \quad (2.79)$$

Então, a soma de todas as interações contribuem para a energia total de interação da mistura (U):

$$U = \frac{zn}{2} [U_A\phi_A + U_B\phi_B], \quad (2.80)$$

onde z é o número de coordenação da rede e n é o número total de sítios do sistema. Lembrando que $\phi = \phi_A = 1 - \phi_B$, combinando as Eq. 2.78, 2.79 e 2.80 a energia de uma mistura binária com n sítios da rede:

$$U = \frac{zn}{2} [u_{AA}\phi^2 + 2u_{AB}\phi(1 - \phi) + u_{BB}(1 - \phi)^2]. \quad (2.81)$$

A energia de interação por sítio da espécie A pura antes da mistura é $zu_{AA}/2$, e sendo $n\phi$ o número total de monômeros A a energia total de interação do componente A antes da mistura é

$$\frac{zn}{2}u_{AA}\phi \quad (2.82)$$

e a energia total da espécie B antes da mistura é

$$\frac{zn}{2}u_{BB}(1 - \phi). \quad (2.83)$$

Portanto a energia total de ambas as espécies antes da mistura é descrita como a soma das energias dos dois componentes puros:

$$U_0 = \frac{zn}{2} [u_{AA}\phi + u_{BB}(1 - \phi)]. \quad (2.84)$$

A variação de energia na mistura é

$$U - U_0 = \frac{zn}{2}\phi(1 - \phi)(2u_{AB} - u_{AA} - u_{BB}). \quad (2.85)$$

Para caracterizar a diferença de energias de interação em uma mistura é definido o **parametro de interação de Flory**:

$$\chi \equiv \frac{z(2u_{AB} - u_{AA} - u_{BB})}{kT}. \quad (2.86)$$

O χ é adimensional e representa a medida das diferenças na força da energia da interação dos pares entre os componentes da mistura, comparado com as mesmas espécies no seu

estado puro. Com essa definição a energia da mistura por sítio da rede pode ser descrita como

$$\Delta\bar{U}_{mix} = \chi\phi(1 - \phi)kT. \quad (2.87)$$

Essa expressão da energia é aplicada para os diferentes tipos de misturas binárias: soluções regulares, soluções poliméricas e misturas poliméricas.

A **energia livre de Helmholtz da mistura** por sítio da rede é $\Delta\bar{F}_{mix} = \Delta\bar{U}_{mix} - T\Delta\bar{S}_{mix}$ e aplicando as Eq. 2.77 e 2.87:

$$\Delta\bar{F}_{mix} = kT \left[\frac{\phi}{N_A} \ln\phi + \frac{1 - \phi}{N_B} \ln(1 - \phi) + \chi\phi(1 - \phi) \right]. \quad (2.88)$$

Para soluções poliméricas, onde $N_A = N$ e $N_B = 1$ aplicando essas definições a Eq. 2.88 pode ser reduzida descrevendo a **equação de Flory-Huggings para soluções poliméricas**:

$$\Delta\bar{F}_{mix} = kT \left[\frac{\phi}{N} \ln\phi + (1 - \phi) \ln(1 - \phi) + \chi\phi(1 - \phi) \right]. \quad (2.89)$$

Quando $\chi < 0$ as espécies atraem umas as outras mais que a elas próprias e a mistura é favorável para todas as composições. Se as espécies atraem elas mesmas mais que as outras o parâmetro de interação de Flory é positivo ($\chi > 0$). Empiricamente, a dependência entre a temperatura e o parâmetro de interação de Flory pode ser escrita pela soma de dois termos:

$$\chi(T) \cong A + \frac{B}{T}. \quad (2.90)$$

O termo A representa a parte entrópica do χ , enquanto B/T é considerada a parte entálpica. Os parâmetros A e B são pouco dependentes do comprimento da cadeia e da composição.

Tendo em vista a importância de conhecer o valor de χ para uma dada mistura, o mesmo pode ser determinado, para misturas homogêneas pela medida das flutuações da composição utilizando métodos de espalhamento.

2.3.3 Diagrama de fases

Um diagrama de fases pode ser construído para resumir o comportamento de uma fase na mistura, apresentando as regiões de estabilidade, instabilidade e metaestabilidade, considerando a dependência da temperatura da energia livre da mistura (Eq. 2.88).

O limite de fase é determinado tangente comum da energia livre para as composições ϕ' e ϕ'' correspondentes aos dois pontos de equilíbrio de fases

$$\left(\frac{\partial\Delta\bar{F}_{mix}}{\partial\phi} \right)_{\phi=\phi'} = \left(\frac{\partial\Delta\bar{F}_{mix}}{\partial\phi} \right)_{\phi=\phi''}. \quad (2.91)$$

A derivada da $\Delta\bar{F}_{mix}$ para a respectiva fração volumétrica da espécie A é

$$\frac{\partial\Delta\bar{F}_{mix}}{\partial\phi} = kT \left[\frac{\ln\phi}{N_A} + \frac{1}{N_A} - \frac{\ln(1-\phi)}{N_B} - \frac{1}{N_B} + \chi(1-2\phi) \right]. \quad (2.92)$$

Considerando uma mistura polimérica simétrica, ou seja, $N_A = N_B = N$, a linha da tangente comum é horizontal. A equação abaixo:

$$\left(\frac{\partial\Delta\bar{F}_{mix}}{\partial\phi} \right)_{\phi=\phi'} = \left(\frac{\partial\Delta\bar{F}_{mix}}{\partial\phi} \right)_{\phi=\phi''} = kT \left[\frac{\ln\phi}{N} + \frac{1}{N} - \frac{\ln(1-\phi)}{N} - \frac{1}{N} + \chi(1-2\phi) \right]. \quad (2.93)$$

pode ser resolvida para o parâmetro de interação correspondente ao limite de fase, linha vermelha na Fig. 17(b) para uma mistura simétrica:

$$\chi_b = \frac{1}{2\phi-1} \left[\frac{\ln\phi}{N} - \frac{\ln(1-\phi)}{N} \right] = \frac{\ln(\phi/(1-\phi))}{(2\phi-1)N}. \quad (2.94)$$

Aplicando a dependência da temperatura em relação ao parâmetro de interação, essa relação pode ser transformada na binodal do diagrama de fase na extensão de temperatura e composição do sistema:

$$T_b = \frac{B}{\ln[\phi/(1-\phi)] / [(2\phi-1)N] - A}. \quad (2.95)$$

A Fig. 17 ilustra de forma genérica a relação entre a energia livre de mistura em função da composição do sistema e seu respectivo diagrama de fases para uma mistura polimérica binária. Para a temperatura T_1 , as condições de miscibilidade são satisfeitas, ocorrendo uma mistura monofásica para todas as composições (ϕ) (28). Em T_2 , os componentes da mistura separam-se em duas fases para composições entre ϕ' e ϕ'' , uma vez que a energia livre da mistura é maior que na fase homogênea. T_c é uma temperatura intermediária, correspondente ao ponto crítico. A curva binodal (linha vermelha - Fig. 17(b)) define o comportamento de equilíbrio de fases, enquanto a curva espinodal é relacionada com o mecanismo e cinética do processo de fases. No ponto crítico, as curvas binodal e espinodal coexistem, assim como a composição das fases. Uma transição de fases ocorre em uma condição delimitada pela curva espinodal é espontânea, enquanto entre as regiões das curvas binodal e espinodal (região metaestável) a transição de fases é espontânea (28), porém pode ser cineticamente lenta.

O parâmetro de interação χ_s correspondente a curva espinodal e aos pontos de inflexão ϕ_{sp1} e ϕ_{sp2} é o limite entre as regiões metaestável e instável:

$$\chi_s = \frac{1}{2} \left[\frac{1}{N_A\phi} + \frac{1}{N_B(1-\phi)} \right]. \quad (2.96)$$

Essa espinodal pode ser transformada em um diagrama de fases em termos de temperatura-composição aplicando χ_s na Eq. 2.90:

$$T_s = \frac{B}{\frac{1}{2}[1/(N_A\phi) + 1/(N_B(1-\phi))]} \quad (2.97)$$

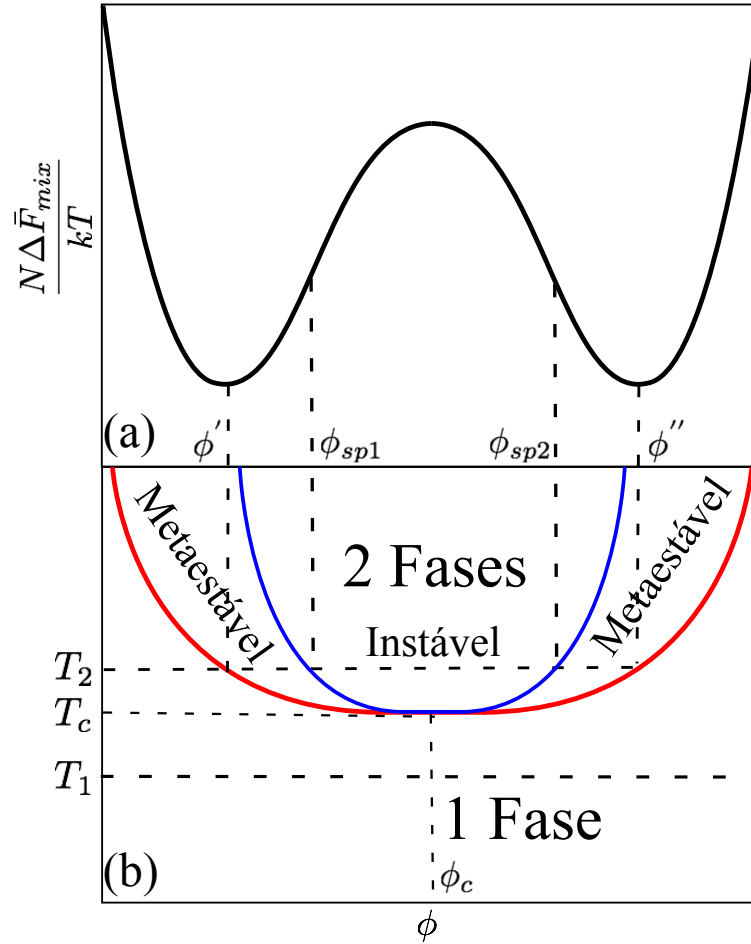


Figura 17 – (a) energia livre de mistura em relação a composição de uma mistura polimérica simétrica e (b) o respectivo diagrama de fases. A curva vermelha representa a binodal e a azul representa a curva espinodal.

O ponto crítico corresponde a ponto mais baixo da curva espinoidal:

$$\frac{\partial \chi_s}{\partial \phi} = \frac{1}{2} \left[-\frac{1}{N_A \phi^2} + \frac{1}{N_B (1 - \phi^2)} \right] = 0. \quad (2.98)$$

Resolvendo a equação acima é possível obter a composição crítica:

$$\phi_c = \frac{\sqrt{N_B}}{\sqrt{N_A} + \sqrt{N_B}}, \quad (2.99)$$

substituindo ϕ_c na Eq. 2.96, o parâmetro de interação crítica é definido como:

$$\chi_c = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\sqrt{N_A}} + \frac{1}{\sqrt{N_B}} \right)^2. \quad (2.100)$$

Aplicando a mesma relação estabelecida anteriormente entre a Eq. 2.90 e o respectivo parâmetro de interação, ou seja, nesse caso χ_c , obtem-se a temperatura crítica:

$$T_c = \frac{B}{\chi_c - A} = \frac{B}{\frac{1}{2}(1/\sqrt{N_A} + 1/\sqrt{N_B})^2 - A}. \quad (2.101)$$

Experimentalmente, χ varia de acordo com a variação de temperatura (ver Eq. 2.90) e o diagrama de fases é construído em termos de temperatura e composição. A linha binodal separa o diagrama de fases em uma região monofásica e outra região bifásica.

Quando o parâmetro B é maior que zero na Eq. 2.90, o parâmetro de interação diminui a medida que a temperatura é aumentada. A temperatura mais alta da região bifásica é denominada **temperatura crítica de solução superior** (UCST) T_c . Para todas as temperaturas maiores que T_c , as misturas homogêneas são estáveis. Por outro

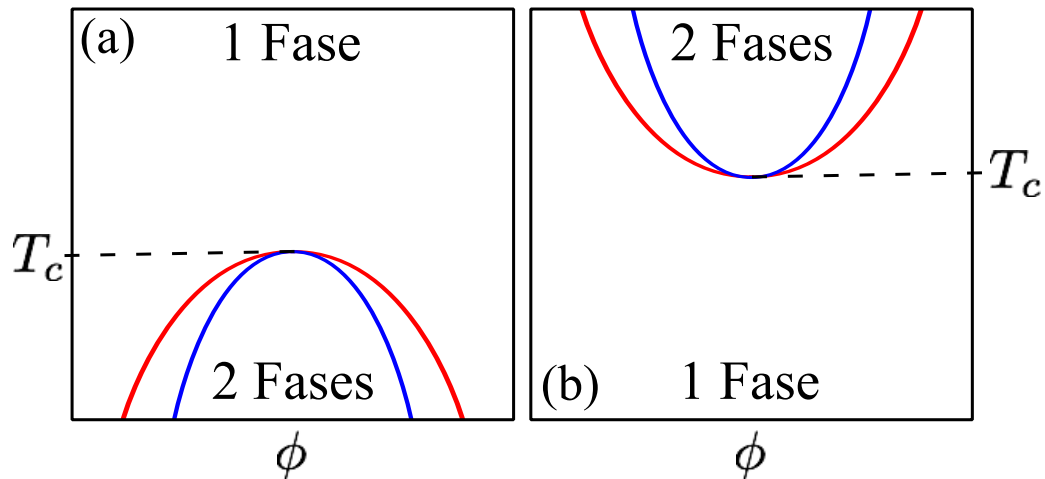


Figura 18 – A linha vermelha representa a binodal e a linha azul a espinodal para ambos os gráficos. (a) Representa o diagrama de fases para UCST. (b) Diagrama de fases LCST.

lado, se $B < 0$, χ diminui e a temperatura é reduzida. A temperatura mais baixa da região bifásica é chamada de **temperatura crítica de solução inferior** (LCST) T_c .

2.4 Soluções Poliméricas

No caso de solvente- θ , o mais comum para soluções poliméricas, $A = 0$ e $B > 0$ na Eq. 2.90. A temperatura- θ separa a região de solvente fraco (metade inferior do diagrama - Fig.19) da região de solvente bom (metade superior do diagrama). Nessa temperatura o parâmetro de interação (χ) vale $\frac{1}{2}$ e o volume excluído (v) é zero. O v é zero na temperatura- θ , porque ocorre um cancelamento entre a constante de repulsão estérica entre monômeros (b^3) e a atração mediada por solvente entre monômeros ($-2\chi b^3$).

Soluções poliméricas com concentrações baixas ($\phi < \phi'$) e concentradas ($\phi > \phi''$) as cadeias estão dispostas em formas globulares diluídas, com tamanho do globulo é definido como:

$$R_{gl} = \frac{b^2 N^{1/3}}{|v|^{1/3}}. \quad (2.102)$$

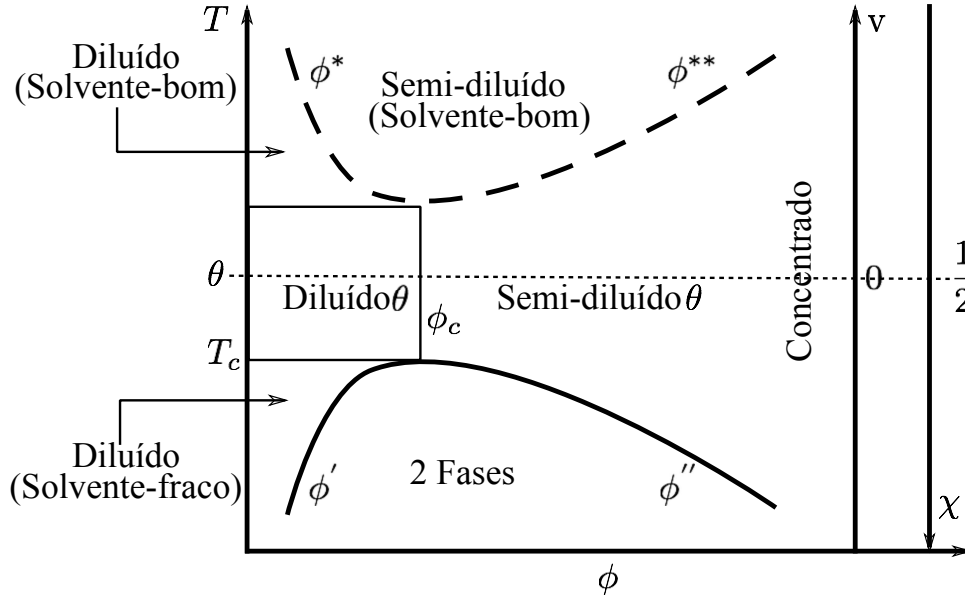


Figura 19 – Diagrama de fases para uma solução polimérica com UCST. A linha sólida representa a binodal e a transição de fases ocorre com T e ϕ abaixo dessa linha. A linha tracejada é o limite do regime semi-diluído em solvente bom.

Temperaturas próximas à temperatura- θ apresentam-se em duas regiões distintas. Soluções θ -diluídas sem sobreposição de cadeias para $\phi < \phi_{\theta}^*$ e soluções θ -semidiluídas com sobreposição de cadeias, quando $\phi > \phi_{\theta}^*$. Cadeias nas duas regiões apresentam tamanhos, similares ao de cadeias ideais:

$$R \approx R_0 = bN^{1/2}. \quad (2.103)$$

Em temperaturas suficientemente elevadas, na região de solvente bom, três regimes podem ser descritos: (1) regime diluído em solvente bom em concentrações $\phi < \phi_* \approx (b^3/v)^{6\nu-3}N^{1-3\nu}$, sem *overlap* de cadeias expandidas com tamanho definido como:

$$R_F \approx b \left(\frac{v}{b^3} \right)^{2\nu-1}. \quad (2.104)$$

(2) em concentrações $\phi^* < \phi < \phi^{**} \approx v/b^3$, a solução está em um regime semidiluído em solvente bom. Nessa região a conformação das cadeias é similar ao regime anterior. O tamanho das cadeias nesse caso diminui com o aumento da concentração:

$$R \approx R_F \left(\frac{\phi}{\phi^*} \right)^{-(\nu-1/2)/(3\nu-1)} \approx R_0 \left(\frac{\phi}{\phi^{**}} \right)^{-0.12}. \quad (2.105)$$

(3) Soluções concentradas ocorrem acima de ϕ^{**} . As cadeias apresentam estatísticas próximas a cadeias ideais para todas escalas de tamanho. Esse regime é uma extensão simples do regime semidiluído na região θ para temperaturas elevadas.

3 Polímeros Inteligentes

Polímeros inteligentes são macromoléculas capazes de sofrer alterações drásticas em sua estrutura e/ou propriedades físico-químicas como resposta a pequenos estímulos externos, ou seja, esse grupo de polímeros respondem a diferentes parâmetros tal como pH, luz, temperatura, campos magnéticos e força iônica (2, 3, 29, 30). Os polímeros inteligentes são geralmente solúveis em água ou em soluções aquosas (fluidos biológicos), mas sua principal característica, que os destaca das outras classes, é a rapidez nas mudanças estruturais que ocorrem a nível macroscópico e sua reversibilidades nas transições (29).

Os estímulos mais comuns e estudados para aplicações do ponto de vista biomédico são os compostos sensíveis a mudanças de pH e temperatura (3). Isso porque, o corpo humano apresenta variações de pH ao longo do trato intestinal e em outras áreas específicas como sangue e tumores(3). Alguns dentre os polímeros sensíveis a temperatura, chamados de termossensíveis, apresentam T_c próxima a temperatura do corpo (3).

As interações polímero-polímero e polímero-solvente apresentam uma grande alteração quando esses compostos são submetidos a pequenas mudanças no pH e/ou na temperatura do meio. A sensibilidade dos polímeros ao pH é obtida pela protonação e desprotonação de poliácidos e/ou polibases fracas em copolímeros em blocos em diferentes valores de pH (3, 30). O estudo de polímeros **pH-sensíveis** vem ganhando atenção recentemente devido a sua possível aplicação em terapia de genes e liberação de genes (30).

Generalizando, os candidatos a sistemas pH-sensíveis são polímeros ionizáveis com valores de pKa entre 3 e 10 (30). Ácidos e bases fracas como ácidos carboxílicos, ácido fosfórico e aminas quando conectados a estrutura dos polímeros podem causar modificações conformacionais em polímeros solúveis ou em hidrogéis quando ocorrem variações de pH do meio (30). No caso dos poliácidos eles apresentam estrutura mais compacta em valores mais baixos de pH, porque os grupamentos ácidos estão protonados. A medida que o pH aumenta, esses grupamentos do polímero sofrem ionização, é gerada uma carga ao longo do *backbone* do polímero (3). Essas cargas causam um forte repulsão polímero-polímero forçando a transição do polímero do estado colapsado para o estado estendido, entretanto, as polibases tem o grau de ionização aumentado à medida que o pH diminui. Exemplos típicos de polímeros pH-sensíveis com grupamento aniônico são ácido poli(acrílico) e ácido poli(meta-acrílico). E exemplos com grupamentos catiônicos podem ser destacados os polieletrólitos poli(*N*, *N*-dialquil aminoetil metacrilatos), poli(lisina), poli(etilimina) e quitosana (3).

Os polímeros capazes de responder a variações de temperatura, conhecidos como

termossensíveis têm sido os mais estudados. O foco maior das aplicações está sobre os sistemas que apresentam LCST. A poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm) é o polímero mais estudado que apresenta LCST em solução aquosa, com o valor da $T_c = 32^\circ \text{C}$ (305 K) próxima a temperatura corporal (2, 29, 3, 30). O PNIPAm em solução aquosa é solúvel em temperaturas abaixo da T_c e precipitado acima dessa temperatura (3). Outros exemplos de polímeros apresentam comportamento similar como o poli(*N,N*-dietil acrilamida) ($T_c \cong 26 - 35^\circ \text{C}$), poli(dimetilaminoetil metacrilamida) T_c aproximadamente 50°C e poli(*N*-(L)-(1-hidroximetil)propilmetacrilamida) T_c próxima a 30°C (3).

Nesse processo, além da temperatura, a solubilidade depende de uma série de fatores: peso molecular, adição de algum aditivo e/ou cossolvente. Generalizando, os polímeros termossensíveis apresentam um balanço entre as interações estabelecidas pelas partes de cadeia hidrofílica e hidrofóbica e, devido a pequenas variações de temperatura próximas a T_c , colapsam ou expandem alterando as interações polímero-polímero e polímero-solvente (3, 30).

Dois ou mais estímulos podem ser aplicados simultaneamente para induzir a resposta, nesse caso os polímeros são classificados como **duplamente responsivo** (29, 30). Uma das formas mais simplificadas de se obter um polímero duplamente responsivo é através da copolimerização de monômeros termossensíveis com pH-sensíveis (poli-(*N*-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico). Outra estratégia abordada é o estímulo bioquímico, no qual os polímeros respondem a antígenos, enzimas e agentes biológicos (29).

3.1 PNIPAm

O poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm) é um dos polímeros inteligentes mais estudados, é da classe conhecida como termossensíveis (ver Fig. 20). Sua estrutura é composta por duas regiões hidrofóbicas, o *backbone* destacado na Fig. 20(b) dentro da esfera azul e o grupo lateral isopropila mostrado na mesma figura na esfera verde. Entre as duas regiões hidrofóbicas, também parte da cadeia lateral, há um grupo hidrofílico formado pelo grupo amida. O PNIPAm, em solução aquosa, apresenta LCST com uma

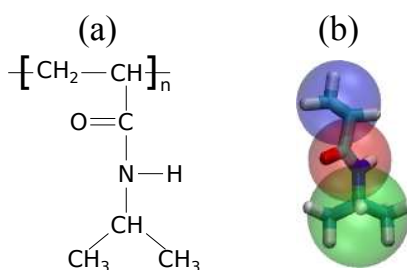


Figura 20 – (a) fórmula estrutural do PNIPAm; (b) representação tridimensional do PNIPAm, mostrando as diferentes regiões do monômero.

temperatura crítica (T_c) com valor aproximado de 32° C. Essa temperatura é próxima à temperatura corporal, o que concede a esse polímero uma vasta gama de aplicações biomédicas.

É um homopolímero não iônico que permanece na forma estendida abaixo da T_c . Entretanto, acima dessa temperatura o polímero colapsa na forma de um glóbulo. Dentre as explicações para esse fenômeno, alguns autores propõem que a transição do PNIPAm ocorre porque o polímero torna-se mais hidrofóbico com o aumento da temperatura (30). Por outro lado, essa hipótese pode ser questionada uma vez que esse polímero apresenta, além de regiões hidrofóbicas, regiões hidrofílicas (31). Outro trabalho importante que deve ser mencionado é de uma possível ação cooperativa na hidratação proposta por KOJIMA *et al.* em 2010. Nesse modelo as moléculas de água estaria cooperando umas com as outras formando uma rede ao redor do grupo hidrofílico deslocando o radical isopropila forçando a expansão da cadeia abaixo da T_c (13).

Considerando que o conhecimento do fenômeno que rege a transição ainda não é suficientemente compreendido e que são muitos os fatores que influenciam na transição expandido-para-colapsado do PNIPAm (temperatura, cossolventes, força iônica, pressão entre outros), muitos estudos experimentais vem sendo realizados. Vários experimentos da influência de cossolventes na transição foram propostos, como por exemplo a influência da concentração de metanol em soluções aquosas contendo PNIPAm (1, 15, 32, 33, 34). SCHILD *et al.*, em 1991, estudou o efeito de diferentes cossolventes (metanol, dioxano e tetrahidrofurano) na transição estendido-colapsado (1). Destacam-se entre trabalhos experimentais, os estudos da influencia de diferentes *cross-linkers* formadores de hidrogéis na LCST (14, 35). Em 1998, WU *et al.*, realizou o primeiro trabalho experimental que investigou a transição de fases em soluções aquosas de polímeros extremamente diluídas, ou seja, uma cadeia em solução (36). Nesse trabalho os autores reportaram a ocorrência de histerese na transição estendido-colapsado-estendido. No mesmo ano, WANG e WU, utilizando técnicas de espalhamento de luz detectaram a influência das interações intramoleculares (37). Em seguida alguns trabalhos tentaram elucidar o mecanismo de colapso e a cinética envolvida na transição estendido-colapsado (38, 39, 40). AFROZE *et al.* (2000) e PAMIES *et al.* (2009) realizaram experimentos para verificar a influência do tamanho das cadeias e da concentração de polímero em solução aquosa e destacaram a importância de ambas as propriedades na transição (41, 42). Outras tentativas de elucidar o que ocorre para causar o colapso com o aumento da temperatura investigaram a formação de ligações de hidrogênio polímero-solvente e polímero-polímero em função da temperatura (43, 44, 45). Uma diminuição nas interações entre o oxigênio do grupamento amida e os hidrogênios da água com o aumento da temperatura foi detectada, bem como um aumento nas interações do mesmo oxigênio com o nitrogênio de outro grupo amida (44). O efeito da variação da concentração de íons em solução aquosa de PNIPAm pode causar um aumento ou diminuição na T_c dependendo da natureza do íon (46, 47). Dentre

as aplicações, uma das que mais se destaca é na síntese de PNIPAm copolimerizado com outro monômeros para a formação de estruturas utilizadas na liberação controlada de fármacos (48, 49, 50, 51, 52).

O efeito da taticidade sobre LCST, deslocando o valor da T_c , foi descrito em alguns trabalhos experimentais (7, 8, 53). Para o PNIPAm atático encontraram uma T_c variando entre 303 – 306 K, confirmando o esperado para essa conformação (305 K). Em seus experimentos variaram a porcentagem de segmentos *meso* (isotático) e *racemo* (sindiotático) e verificaram a grande influência da taticidade sobre a T_c , ou seja, o aumento da porção *meso* causa a diminuição da T_c , porque as interações polímero-polímero (ligações de hidrogênio amida-amida e a interação isopropil-isopropil) tornam-se mais fortes que as interações polímero-solvente. Entretanto para o aumento da porção *racemo* aumenta a T_c . Para o PNIPAm isotático (rico em segmentos *meso*) a T_c variou entre 284 – 292 K e para o PNIPAm sindiotático (rico em segmentos *racemo*) 307 – 309 K.

Outro trabalho experimental importante e que motivou parte do presente trabalho foi proposto por HOFFMANN *et al.*, em 2000, que verificaram a influência da copolimerização de diferentes monômeros ao longo do *backbone* do PNIPAm variando o caráter hidrofílico e hidrofóbico ao longo da cadeia na T_c . Demonstraram que a presença de monômeros com caráter hidrofóbico maior que o do PNIPAm, por exemplo *N*-t-butilacrilamida (N-tBAm) diminui a T_c . Com uma concentração de aproximadamente 60 % de N-tBAm ao longo do *backbone*, a T_c diminui para 278 K. Por outro lado, o aumento da concentração de Acrilamida (Am), um monômero mais hidrofílico que o PNIPAm, aumenta a T_c até o desaparecimento da LCST. Uma fração de 19 % de Am ao longo da cadeia de PNIPAm aumenta a T_c para aproximadamente 323 K, acima dessa concentração ocorre o desaparecimento da LCST (9). Outros trabalhos que destacam a influência de diferentes copolímeros foram realizados por JUNG *et al.* em 2009 e NISHI *et al.* em 2013 (54, 55).

Uma terceira pesquisa experimental importante para a motivação do presente trabalho, é a investigação da influência de elevadas pressões hidrostáticas na transição estendido-para-colapsado em presença de um cossolvente (34). Os pesquisadores concluem que a temperatura ambiente elevadas pressões causam uma re-expansão no polímero que estava colapsado em solução aquosa de metanol 25 %.

Por outro lado, o número de trabalhos computacionais vem crescendo e realizando uma extensiva investigação do comportamento do PNIPAm na transição estendido-colapsado. Dentre essa lista de trabalhos destacam-se estudos sobre PNIPAm em solução aquosa (14, 16, 17, 56, 57, 58), géis (59, 60), efeitos de íons (61, 62, 63), cossolventes (15, 18, 19, 22, 64, 65), pressão (22, 66), taticidade (20, 21) e copolímeros (62, 67, 68, 69).

Destacando os trabalhos de simulações computacionais, uma variedade de métodos vem sendo empregados utilizando diferentes campos de força. Um vasto estudo de campos de força vem sendo realizado, desde campos de força mais conhecidos, como AMBER

(Assisted Model Building with Energy Refinement) (61, 62, 63, 67, 70, 71, 72, 73), OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations) (14, 15, 17, 18, 22, 66, 73, 74) e GROMOS (Groningen Molecular Simulation) (20, 21, 59, 65, 68), até os mais refinados, como PCFF (Polymer Consistent Force Field) (16, 56, 57, 58, 64, 75) e CFF (COMPASS force field) (54, 69).

Em 2010, Walter *et al.* (14) realizaram um estudo exaustivo comparando a influência de diferentes campos de força (OPLS e GROMOS53A6) frente a diferentes modelos de águas (SPC/E e TIP4P). Mesmo não sendo o recomendado pelos desenvolvedores dos

Tabela 2 – Dados obtidos por WALTER *et al.* com as melhores combinações para reprodução da transição.

T (K)	R_g (nm)	
	OPLS + SPC/E	GROMOS53A6 + TIP4P
280	1,77	1,77
300	1,85	1,71
320	1,68	1,74
330	1,61	1,71
335	1,38	1,75
345	1,20	1,76
350	1,10	1,71
355	0,99	1,09
360	0,94	1,03
365	0,93	1,04
370	0,92	1,06

campos de força, as melhores combinações para reprodução dos dados experimentais foram OPLS + SPC/E e GROMOS53A6 + TIP4P. Em todas as outras combinações o polímero colapsava para todas as temperaturas.

Em diferentes trabalhos teóricos foram investigados a influência do tamanho das cadeias (14, 16, 69, 74), bem como a concentração de PNIPAm em solução (17, 69). Em ambos os casos a transição conformacional foi observada, seja para cadeias grandes ou para elevadas concentrações de oligômeros.

Estudos teóricos e experimentais sobre como a presença de um cossolvente pode alterar o fenômeno da transição estão sendo propostos. Nesses estudos foi reportado que para diferentes temperaturas e diferentes concentrações de metanol em água o PNIPAm sofre a transição estendido-colapsado-estendido em diferentes regiões da concentração de metanol. No estudo de WALTER *et al.*, em 2012, reportaram que para temperatura igual a 268 e 298 K o PNIPAm encontra-se colapsado para concentrações próximas a 50 % e 25 %, respectivamente (15). O PNIPAm em presença de água pura ou metanol puro encontra-se com sua cadeia estendida a baixas temperaturas, porque ambos os solventes são bons solventes para o PNIPAm. A temperatura igual 305 K o PNIPAm colapsa em

água pura e em metanol mantém-se estendido. Entretanto, quando testado em diferentes concentrações de metanol em solução aquosa verifica-se que em determinadas faixas de concentração o PNIPAm colapsa, esse fenômeno é chamado de **cononsolvença** (15, 19).

Com relação a taticidade, dois estudos teóricos recentes devem ser citados, o primeiro realizado em 2011, AUTIERI *et al.* que simularam utilizando dinâmica molecular e meta-dinâmica trímeros de *N*-isopropilacrilamida (NIPAm)₃ em água para duas temperaturas diferentes com diferentes taticidades. Esse estudo proporcionou uma série de ideias fundamentais sobre a influência da estereoquímica dos monômeros na transição (20). Recentemente, CHIESSI e PARADOSSI, estenderam as simulações de dinâmica molecular do trabalho descrito anteriormente para cadeias maiores de PNIPAm, ao invés de trímeros, investigando a influência da hidratação cooperativa das moléculas de água ao redor dos monômeros com diferentes estereoquímicas. Verificaram que as cadeias isotáticas apresentam um caráter mais hidrofóbico facilitando o colapso do PNIPAm (21).

Recentemente ABBOTT e STEVENS (2015) propuseram um modelo de coarse-graining para o PNIPAm discutindo a possibilidade da transferibilidade da temperatura em um modelo desse polímero (76).

4 Metodologia

4.1 Construção das Cadeias

Para a realização das simulações foram necessárias diferentes cadeias, com variadas taticidades e frações de Acrilamida (Am) distribuídas ao longo do *backbone*. As estruturas dos monômeros, *N*-isopropilacrilamida (NIPAm) e acrilamida (Am) foram otimizadas utilizando o cálculo *ab initio* RHF/6-31g(d,p) com o programa GAUSSIAN (77). Pequenos oligômeros (tetrâmeros) foram montados variando a taticidade, para o PNIPAm, e com diferentes frações de Am distribuídas nas extremidades ou centros.

Para facilitar a construção de cadeias mais longas, os monômeros foram contruídos com detalhes atômicos (*all-atom*) e as topologias seguiram a lógica de construção de blocos (*building blocks*) do programa GROMOS (78). Para os monômeros de NIPAm foram propostos três blocos diferentes: PNII e PNIF para as extremidades da cadeia e PNI para os monômeros centrais. A mesma lógica foi aplicada para os monômeros de Am (AMI, AM e AMF).

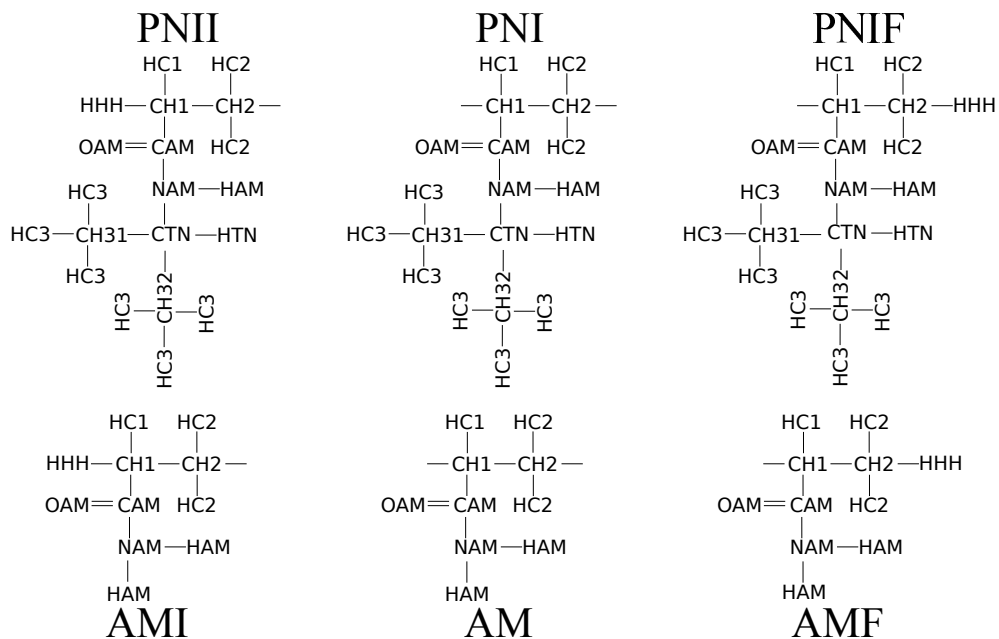


Figura 21 – Representação dos átomos para cada bloco de monômeros. As representações dos átomos dos monômeros estão descritas como os nomes dos átomos utilizados.

Considerando isso, quatorze cadeias com comprimento de cadeia igual a $N = 32$ foram construídas: uma com estereoquímica predominantemente isotática ($m = 66\%$), outra sindiotática ($r = 100\%$) e três estruturas com estereoquímica atática com distri-

buições aleatórias ($m = 50\%$) (ver Fig. 22). As outras nove cadeias foram construídas

Cadeia 1: — LDDDDLLLDDDLDDLDLDDLDDLLDDDL

Cadeia 2: — DLLDLDDLDDLLDLDDLLLDDLLDDDDLLD

Cadeia 3: — DLLDLDDDDLDDDLDDLDLDDLDDLLDDLL

Figura 22 – Estereoquímica detalhada das cadeias atáticas: a quiralidade local de cada monômero é representada como D (acima do plano) ou L (abaixo do plano).

variando a fração de monômeros de Am (3 %, 9 % e 19 %) distribuídos ao longo da cadeia, sendo três cadeias para cada concentração variando a distribuição dos monômeros de Am, conforme Fig. 23.

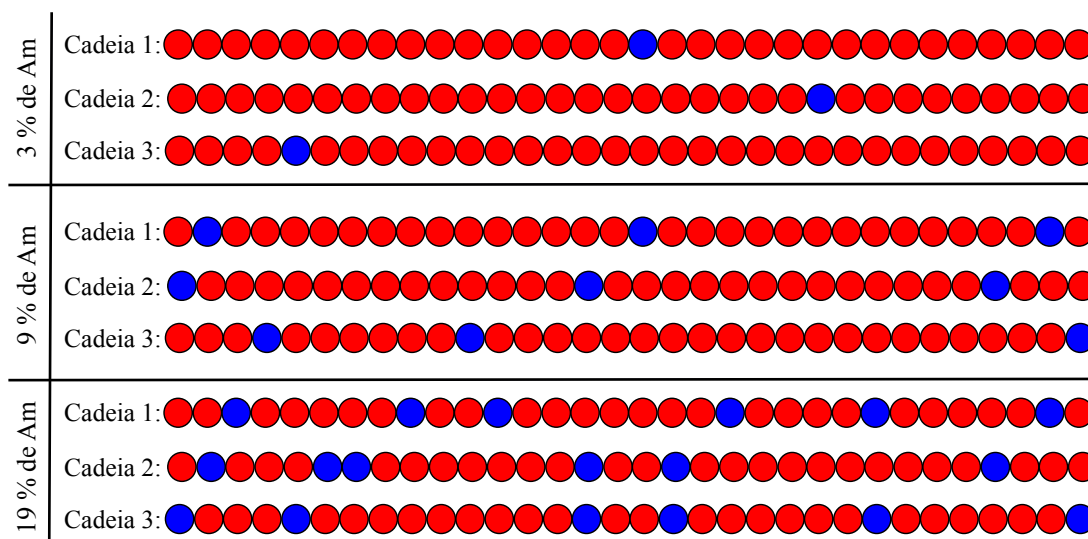


Figura 23 – Composição detalhada do sistema de copolímero: os monômeros de NIPAm estão representados nas esferas vermelhas e as esferas azuis representam os monômeros de Am.

As cargas utilizadas para os monômeros estão descritas na Tab. 3, entretanto vale destacar que as cargas para os monômeros de NIPAm foram utilizadas conforme os modelos já propostos nas referências desse trabalho (14, 15, 18), ou seja, as cargas parciais são os valores padrões dos tipos atômicos selecionados do campo de forças OPLS (79). Já para as cargas parciais para os monômeros de Am foram inicialmente utilizados valores padrões como para o NIPAm, no entanto, quando foram simuladas cadeias de poli(acrilamida) (PAm), elas colapsaram para qualquer temperatura em solução aquosa. Considerando que o PAm é solúvel em água, e não deveria colapsar nessa faixa de temperatura, novas cargas para esses monômeros foram recalculadas, utilizando um cálculo *ab initio* RHF/6-31G(d,p) com o programa GAUSSIAN (77) utilizando o modelo de solvatação SCI-PCM com uma constante dielétrica $\epsilon = 80$ (80). Enquanto as cadeias de PAm com as cargas

Tabela 3 – A tabela apresenta as cargas parciais dos átomos dos monômeros de NIPAm e Am.

Átomo	PNII	PNI	PNIF	AMI	AM	AMF
HHH	0,06	-	0,06	0,06	-	0,06
HC1	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
CH1	-0,12	-0,06	-0,06	-0,12	-0,06	-0,06
HC2	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
CH2	-0,12	-0,12	-0,18	-0,12	-0,12	-0,18
CAM	0,50	0,50	0,50	0,91	0,91	0,91
OAM	-0,50	-0,50	-0,50	-0,72	-0,72	-0,72
NAM	-0,50	-0,50	-0,50	-1,13	-1,13	-1,13
HAM	0,25	0,25	0,25	0,47	0,47	0,47
HTN	0,06	0,06	0,06	-	-	-
CTN	0,14	0,14	0,14	-	-	-
HC3	0,06	0,06	0,06	-	-	-
CH31	-0,18	-0,18	-0,18	-	-	-
CH32	-0,18	-0,18	-0,18	-	-	-

padrões do campo de força OPLS colapsaram para qualquer temperatura na faixa entre $280 < T < 320$ K com as cargas recalculadas as cadeias apresentaram uma maior estabilidade da estrutura estendida (ver o R_g na Fig. 24). As cargas parciais RESP (restrained electrostatic potential) (81) foram aplicadas para a região hidrofílica dos monômeros de Am com o mesmo programa e o mesmo parâmetro de base.

No final do processo de montagem dos oligômeros, as cadeias estavam lineares e foram submetidas a uma curta dinâmica molecular até atingir um R_g aproximado ao dos valores descritos na literatura para cadeias com esse comprimento ($R_g \cong 1,9$ nm) (14, 18).

4.2 Dinâmica molecular

Os estudos de dinâmica molecular (DM) foram realizados utilizando o pacote GRO-MACS 4.6 (82). Os parâmetros ligados e não-ligados para as cadeias poliméricas utilizados foram do campo de forças OPLS (14). As cadeias foram centradas em uma caixa cúbica, com lado igual a 8 nm, e solvatadas em 1.5×10^4 moléculas de água, com o modelo SPC/E (83).

A temperatura foi controlada utilizando o termostato *velocity rescaling* (V-rescale) (84) com uma constante de acoplamento igual a 0,5 ps. Em uma série de simulações, foram utilizadas 9 temperaturas em uma faixa de 275 – 330 K. A pressão foi mantida 1 bar utilizando o barostato de Berendsen (85) com um tempo de acoplamento de 0,5 ps. As interações eletrostáticas foram tratadas utilizando o método PME (Particle Mesh Ewald) (86) com um cutoff igual a 1.0 nm para as interações de van der Waals. As equações de movimento foram integradas utilizando o algoritmo *leap-frog* com um tempo de integração

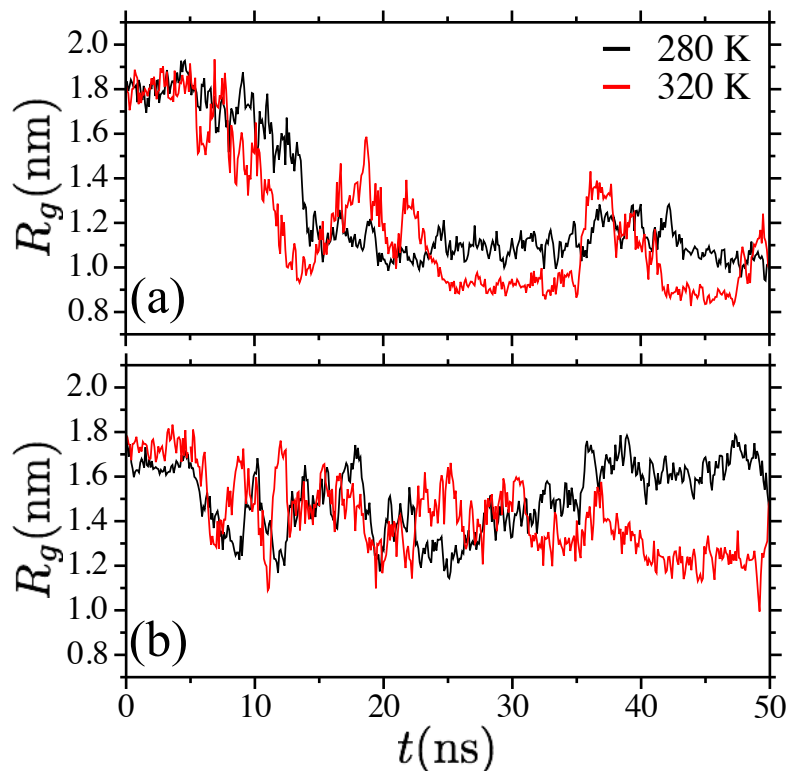


Figura 24 – Parte (a) evolução temporal do raio de giração da poli(acrilamida), com cargas padrões do campo de forças OPLS (79), para duas temperaturas diferentes. Parte (b) evolução temporal do raio de giração da poli(acrilamida), com cargas recalculadas, para duas temperaturas diferentes..

de 2 fs. As vibrações de todas as ligações foram restritas com o algoritmo LINCS (87).

Para cada temperatura os sistemas foram submetidas a uma simulação com um ensemble NPT de 20 ns com os carbonos das extremidades fixos. Esse procedimento foi realizado para que a caixa atingisse o volume e a densidade adequada para a temperatura e para as moléculas de água se estruturarem ao redor da cadeia, formando uma rede de solvatação.

Após os 20 ns iniciais, os carbonos foram liberados e os sistemas foram submetidos a uma simulação em um ensemble NPT por 50 ns. Durante essa etapa apenas os últimos 20 ns foram utilizados para o cálculo dos resultados: raio de giração (R_g), função de distribuição de pares ($g_{ij}(r)$), superfície acessível ao solvente (SAS) e o número de ligações de hidrogênio (n^{hb}). As ligações de hidrogênio foram calculadas utilizando o caráter geométrico com os parâmetros padrões do GROMACS (distância doador-aceptor igual a 0,35 nm e o ângulo aceptor-doador-hidrogênio igual a 30°).

Para estudos do efeito de elevadas pressões hidrostáticas uma cadeia atática foi solvatada em uma solução aquosa com 25 % de metanol, utilizando os mesmos parâmetros listados acima, foi submetida a pressões iguais a 100 MPa, 200 MPa e 500 MPa. Para cada uma das pressões a cadeia foi submetida a essas condições por 500 ns a temperatura

constante de 298 K.

4.2.1 Potencial de Força Média

O potencial de força média (PMF) foi calculado entre um monômero e os componentes da solução, ou seja, NIPAm - metanol e NIPAm - água. Um monômero de NIPAm foi colocado em uma solução 25 % de metanol e o PMF foi calculado utilizando o método *Umbrella sampling* (88) a 298 K e duas pressões diferentes (pressão ambiente e 500 MPa). As diferentes conformações para as diferentes distâncias dos centros de massas (COM) entre o monômero e os componentes do solvente foram geradas puxando os mesmos utilizando o método de *steered molecular dynamics*. A constante elástica e a velocidade selecionadas foram $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ e 0.001 nm ps^{-1} , respectivamente. Entre 0 e 1.65 nm foram selecionadas 120 posições com distâncias diferentes entre os COM. O PMF foi calculado integrando a média da força $\langle f_c \rangle$ utilizando a expressão (89, 90):

$$V_{PMF}(r) = \int_{r_0}^r \left[\langle f_c \rangle_s + \frac{2k_B T}{s} \right] ds + C \quad (4.1)$$

the factor $2k_B T/s$ é a correção entrópica e a constante C é escolhida para um valor fora do cutoff onde os valores tendem a um plateau. Esse valor faz com que o potencial tenda a zero.

5 Resultados e discussão

Nessa seção serão apresentados os resultados obtidos para três casos de simulações diferentes: (a) cadeias poliméricas com diferentes taticidades (isotática, atática e sindiotática), (b) copolímeros baseados em PNIPAm (poli(PNIPAm-co-Am)) com diferentes frações molares de Am, e (c) efeito de altas pressões hidrostáticas sobre a transição colapsado-estendido do PNIPAm em solução aquosa de metanol. Nos casos (a) e (b) os resultados já foram submetidos (92) e no caso (c) os dados já foram publicados (22).

5.1 Efeito da taticidade

5.1.1 Raio de Giração

O raio de giração (R_g) é um dos principais resultados desse trabalho, ele descreve a estrutura do polímero em função da evolução temporal para diferentes temperaturas e três taticidades distintas (Fig. 25). Para temperaturas baixas, durante todas as trajetórias, as estruturas se mantiveram estáveis. As cadeias isotática manteve-se estendida para $T \leq 290$ K, enquanto as atáticas e a sindiotática para $T \leq 300$ K.

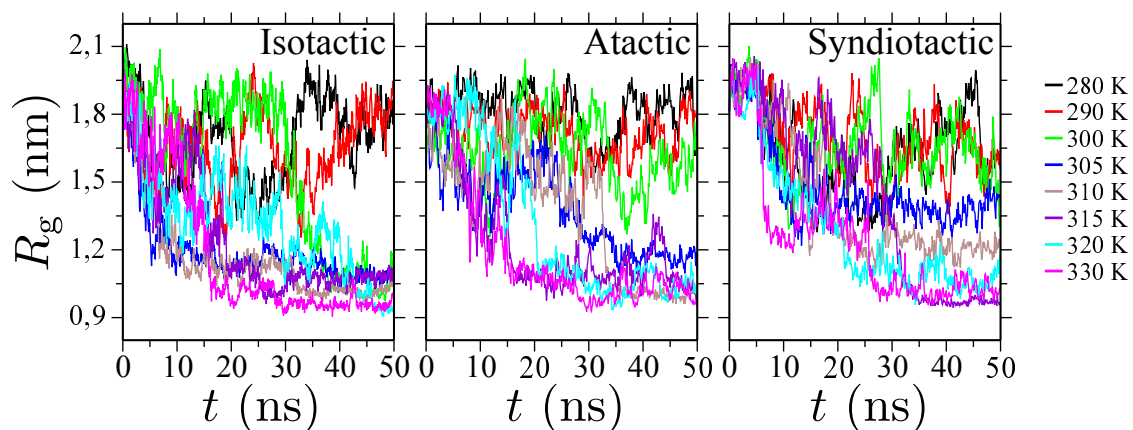


Figura 25 – Evolução temporal do R_g do polímero para diferentes temperaturas. Os resultados são para uma cadeia de comprimento $N = 32$ e três diferentes taticidades.

Na Fig. 26 são apresentadas as médias do R_g calculadas nos últimos 20 ns da trajetória da DM para diferentes temperaturas e os dados experimentais referentes a temperatura de transição representadas pelas linhas verticais tracejadas e pontilhadas vermelhas, obtidas em experimentos de aquecimento e resfriamento, respectivamente. Nos experimentos foram utilizadas cadeias com as seguintes características: isotática (meso 66

% e peso molecular 39300 g mol^{-1}), atática (meso 47 % e peso molecular 40700 g mol^{-1}) e sindiotática (meso 29 % e peso molecular 88700 g mol^{-1}) (7, 8). As simulações não foram capazes de reproduzir a T_c observada nos dados experimentais, mas conseguem reproduzir o deslocamento na T_c com a alteração da estereoquímica das estruturas. Ainda em relação

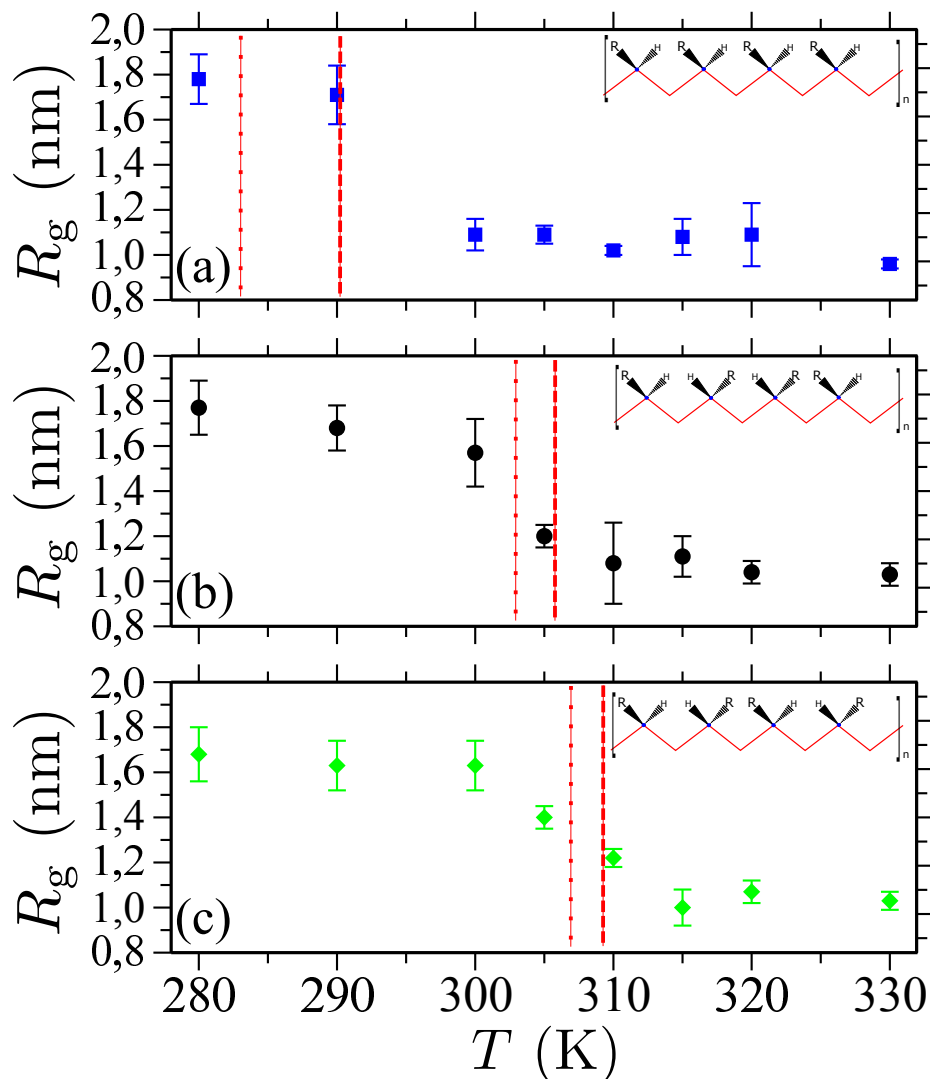


Figura 26 – Raio de giração de uma cadeia de PNIPAm ($N = 32$) em função da temperatura para três diferentes taticidades, (a) isotático, (b) atático e (c) sindiotático. As linhas vermelhas verticais são dados de transições experimentais obtidas pelo aquecimento (linhas tracejadas) e resfriamento (linhas pontilhadas) (7, 8).

a Fig. 26, verifica-se que o deslocamento (experimental) da T_c de uma estrutura isotática para atática observado é igual a 15 K e nas simulações é, aproximadamente, 20 K. Entretanto, a variação da T_c entre as cadeias atática e sindiotática é, experimentalmente, ~ 5 K, e as simulações não foram sensíveis o bastante para captar tal mudança. Considerando que as cadeias são curtas para representar um polímero realístico, as simulações mostraram uma concordância razoável com os experimentos, capturando a influência delicada

da estereoquímica sobre a transição.

Com o intuito de verificar a influência do tamanho da cadeia na transição, uma nova simulação foi realizada com uma cadeia atática com o dobro de comprimento ($N = 64$) e submetida a um intervalo de temperatura próximo a T_c (290, 300, 305 e 310 K).

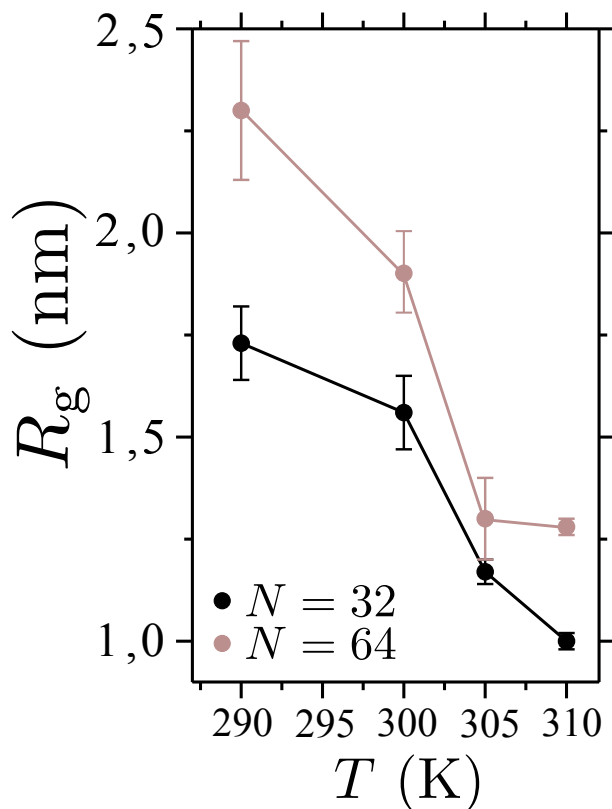


Figura 27 – Raio de giração em função da temperatura de cadeias atáticas com diferentes comprimentos.

A cadeia de comprimento $N = 64$ apresentou um comportamento similar ao da cadeia $N = 32$, apenas apresentou uma transição levemente mais pronunciada. Contudo, os dados apresentados mostraram uma boa concordância entre os experimentos e as simulações.

5.1.2 Hidratação e estrutura do solvente

Para investigar a origem microscópica do colapso do polímero com o aumento da temperatura, o número de ligações de hidrogênio (n_{aw}^{hb}), o número de coordenação (N_{aw}) a coordenação de águas ao redor do grupo amida (C_{aw}) e a função de distribuição de pares ($g_{ij}(r)$) foram analisados.

As conformações dos polímeros, em solução, dependem da estrutura do solvente dentro da camada de solvatação. Para o caso do PNIPAm, pode-se dizer que a sua solvatação em água depende das interações entre as moléculas do solvente com o grupo amida.

Analisando o n_{aw}^{hb} um comportamento similar ao apresentado na Fig. 26 foi verificado, uma diminuição no n_{aw}^{hb} com o aumento da temperatura. Na Fig. 28 observa-se que as

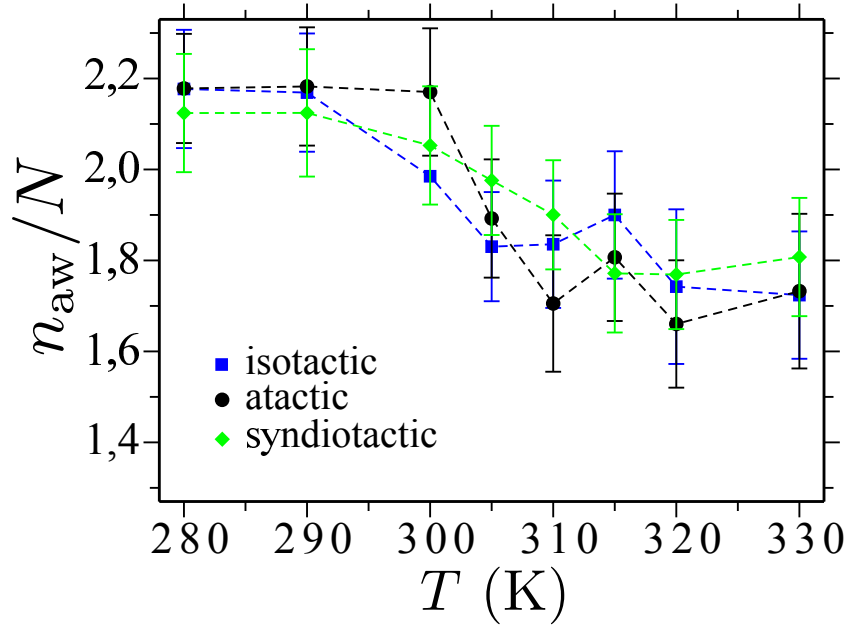


Figura 28 – Número de ligações de hidrogênio, por monômero, entre o grupo amida e a água. Os resultados estão dispostos para as três taticidades.

cadeias isotática e atática reduz o n_{aw}^{hb} drasticamente próximo a 300 e 305 K, respectivamente, enquanto para a sindiotática a redução ocorre de forma mais suave. Também é importante ressaltar, que, independente da estereoquímica, o n_{aw}^{hb} sofre uma redução de $\sim 20\%$ entre os estados estendido e o colapsado.

O número de coordenação das moléculas de água ao redor do grupamento amida (N_{aw}) foi calculado para verificar se a redução do n_{aw}^{hb} está associada com a estrutura da água na camada de solvatação ou se é pela quebra das ligações de hidrogênio com a elevação da temperatura, utilizando a seguinte equação:

$$N_{aw} = \rho C_{aw} = 4\pi\rho \int_0^{r_0} g_{aw}(r)r^2 dr, \quad (5.1)$$

onde C_{aw} é a coordenação das moléculas de água ao redor do grupo hidrofílico de cada monômero ($4\pi\rho \int_0^{r_0} g_{aw}(r)r^2 dr$), $g_{aw}(r)$ é a função de distribuição de pares entre o centro de massas de um grupo amida de um monômero e as moléculas de água ao redor e ρ é a densidade numérica do solvente, que para o modelo SPC/E é aproximadamente 33 nm^{-3} nas condições ambientes. O cutoff para a integração escolhido foi $r_0 = 0,35 \text{ nm}$, valor correspondente ao primeiro mínimo na $g_{aw}(r)$ 29.

Os números de coordenação N_{aw} podem ser visualizados na Tab. 4. A análise dos N_{aw} verifica-se um redução de, aproximadamente, 15% na hidratação do grupo hidrofílico, variando de $N_{aw} \sim 1,6$ abaixo da T_c e $N_{aw} \sim 1,4$ acima da T_c .

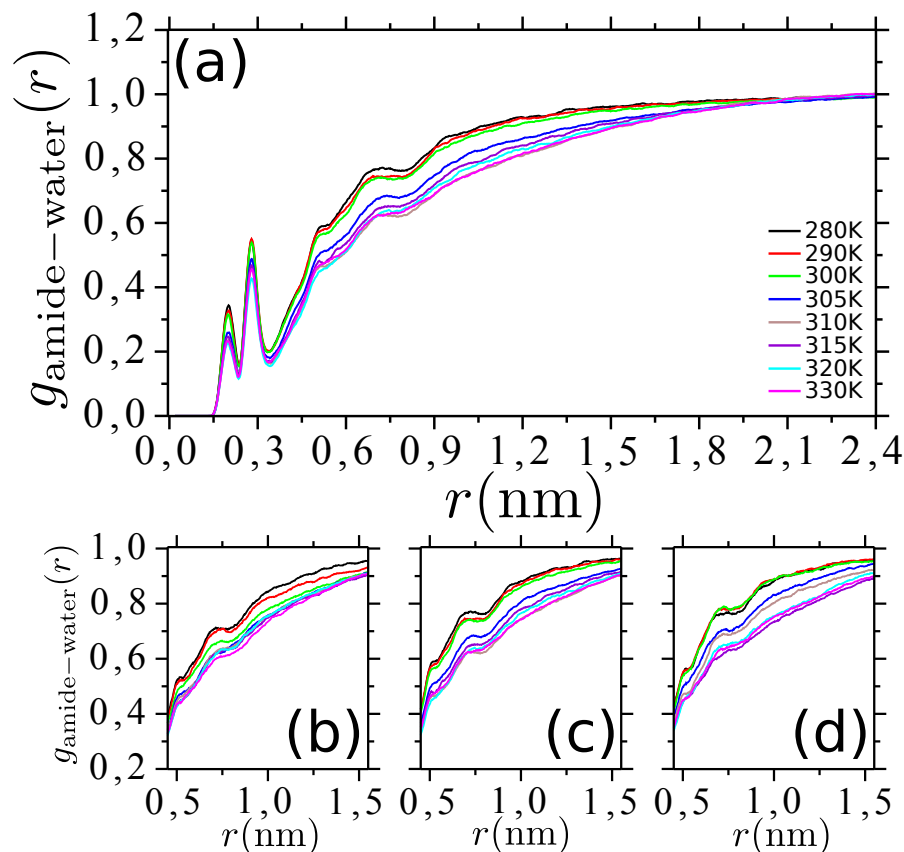


Figura 29 – Distribuição radial entre os grupo amida e água em função da temperatura para uma cadeia de PNIPAm. (a) $g_{aw}(r)$ completa para a cadeia atática. Em (b), (c) e (d) são apresentadas a segunda e a terceira camadas de solvatação para as cadeias isotática, atática e sindiotática, respectivamente.

Tabela 4 – Número de coordenação das moléculas de água ao redor dos grupos amida.

T (K)	Isotactic	Atactic	Syndiotactic
280	1,64	1,55	1,58
290	1,65	1,65	1,57
300	1,52	1,55	1,52
305	1,45	1,39	1,49
310	1,42	1,29	1,42
315	1,51	1,32	1,35
320	1,39	1,22	1,32
330	1,39	1,28	1,39

É importante ressaltar que não ocorre apenas a quebra das interações entre as moléculas de água e o grupo amida, mas também das interações água-água como pode ser verificado na Fig. 29 (a), (b) e (c), sendo que para o intervalo $0,5 < r < 1,5$ nm fica claro a transição estendido-colapsado para mesma faixa de temperatura da Fig. 26, o que indica que a solubilidade do polímero depende de um efeito coletivo causado por uma rede de solvatação formada pelas moléculas de água para temperaturas abaixo da transição e

Tabela 5 – Número de coordenação das moléculas de água ao redor dos grupos isopropil.

T (K)	Isotactic	Atactic	Syndiotactic
280	13,13	13,50	13,14
290	12,90	13,41	12,70
300	10,92	12,96	12,58
305	11,44	11,63	11,86
310	10,50	10,79	10,86
315	10,65	10,96	10,39
320	10,10	10,73	10,49
330	9,41	10,32	10,14

que leva a um colapso quando a temperatura é elevada acima da T_c .

A água não é expelida apenas da vizinhança do grupo amida, como também das proximidades do grupo isopropil (Tab. 5). Independente da estereoquímica comparando o número de moléculas de água ao redor dos grupos isopropil abaixo e acima da T_c ocorre uma diminuição de $\sim 23\%$ na hidratação desses grupos. O número de coordenação descrito anteriormente foi calculado utilizando a mesmo método descrito anteriormente utilizando o cutoff $r = 0.55$ nm, referente ao primeiro mínimo da Fig. 30.

O comportamento fica evidente na Fig. 30, onde claramente a faixa de temperatura da transição para as diferentes taticidades pode ser verificada no pico ~ 0.4 nm. Sendo que para o polímero isotático ocorre uma grande variação desse pico entre 290 K e 300 K (Fig. 30(b)) e para os polímeros atático e sindiotático ocorre entre 300 K - 305 K (Fig. 30(c)) e 305 K - 310 K (Fig. 30(d)), respectivamente.

Uma análise das ligações de hidrogênio intramoleculares, ou seja, interações entre os grupos amida (n_{aa}^{hb}) foi realizada, considerando apenas interações não locais (excluindo todos os monômeros vizinhos dentro do l_p). As médias do n_{aa}^{hb} aumentam de forma significativa com o aumento da temperatura. As estruturas isotática, atática e sindiotática apresentam valores médios para n_{aa}^{hb} , respectivamente, iguais a 1,5, 2,0 e 1,6 para temperatura menores que 300 K e 2,7, 3,9 e 2,7 para temperaturas maiores que 310 K. Os resultados dessa análise sugere que o colapso do polímero inicia com a quebra da estruturação da água ao redor dos grupos amida excluindo as moléculas de água dos arredores desse grupamento, aumentando o número de interações do tipo n_{aa}^{hb} com o aumento da temperatura. TADA *et al.*, em 2016, verificou que moléculas de PNIPAm sindiotático apresentam uma elevação no número de ligações de hidrogênio intramoleculares com o aumento da temperatura, causando uma desidratação do polímero em temperaturas acima da T_c (91).

Outra forma de avaliar as interações intramoleculares é verificar a distribuição de função radial entre os grupos isopropil (Fig. 31). O polímero isotático apresenta um aumento dessas interações acima de 290 K, visualizando um aumento significativo no pico próximo a 0,5 nm. Na mesma região os polímeros atático e sindiotático apresentam um

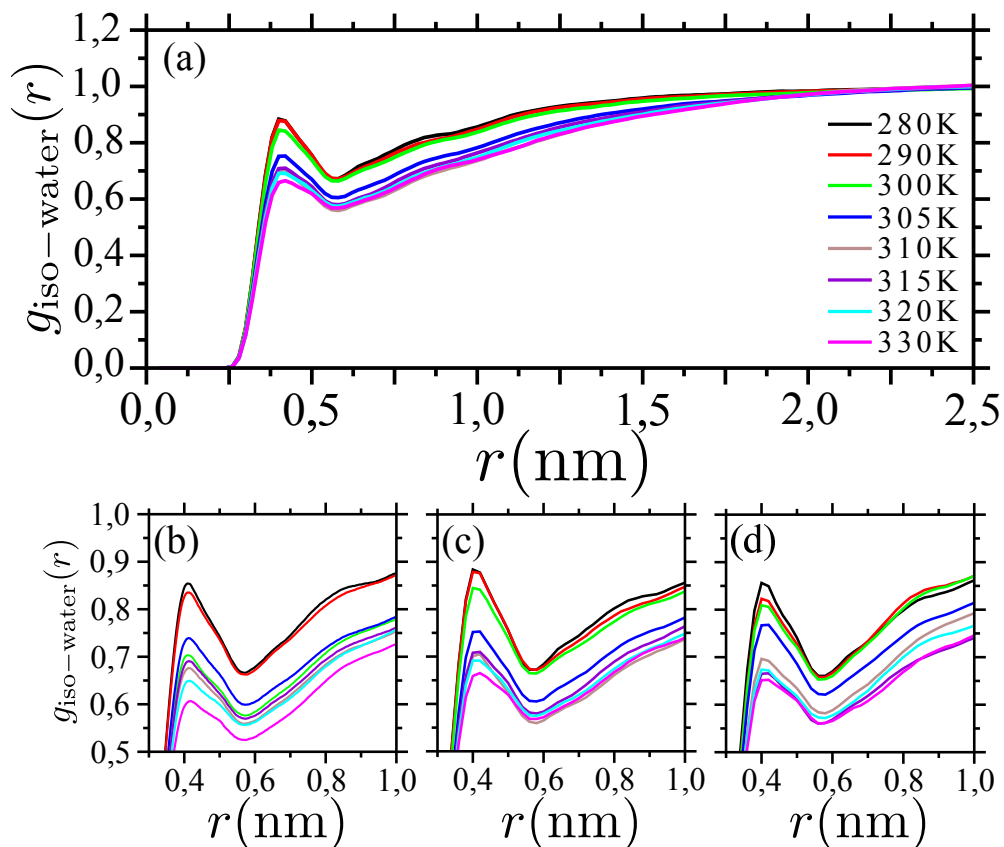


Figura 30 – Distribuição radial entre os grupos isopropil e água em função da temperatura para uma cadeia de PNIPAm. (a) $g_{iso-água}(r)$ completa para a cadeia atática. Em (b), (c) e (d) são apresentadas as regiões entre 0,35 e 1,00 nm para as cadeias isotática, atática e sindiotática, respectivamente.

aumento acima de 300 K e 305K, respectivamente.

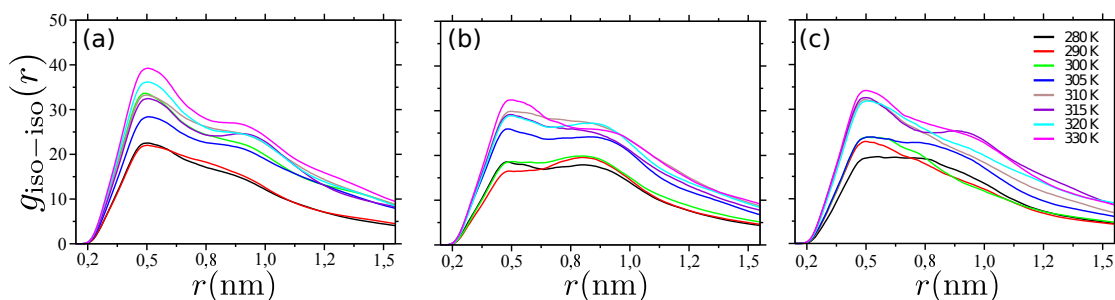


Figura 31 – Distribuição radial entre os grupos isopropil em função da temperatura (a) isotático, (b) atático e (c) sindiotático.

A superfície acessível ao solvente (SAS) do *backbone* foi calculada e não apresentou nenhuma alteração considerável em toda faixa de temperatura, já a coordenação das moléculas de água ao redor do *backbone* diminui com o aumento da temperatura, conforme a Fig. ??.

Tabela 6 – Superfície acessível ao solvente (SAS) para as três diferentes taticidades em função da temperatura.

T (K)	Isotático	Atático	Sindiotático
280	16,17 ± 0,28	16,71 ± 0,28	16,83 ± 0,35
290	16,58 ± 0,26	16,65 ± 0,25	16,94 ± 0,37
300	16,26 ± 0,52	16,63 ± 0,26	17,02 ± 0,30
305	15,81 ± 0,34	16,60 ± 0,25	16,81 ± 0,28
310	16,59 ± 0,28	16,45 ± 0,35	16,77 ± 0,29
315	16,15 ± 0,31	16,47 ± 0,32	16,28 ± 0,33
320	15,94 ± 0,27	16,14 ± 0,28	16,62 ± 0,37
330	16,51 ± 0,32	16,53 ± 0,29	16,77 ± 0,35

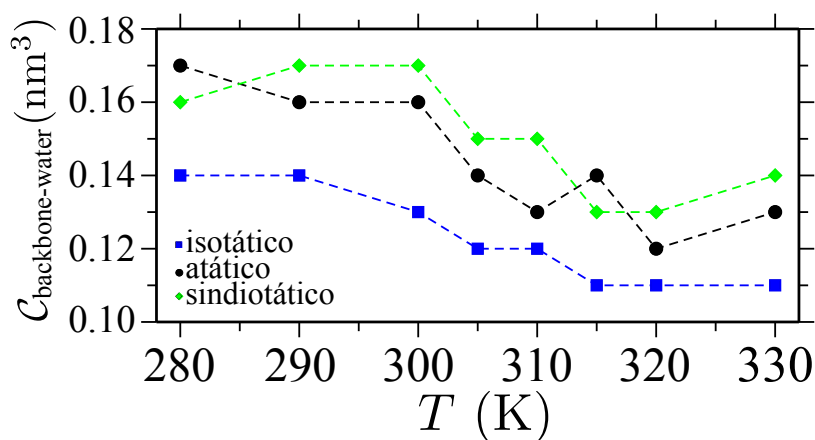
Figura 32 – Coordenação *backbone*-água em função da temperatura para as diferentes taticidades.

Tabela 7 – Tempo de relaxação obtido a partir da função de autocorrelação das ligações de hidrogênio intermitente.

	Isotactic			Atactic			Syndiotactic		
	280 K	310 K	330 K	280 K	310 K	330 K	280 K	310 K	330 K
Colapsed	-	18,3	19,9	-	24,7	14,6	-	30,6	10,2
Extended	52,9	12,92	-	25,5	9,9	-	36,4	13,7	

Para investigar a dinâmica da água ao redor do polímero foi utilizada a função de autocorrelação das ligações de hidrogênio intermitente. Na Tab. estão descritos os tempos de relaxação obtidos por um fit biexponencial

$$f(t) = a_1 \exp(-t/\tau_1) + a_2 \exp(-t/\tau_2), \quad (5.2)$$

calculado para cadeias estendidas a 280 K, colapsadas a 330 K e uma situação intermediária utilizando conformações estendidas e colapsadas a 310 K.

Na Fig. 33 é apresentada uma função de autocorrelação das ligações de hidrogênio intermitente entre o grupo amida e a água, para uma cadeia atática a 280 K e o fit biexponencial correspondente calculado com a equação 5.2.

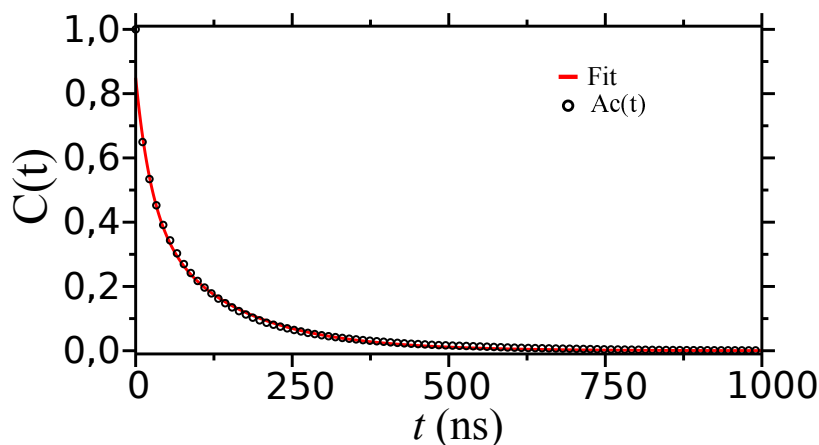


Figura 33 – Função de autocorrelação das ligações de hidrogênio intermitente entre o grupo amida e a água, para uma cadeia atática a 280 K e o fit biexponencial correspondente.

A dinâmica da água é mais rápida com o aumento da temperatura. Esse efeito é mais pronunciado nas cadeias no estado estendido para as cadeias isotáticas e atáticas, entretando, para o polímero sindiotático o efeito da temperatura é independente da conformação. Comparando a dinâmica do solvente na temperatura de 310 K, onde foram amostrados os dois estados (estendido e colapsado) nas mesmas condições termodinâmicas, é possível verificar que a dinâmica da água ao redor das cadeias estendidas apresentam uma dinâmica mais rápida do que ao redor das cadeias colapsadas. Sendo assim, é possível afirmar que a conformação das cadeias desempenha um papel mais importante que a taticidade em relação ao comportamento dinâmico do solvente ao redor do polímero.

A transição estendido-colapsado é um fenômeno dependente da taticidades, assim como as ligações de hidrogênio e a hidratação dos polímeros. Esse comportamento ocorre devido as diferentes geometrias apresentadas pelos polímeros de diferentes estereoquímicas. As díades meso são menos hidrofílicas que as díades racemo (21, 72). Isso porque, as cadeias isotáticas são mais propensas a formação de ligações de hidrogênio entre dois grupos amida de monômeros vizinhos, tornando mais difícil a manutenção de uma estrutura de solvatação estável. Sendo assim, um polímero isotático colapsa a temperaturas próximas a 290 K. Pelo mesmo motivo, estruturas isotáticas com valores de díades meso maiores ou igual a 72 % são insolúveis quando submetidos a condições ambientes (7).

Por outro lado, os polímeros sindiotáticos são mais hidrofílicos porque os grupos laterais que estão no mesmo lado do plano estão distantes um do outro, ou seja, aproximadamente 0,6 nm (ver Fig. 34). Isso facilita as interações polímero-água e dificulta a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares elevando o valor da T_c em relação as cadeias isotáticas e atáticas..

É importante salientar que o decréscimo no n_{aw}^{hb} não é compensado pela elevação do

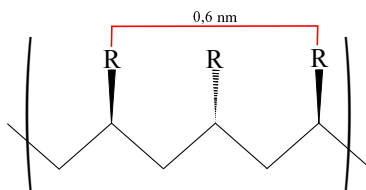


Figura 34 – Representação esquemática de uma estrutura sindiotática, apresentando a distância, aproximada de dois grupos laterais no mesmo lado do plano.

n_{aa}^{hb} , portanto, a diminuição no número de ligações de hidrogênio total é consistente com o cenário da liberação das moléculas de água e do aumento da entropia com a elevação da temperatura.

5.1.3 Efeito da elevação da pressão hidrostática

Observações experimentais relatam que o PNIPAm em solução aquosa apresenta uma transição do estado colapsado para o estado estendido quando submetido a elevadas pressões hidrostáticas (93).

Para verificar esse fenômeno, uma cadeia atática (colapsada) foi submetida a uma brusca elevação de pressão, variando da pressão inicial até uma pressão de 500 MPa a uma temperatura igual a 320 K.

Confirmando o resultado experimental, que uma cadeia colapsada quando submetida a uma brusca elevação de pressão sofre uma re-abertura da forma colapsada para a forma estendida, as simulações mostraram que o R_g aumenta de 1,03 nm (quando submetido à pressão ambiente e 320 K) para 1,33 nm (quando a temperatura foi mantida e a pressão elevada a 500 MPa), sendo que a C_{aw} varia de $\sim 0,037 \text{ nm}^3$ para $\sim 0,052 \text{ nm}^3$.

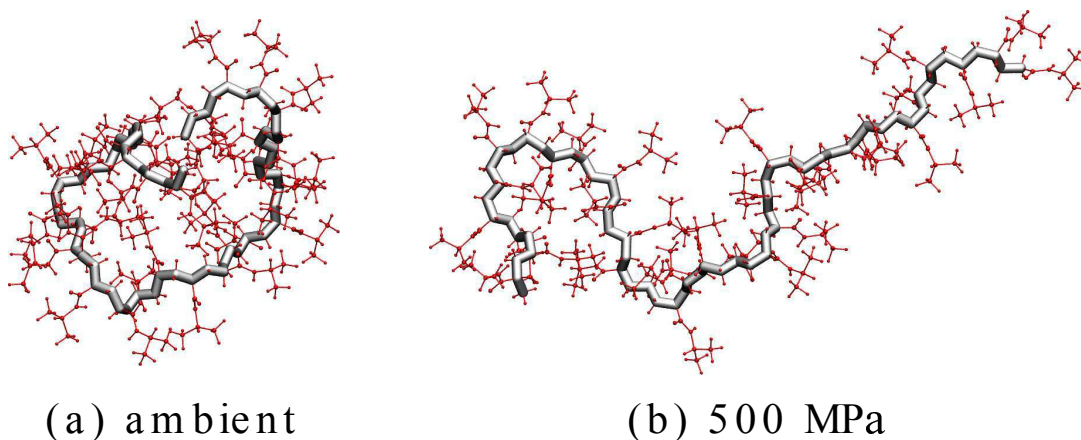


Figura 35 – Snapshot da simulação de uma cadeia atática de PNIPAm submetida a diferentes condições de pressão.

5.2 LCST de copolímeros

Nessa seção serão discutidos os efeitos de diferentes frações molares de Am copolimerizadas com PNIPAm na T_c . Para esse propósito simulações de DM foram aplicadas para uma cadeia de comprimento $N = 32$, com monômeros de Am introduzidos ao longo do *backbone* da cadeia com as seguintes frações molares de Am (x_{Am}): 0,03, 0,09 e 0,19.

5.2.1 Raio de giração

Para modificar a T_c do PNIPAm, foram propostos, experimentalmente, copolímeros do tipo poli(NIPAm-co-Am) (9, 10). O polímero Poli(acrilamida) (PAm) não apresentam LCST na faixa de temperatura entre $280 < T < 320$ K, ou seja, é solúvel em água, apresentando a estrutura estendida nessas condições. O acréscimo de monômeros de Am ao *backbone* do PNIPAm altera a LCST, porque esses alteram a hidrofobicidade como discutido anteriormente.

A média dos R_g em função da temperatura para diferentes x_{Am} foram analisados para os últimos 20 ns (Fig. 36). Assim é possível verificar que com o aumento de x_{Am} a temperatura de transição T_c também aumenta.

As variações da T_c obtidas na simulações estão de acordo com as obtidas experimentalmente (Fig. 37). Com, aproximadamente, 19 % de monômeros de Am ao longo da cadeia é suficiente para aumentar a T_c em ~ 20 K.

5.2.2 Hidratação e estrutura do solvente

Assim como no estudo do efeito da taticidade, a rede de ligações de hidrogênio ao redor da cadeia do copolímero foi analisada. O número de ligações de hidrogênio entre os grupos amida e o solvente por monômero foram analisados, n_{aw}/N , (Fig. 38) em função da temperatura para as diferentes frações molares de Am. Nessa análise verificou-se uma dependência da T_c para as diferentes concentrações.

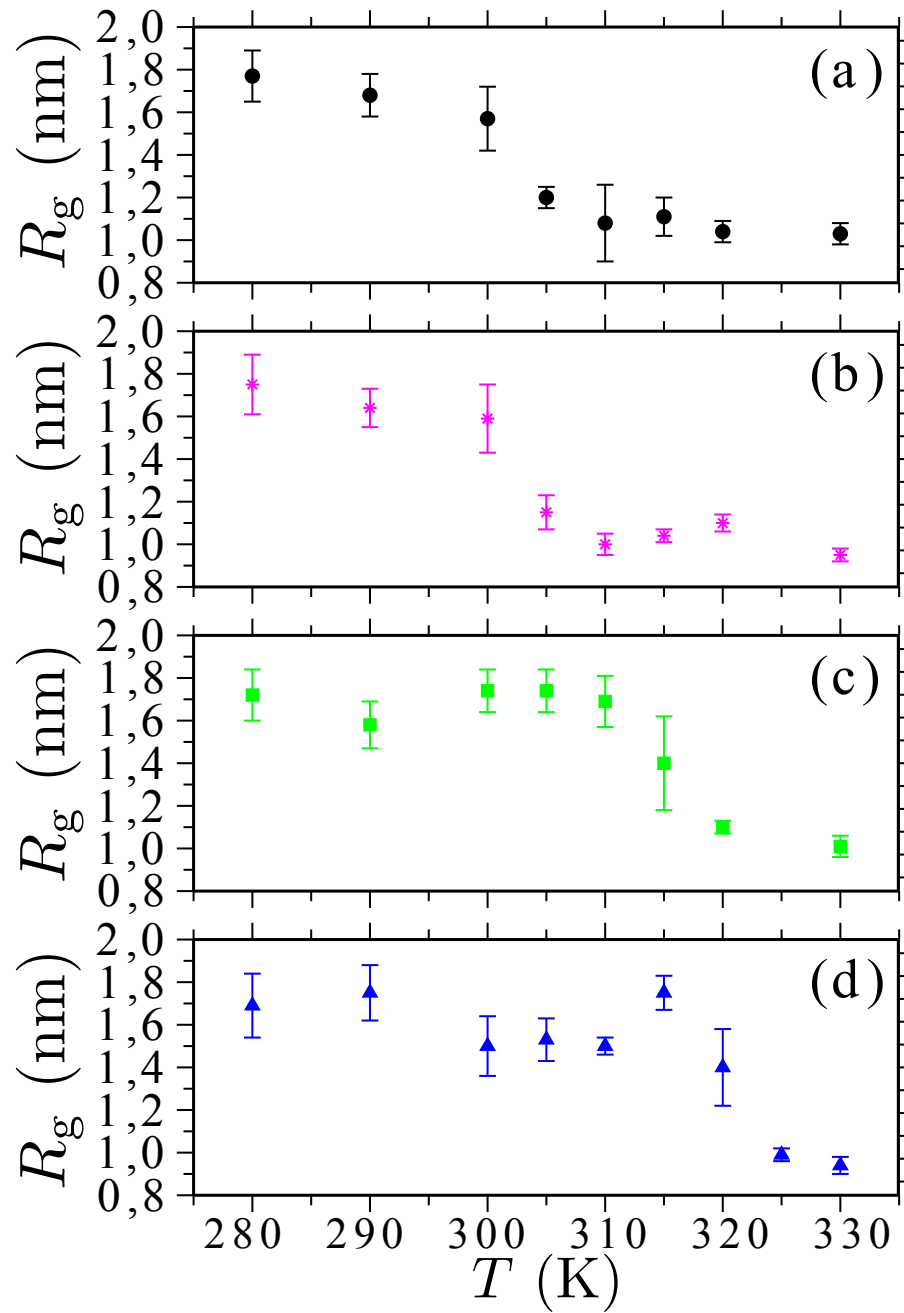


Figura 36 – Raio de giração para uma cadeia de poli(NIPAm-co-Am) de comprimento $N = 32$ em função da temperatura. Os resultados são mostrados para três frações molares de Am diferentes (0.00, 0.03, 0.09 e 0.19).

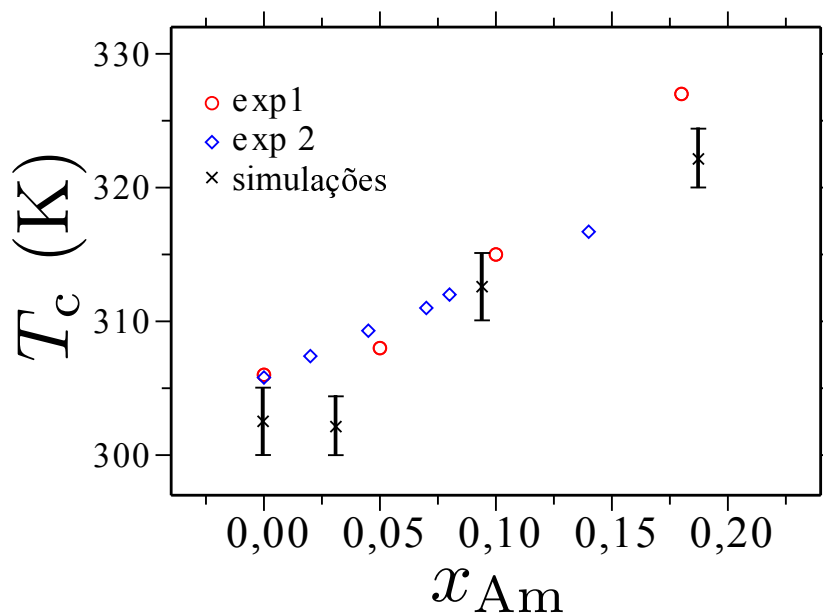


Figura 37 – Temperatura de transição T_c do copolímero poli(NIPAm-co-Am) com um comprimento $N = 32$ em função da fração molar de Am x_{Am} . Para comparação, dois conjuntos de dados experimentais foram incluídos (9, 10).

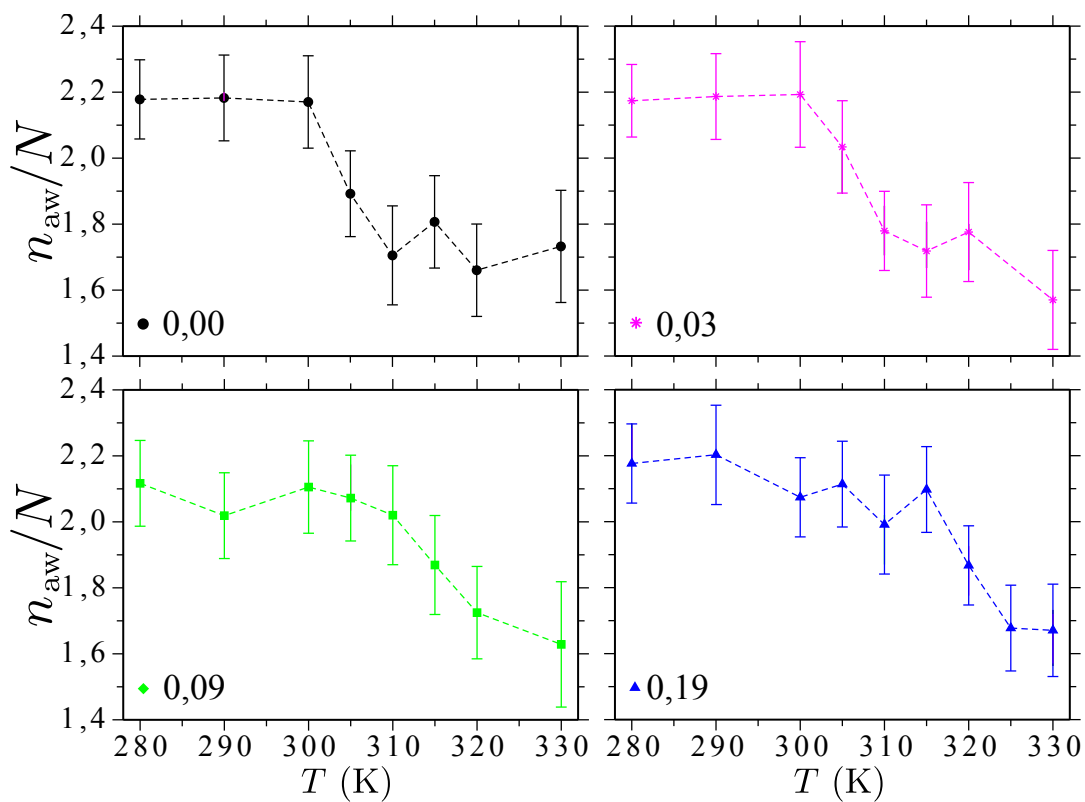


Figura 38 – Nos quatro gráficos são apresentadas as ligações de hidrogênio entre o grupo amida de um monômero e a água (n_{aw}/N) em função da temperatura. Os resultados estão colocados para três frações molares de Am (x_{Am}).

A simulação da cadeia com a $x_{Am} = 0,03$ não apresentou diferença para a $x_{Am} = 0,00$ devido a baixa estatística, ou seja, pelo baixo número de monômeros de Am ao longo do *backbone*. Entretanto, para as simulações com as frações $x_{Am} = 0,09$ e $x_{Am} = 0,19$ ocorre um aumento da T_c de, aproximadamente, 10 K e 15 K, respectivamente.

Para verificar a influência de cada um dos tipos de monômeros, as ligações de hidrogênio entre os grupos amida (NIPAm e Am) e a água (n_{aw}) foram analisadas separadamente (Tab. 8).

Tabela 8 – Tabela comparativa entre n_{aw}^{hb} dos monômeros de Am e NIPAm.

T(K)	x_{Am}							
	0,00		0,03		0,09		0,19	
	NIP	Am	NIP	Am	NIP	Am	NIP	Am
280	2,178	-	2,174	3,911	2,117	4,142	2,176	3,984
290	2,183	-	2,187	4,168	2,019	4,096	2,203	4,013
300	2,170	-	2,193	3,970	2,105	3,921	2,074	3,833
305	1,892	-	2,034	3,98	2,072	3,913	2,114	3,934
310	1,705	-	1,779	3,574	2,020	4,063	1,991	3,746
315	1,807	-	1,718	3,901	1,869	3,980	2,098	3,550
320	1,660	-	1,776	3,683	1,725	4,013	1,867	3,729
325	-	-	-	-	-	-	1,692	3,731
330	1,733	-	1,570	3,901	1,629	3,911	1,671	3,779

O número de ligações de hidrogênio por monômero (n_{aw}/N) é significativamente maior nos monômeros de Am do que nos monômeros de NIPAm, sendo que o número de interações do solvente com a acrilamida é independente da temperatura, portanto, a T_c é deslocada para temperaturas mais elevadas em cadeias com maior concentração de Am. Entretanto, as interações n_{aw} dos segmentos de NIPAm variam em função da temperatura. O que significa que o colapso nos casos analisados aqui, dependem da desidratação dos grupos hidrofílicos dos monômeros de NIPAm e que a alteração da T_c em função da x_{Am} é resultado do aumento da solubilidade causada pelas interações n_{aw} dos monômeros de Am.

A coordenação da água ao redor dos grupos amida (N_{aw}) e isopropil, dos monômeros de NIPAm, foi calculada, como discutido anteriormente. As distâncias analisadas foram 0,35 e 0,55 nm para os grupos amida (Tab. 9) e isopropil (Tab. 10), respectivamente. Em ambos os casos é possível verificar uma diminuição da hidratação dos referidos grupos em função da temperatura.

Tabela 9 – Número de coordenação da água ao redor dos grupos amida dos monômeros de NIPAm

T (K)	x_{Am}			
	0,00	0,03	0,09	0,19
280	1,51	1,51	1,52	1,78
290	1,65	1,32	1,39	1,82
300	1,55	1,39	1,45	1,75
305	1,39	1,45	1,45	1,75
310	1,29	1,29	1,42	1,68
315	1,32	1,25	1,32	1,72
320	1,22	1,29	1,29	1,62
325	-	-	-	1,45
330	1,29	1,19	1,19	1,52

Tabela 10 – Número de coordenação da água ao redor dos grupos isopropil.

T (K)	x_{Am}			
	0,00	0,03	0,09	0,19
280	13,50	13,66	13,53	13,83
290	13,41	12,18	13,20	13,79
300	12,96	12,29	13,17	13,33
305	11,63	11,12	13,20	13,00
310	10,79	13,00	12,87	12,54
315	10,96	11,08	11,55	13,50
320	10,73	11,29	10,56	12,61
325	-	-	-	10,13
330	10,32	10,46	10,56	10,89

5.3 Efeitos de elevadas pressões hidrostáticas na co-não-solvença

Nessa seção serão discutidos os efeitos da pressão hidrostática na reabertura do PNIPAm em solução aquosa com 25 % de metanol. Nessas condições (298 K e 25 % de metanol) o polímero encontra-se colapsado, uma vez que, ocorre o fenômeno da co-não-solvença. Nesse fenômeno o polímero colapsa mesmo quando exposto a dois bons solventes (39).

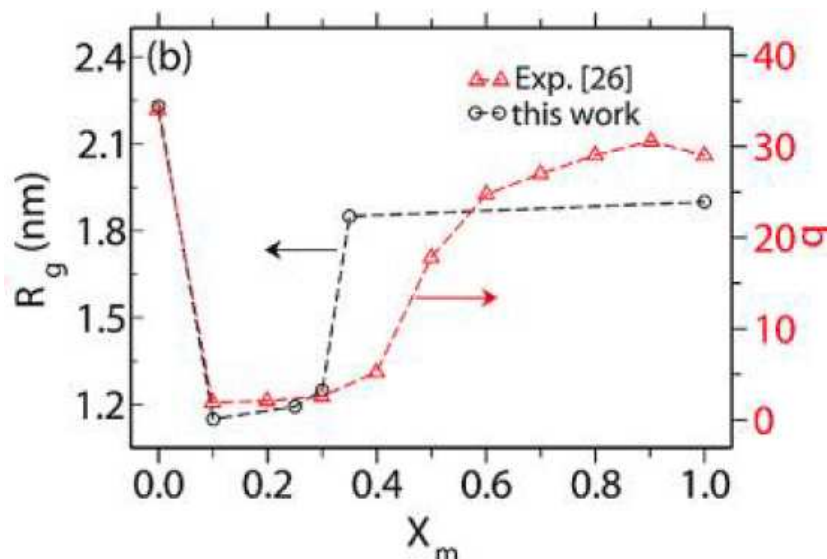


Figura 39 – Raio de giração em função da fração molar de metanol (18).

Inicialmente uma simulação de dinâmica molecular foi efetuada com uma cadeia de PNIPAm completamente estendida com um comprimento de $N = 32$ a uma temperatura de 298 K e pressão de 1 atm durante 50 ns. Após 25 ns de simulação, a estrutura colapsa nessas condições (15, 18). Nos 25 ns seguintes a distância ponta-a-ponta (R) foi monitorada e a cadeia continuou no estado colapsado (ver Fig. 40 - curva verde). Em seguida, após os primeiros 50 ns, a simulação foi pausada e reiniciada com com uma pressão de 500 MPa (com as mesmas condições de temperatura). A distância ponta-a-ponta (R) foi monitorada durante toda a simulação e a mudança de pressão é indicada pela flecha vermelha na Fig. 40. Pode-se observar que o polímero permanece colapsado durante, aproximadamente, 140 ns. Na Fig. 41 está disposta uma sequência de frames retirados da simulação e nos três primeiros frames podem ser visualizada a formação de *loops*. A formação de *loops*, observadas na Fig. 41, foi descrita por MUKHERJI *et al.* (19) como o mecanismo do colapso de polímeros em um cenário competitivo de dois solventes bons. Os loops se formam devido ao fenômeno de ponte entre o metanol e dois monômeros diferentes, sendo que essas pontes são destruídas pelo aumento da pressão hidrostática, ou seja, ocorre uma ruptura nas interações polímero-metanol facilitando a abertura da cadeia (19).

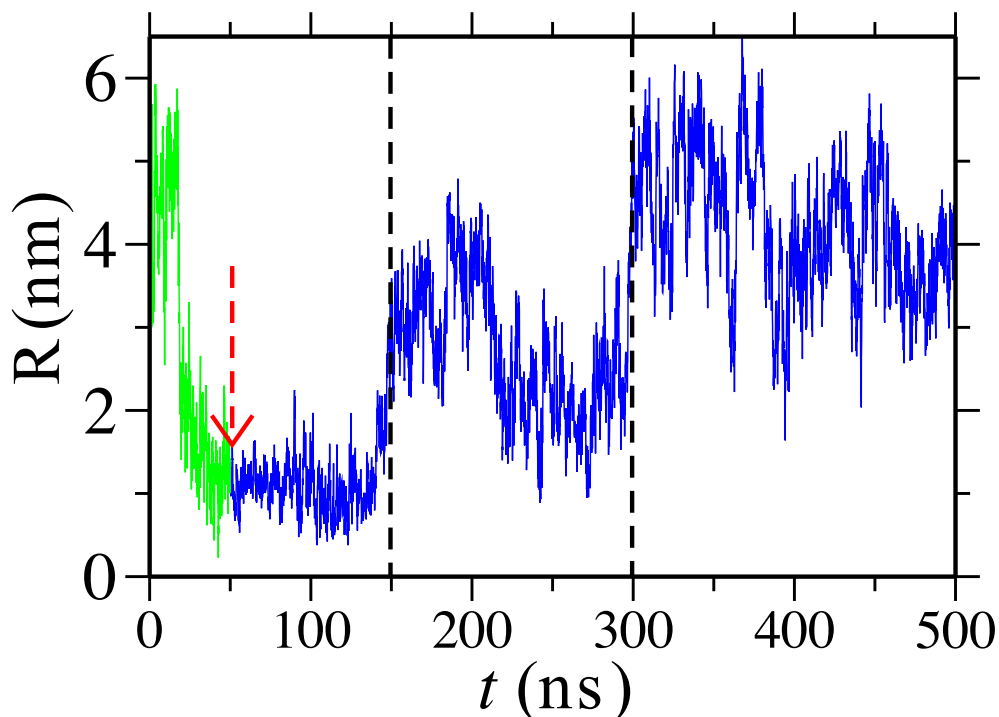


Figura 40 – O gráfico representa a evolução temporal da distância ponta a ponta do polímero com comprimento $N = 32$ em 25 % de metanol.

A expansão tem início a ~ 150 ns, momento no qual o loop é desfeito. Entretanto, a abertura completa da estrutura ocorre para $t > 300$ ns. Com base na observação da distância ponta-a-ponta (Fig. 40) e na sequência de frames (Fig. 41) apresentada pode-se concluir que a simulação é capaz de capturar o fenômeno observado nos resultados experimentais (34).

Assim como nos experimentos (34), uma faixa de pressões diferentes foram aplicadas ao sistema durante as simulações (ambiente, 100 MPa, 200 MPa e 500 MPa). Reproduzindo os dados experimentais citados, quando a mistura é submetida a uma pressão igual a 200 MPa ocorre a abertura completa da estrutura do PNIPAm. Na 42 está representada, e fica claro, a dependência sistemática da distância ponta-a-ponta e a pressão. O polímero encontra-se no estado estendido para pressões acima de 200 MPa, onde $R \sim 4,5$ nm. Para pressões inferiores a 200 MPa, ou seja, 100 MPa a estrutura está em um estado semi-colapsado ($R \sim 3,0$ nm) durante os 450 ns de simulação.

5.3.1 Número de coordenação e integral de Kirkwood-Buff

Para estabelecer uma relação microscópica do efeito da elevação da pressão, foi realizada uma análise da estrutura da água e do metanol dentro da esfera de solvatação.

A fim de obter essa informação, um monômero de NIPAm em uma solução aquosa 25 % de metanol foi submetido a simulações de dinâmica molecular com pressões diferentes

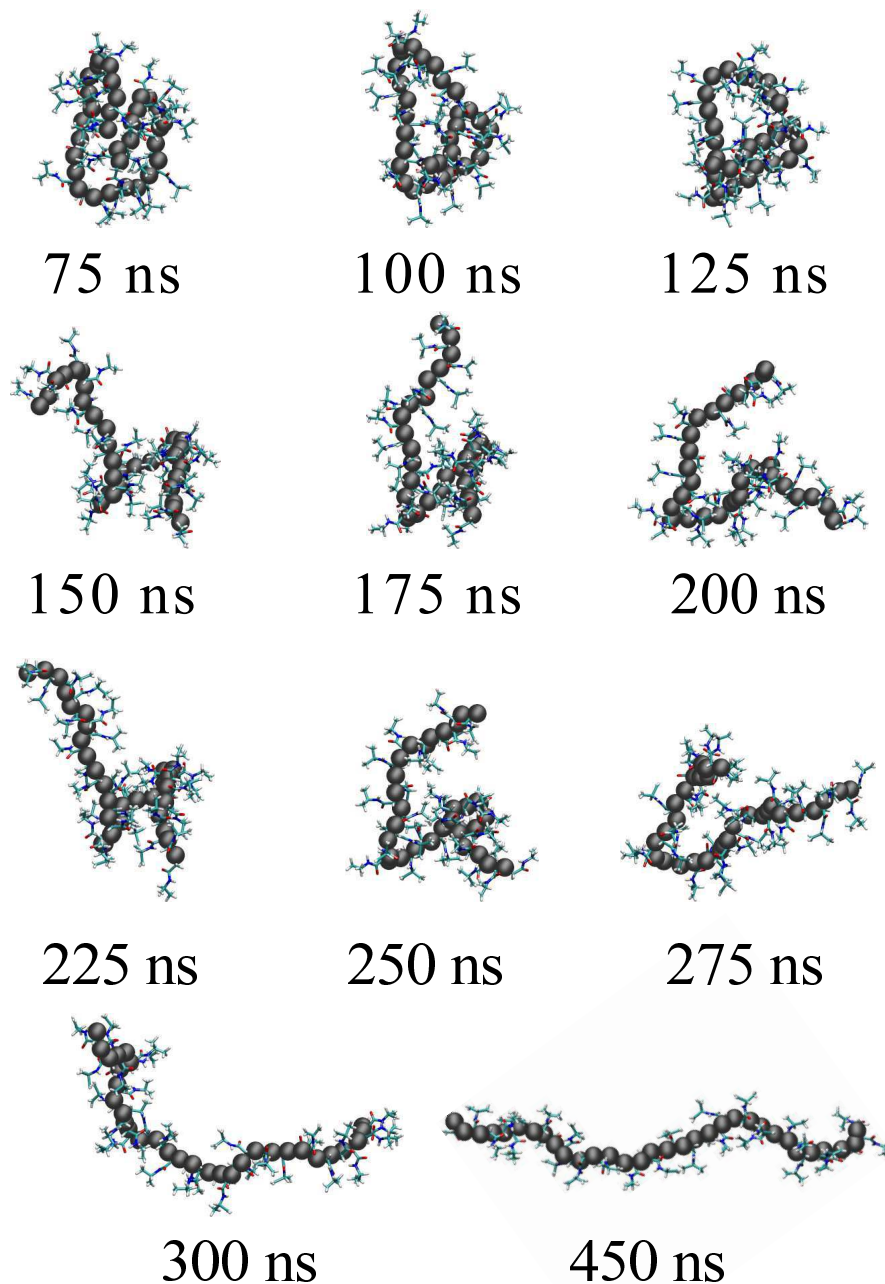


Figura 41 – Sequência de snapshots obtidos durante a DM de uma cadeia de PNIPAM ($N = 32$) em solução aquosa de 25 % de metanol submetida a uma pressão de 500 MPa a 298 K.

(ambiente e 500 MPa). A função de distribuição radial ($g_{ij}(r)$) foi calculada entre o centro de massa do monômero e os centros de massas dos componentes da solução. As $g_{ij}(r)$ entre NIPAM-água e NIPAM-metanol para as duas pressões estão ilustradas na Fig. 43. É aparente na Fig. 43 que com o aumento da pressão a coordenação do metanol reduz parcialmente dentro da primeira camada de solvatação e a coordenação da água aumenta, ou seja, o metanol é substituído pela água ao redor do monômero.

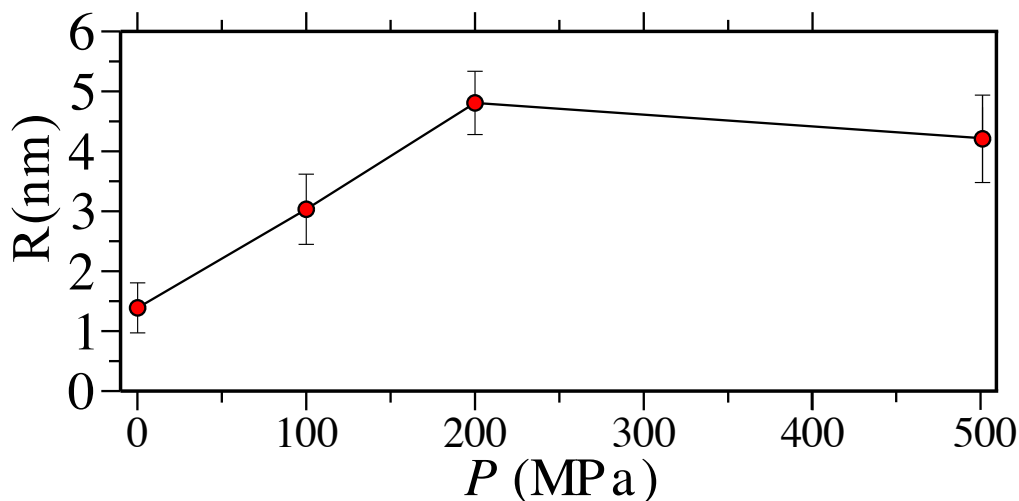


Figura 42 – Distância ponta-a-ponta R de uma cadeia de PNIPAm ($N = 32$) em função da pressão submetida a temperatura constante de 298 K.

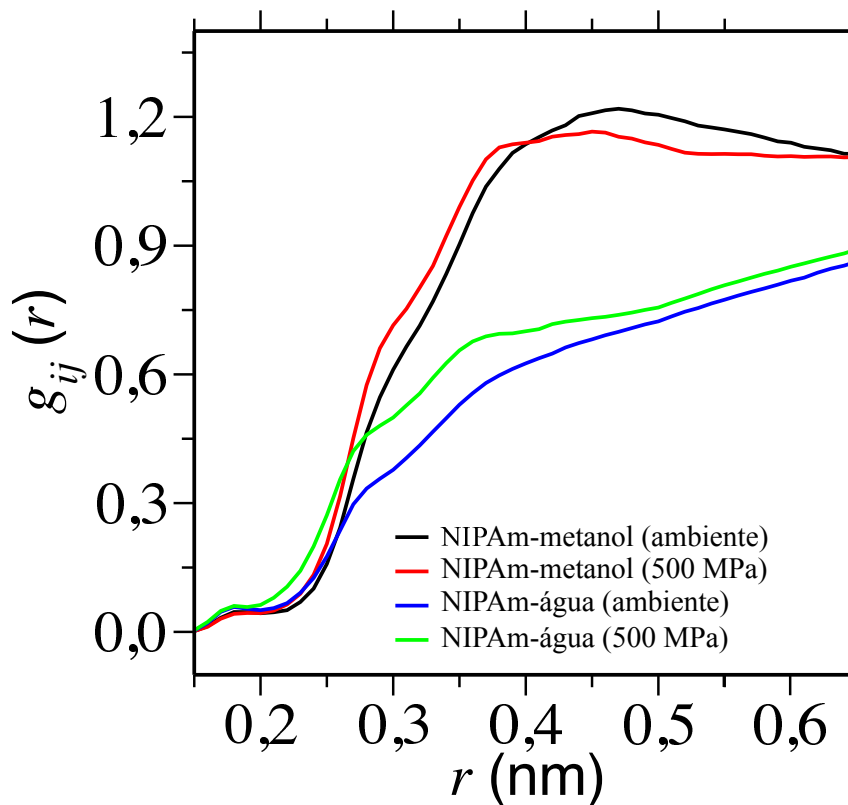


Figura 43 – Função de distribuição radial ($g_{ij}(r)$) ilustrando a coordenação entre NIPAm-metanol e NIPAm-água para duas pressões diferentes a 298 K.

Uma estimativa do número de coordenação entre o monômero e os componentes do *bulk* da solução é apresentada na Tab. 11. Pode-se observar que com o aumento da pressão o número de coordenação de ambos os pares aumentam, entretanto o número de coordenação do metanol ao redor do monômero (NIPAm-metanol) aumenta 16 % enquanto o mesmo parâmetro em relação a água (NIPAm-água) aumenta 54 %. Essa

Tabela 11 – Lista de pares soluto-solvente com sua respectiva coordenação calculada utilizando $n = 4\pi \int_0^{0.5} g_{ij}(r)r^2 dr$, densidade numérica dos componentes da solução no *bulk* ρ e os respectivos números de coordenação $n\rho$.

Pares para diferentes pressões	n (nm ³)	ρ (nm ⁻³)	$n\rho$
NIPAm-Metanol ambiente	0,4718	6,7749	3,1964
NIPAm-Metanol 500 MPa	0,4758	7,8068	3,7145
NIPAm-água ambiente	0,2352	20,3248	4,7804
NIPAm-água 500 MPa	0,3123	23,4204	7,3142

informação sugere que o metanol é substituído pela água, tornando o ambiente mais homogêneo para o polímero, causando a expansão da estrutura.

A teoria de Kirkwood-Buff permite conectar a afinidade intermolecular e a termodinâmica da solução (94) através da integral de Kirkwood-Buff (KBI). Essa teoria é uma forma de estabelecer uma relação entre a distribuição radial ($g_{ij}(r)$) com as propriedades termodinâmicas do sistema, e a KBI pode ser calculada como:

$$G_{ij} = 4\pi \int_0^{\infty} [g_{ij}(r) - 1] r^2 dr \quad (5.3)$$

Comparando a KBI entre os pares NIPAm-metanol (G_{pm}) e NIPAm-água (G_{pm}) para toda faixa de concentração de metanol (x_m), a G_{pm} continua mantendo a preferenciabilidade mesmo a 500 MPa, no entanto, reduz em um fator de dois com o relativo aumento da

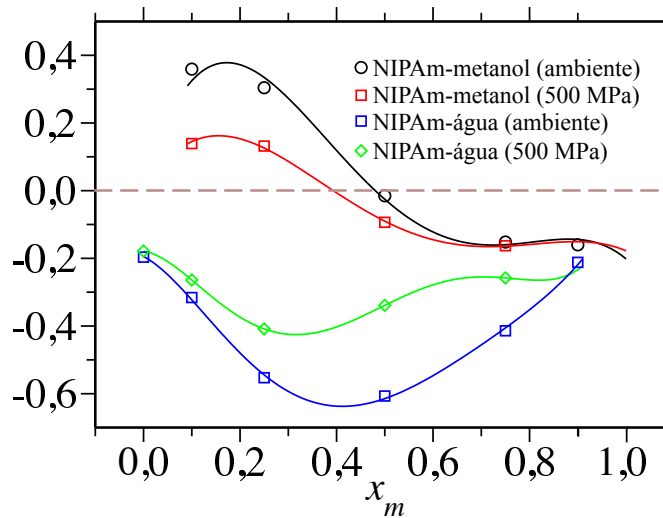


Figura 44 – Integral de Kirkwood-Buff G_{ij} para os pares NIPAm-metanol e NIPAm-água em função da concentração de metanol (18).

G_{pm} .

Para quantificar a alteração na preferenciabilidade, os resultados da Fig. 44 foram

utilizados para calcular o potencial químico do NIPAm (μ_p) utilizando a equação:

$$\frac{1}{k_B T} \left(\frac{\partial \mu_p}{\partial \rho_m} \right)_{p,T} = \frac{G_{pw} - G_{pm}}{1 - \rho_m (G_{mw} - G_{mm})}, \quad (5.4)$$

onde ρ_m é a densidade de metanol e k_B é a constante de Boltzmann. Quando submetido a uma pressão de 500 MPa há uma diferença no potencial químico μ_p de $4 k_B T$ entre o monômero de NIPAm em metanol puro e em água pura, indicando uma diminuição na preferenciabilidade do polímero pelo metanol.

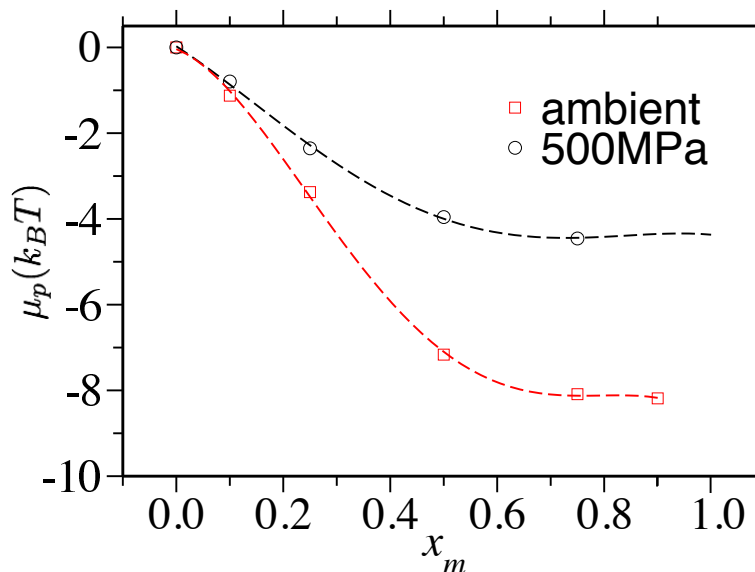


Figura 45 – Potencial químico do NIPAm (μ_p) em função da fração molar de metanol para duas pressões diferentes.

É importante ressaltar que o fenômeno do colapso pode ser descrito através de dois cenários: (a) formação de pontes de hidrogênio NIPAm-NIPAm diretamente ou intermediado pelos componentes do *bulk* da solução o que conseqüentemente origina a formação de *loopings*, ou (b) o efeito de depleção. As simulações no presente trabalho levam a concluir que o cenário (a) é mais importante na transição para a estrutura colapsada. O efeito de depleção pode ser o responsável pelo colapso em condições de solvente fraco, como o colapso do PNIPAm em misturas aquosa de metanol a pressão ambiente. Mas, a 500 MPa, nota-se que a densidade do *bulk* da solução aumenta 15 %, sendo assim, o número de moléculas de solvente aumenta ao redor do polímero o que o manteria colapsado sob o efeito de depleção. Entretanto o que ocorre é o contrário, o polímero abre ficando na forma estendida refutando a possibilidade do efeito de depleção ser a causa do colapso e sim o efeito da formação de pontes entre metanol e dois monômeros, que por sua vez é quebrado (ou diminuído) com o aumento da pressão. Recentemente, combinando ressonância magnética nuclear (RMN), espalhamento de luz dinâmico (DLS) e dinâmica molecular, MUKHERJI *et al.* verificaram que o metanol apresenta um forte tendência a interagir com o PNIPAm (95).

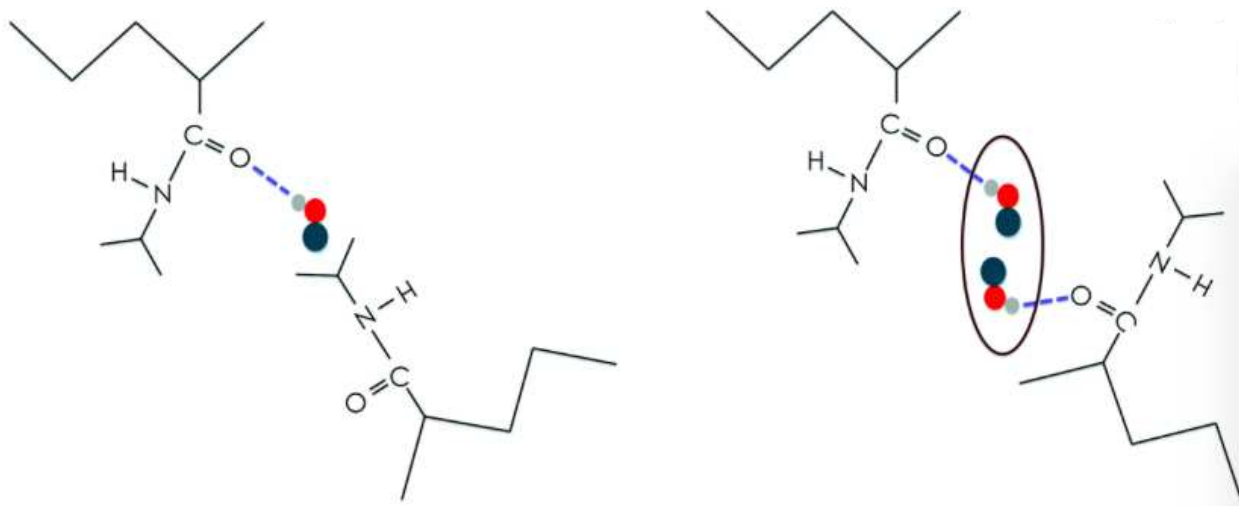


Figura 46 – Ilustração esquemática de dois possíveis meios de interação PNIPAm-metanol (95).

5.3.2 Potencial de força média

Para investigar a origem termodinâmica da redução da preferenciabilidade foram calculados os potenciais de força média (PMF) entre o monômero e os outros componentes da solução (metanol e água), como descrito na metodologia.

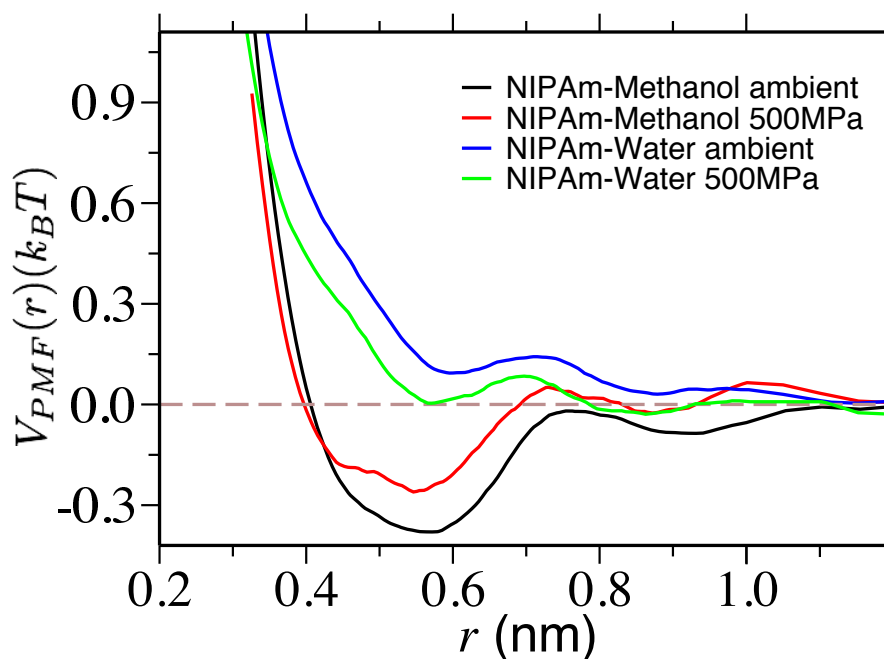


Figura 47 – Potencial de força média para as interações NIPAm-metanol e NIPAm-água para duas diferentes pressões a 298 K.

Na Fig. 47, para as curvas representando as interações submetidas a pressão ambiente é possível verificar que há uma interação atrativa para o par NIPAm-metanol (curva

preta), enquanto para o par NIPAm-água a interação é repulsiva (curva azul). Quando a pressão de 500 MPa é aplicada a interação entre NIPAm-metanol sofre um redução da atração e, por outro lado, a interação entre NIPAm-água se torna mais atrativa. Logo, o aumento da pressão diminui a preferenciabilidade da interação NIPAm-metanol, ao mesmo tempo que aumenta para NIPAm-água causando a expansão do polímero.

Conclusão

Neste trabalho foram realizadas simulações de dinâmica molecular para estudar a sensibilidade da T_c para diferentes estereoquímicas dos monômeros de NIPAm, diferentes composições de copolímeros poli(NIPAm-co-Am) e para investigar a influência do aumento da pressão na transição estendido-colapsado do PNIPAm sob condições de não-solvença.

Para o caso da taticidade, os três casos foram estudados: isotático, atático e sindiotático. Já no caso do estudo dos copolímeros, as cadeias de PNIPAm foram construídas com alguns monômeros de Am ao longo da cadeia distribuídos aleatoriamente. Os resultados estabelecem uma relação entre a coordenação local monômero-água com as conformações globais do polímero, o que sugere que o colapso não depende de efeitos puramente hidrofóbicos como proposto em muitos trabalhos descritos na literatura. Entretanto, o colapso ocorre devido a diminuição da coordenação entre os grupos amida do polímero e as moléculas de água. Essa redução da coordenação conduz a um aumento nas ligações de hidrogênio intramoleculares (amida-amida), dando início ao fenômeno do colapso. A variação no número de ligações de hidrogênio com a temperatura é dependente da taticidade, não apenas por causa das diferentes estruturas de hidratação, mas também pelas diferenças na rigidez das cadeias. Além disso, a presença de alguns monômeros de Am distribuídos ao longo do *backbone* causa um aumento na T_c , devido a forte hidratação ao redor dos monômeros de Am. O comportamento ao redor dessas regiões apresentam uma dependência da temperatura diferente das regiões de NIPAm.

No estudo do efeito da pressão na transição, uma cadeia de PNIPAm em solução aquosa de metanol 25 % foi submetida a diferentes valores de pressão (ambiente, 100 MPa, 200 MPa e 500 MPa). Realizando análises estruturais e termodinâmicas, os resultados mostram que a reabertura da cadeia colapsada ocorre devido a perda parcial da preferenciabilidade das interações PNIPAm-metanol sob elevadas pressões, sendo esse o principal fator por trás do colapso do PNIPAm em uma mistura com a competição de dois bons-solventes. Essa diminuição na preferenciabilidade, torna o meio mais homogêneo para o PNIPAm, como esperado para polímeros estendidos submetidos a altas pressões. Com isso, pode-se sugerir que a cononsolvença não é dependente de efeitos puramente entrópicos. Se esses efeitos ditassem a transição, considerando as forças de depleção, o polímero nunca passaria do estado colapsado para estendido com o aumento da pressão.

Os resultados apresentados possuem uma boa concordância com dados experimentais descritos na literatura e abrem novas perspectivas para compreensão da influência estrutural, da composição e da solubilidade na produção de novos polímeros inteligentes.

Referências

- 1 SCHILD, H. G.; MUTHUKUMAR, M.; TIRRELL, D. A. Cononsolvency in mixed aqueous solution of poly(N-isopropylacrylamide). **Macromolecules**, v. 24, n. 4, p. 948-952, 1991.
- 2 SCHMALJOHANN, D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 58, n. 15, p. 1655-1670, 2006.
- 3 AGUILAR, M. R.; ELVIRA, C.; GALLARDO, A.; VÁZQUEZ, B.; ROMÁN, J. S. Smart Polymer and Their Applications as Biomaterials. **Topics in Tissue Engineering**, v. 3, p. 1-27, 2007.
- 4 CHATERJI, S.; KWON, I. K.; PARK, K. Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices. **Progress in Polymer Science**, v. 32, n. 8, p. 1083-1122, 2007.
- 5 WORK, W. J.; HORIE, K.; HESS, M.; STEPTO, R. F. T. Definition of terms related to polymer blends, composites, and multiphase polymeric materials (IUPAC Recommendation 2004). **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 11, p. 1985-2007, 2009.
- 6 FUJISHIGE, S.; KUBOTA, K.; ANDO, I. Phase transition of aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(N-isopropylmethacrylamide). **J. Phys. Chem.**, v. 93, n. 8, p. 3311-3313, 1989.
- 7 RAY, B.; OKAMOTO, Y.; KAMIGAITO, M.; SAWAMOTO, M.; SENO, K.; KANAOKA, S.; AOSHIMA, S. Effect of Tacticity of Poly(N-isopropylacrylamide) on the Phase Separation Temperature of Its Aqueous Solutions. **Polym. J.**, v. 37, p. 234-237, 2005.
- 8 HIRANO, T.; OKUMURA, Y.; KITAJIMA, H.; SENO, M.; SATO, T. Dual roles of alkyl alcohols as syndiotactic-specificity inducers and accelerators in the radical polymerization of N-isopropylacrylamide and some properties of syndiotactic poly(N-isopropylacrylamide). **J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.**, v. 44, n. 15, p. 4450-4460, 2006.
- 9 HOFFMAN, A. S. et al. Really smart bioconjugates of smart polymers and receptor proteins. **J. Biomed. Mat. Res.**, v. 52, n. 4, p. 577-586, 2000.
- 10 SHEN, Z.; TERAOKA, K.; MAKI, Y.; DOBASHI, T.; MA, G.; YAMAMOTO, T. Synthesis and phase behavior of aqueous poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide), poly(N-isopropylacrylamide-co-N, N-dimethylacrylamide) and poly(N-isopropylacrylamide-co-2-hydroxyethylmethacrylate). **Colloid Polym. Sci.**, v. 284, p. 1001-1007, 2006.

- 11 BARKER, I. C.; COWIE, J. M. G.; HUCKERBY, T. N.; SHAW, D. A.; SOUTAR, I.; SWANSON, L. Studies of the “Smart” Thermoresponsive Behavior of Copolymers of N-Isopropylacrylamide and N,N-Dimethylacrylamide in Dilute Aqueous Solution **Macromolecules**, v. 36, n. 20, p. 7765-7770, 2003.
- 12 HOUSNI, A. NARAIN, R. Aqueous solution behavior of p(N-isopropyl acrylamide) in the presence of water-soluble macromolecular species. **Euro. Polym. J.**, v. 43, n. 10, p. 4344-4354, 2007.
- 13 KOJIMA, H.; TANAKA, F. Cooperative Hydration Induces Discontinuous Volume Phase Transition of Cross-Linked Poly(N-isopropylacrylamide) Gels in Water. **Macromolecules**, v. 43, n. 11, p. 5103-5113, 2010.
- 14 WALTER, J.; ERMATCHKOV, V.; VRABEC, J.; HASSE, H. Molecular dynamics and experimental study of conformation change of poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels in water. **Fluid Phase Equilibria**, v. 296, n. 2, p. 164-172, 2010.
- 15 WALTER J.; SEHRT, J.; VRABEC, J.; HASSE, H. Molecular Dynamics and Experimental Study of Conformation Change of Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels in Mixtures of Water and Methanol **J. Phys. Chem. B**, v. 116, n. 17, p. 5251-5259, 2012.
- 16 DESHMUKH, S. A.; SANKARANARAYANAN, S. K. R. S.; SUTHAR, K.; MANCINI, D. C. Role of Solvation Dynamics and Local Ordering of Water in Inducing Conformational Transitions in Poly(N-isopropylacrylamide) Oligomers through the LCST **J. Phys. Chem. B**, v. 116, p. 2651-2663, 2012.
- 17 ALAGHEMANDI, M.; SPOHR, E. Molecular Dynamics Investigation of the Thermo-Responsive Polymer Poly(N-isopropylacrylamide) **Macrom. Theory and Sim.**, v. 21, n. 2, p. 106-112, 2012.
- 18 MUKHERJI, D.; KREMER, K. Coil–Globule–Coil Transition of PNIPAm in Aqueous Methanol: Coupling All-Atom Simulations to Semi-Grand Canonical Coarse-Grained Reservoir **Macromolecules**, v. 46, n. 22, p. 9158-9163, 2013.
- 19 MUKHERJI, D.; MARQUES, C. M.; KREMER, K. Polymer collapse in miscible good solvents is a generic phenomenon driven by preferential adsorption. **Nat. Commun.**, v. 5, 4882, 2014.
- 20 AUTIERI, E.; CHIESSI, E.; LONARDI, A.; PARADOSSI, G.; SEGA, M. Conformation and Dynamics of Poly(N-isopropyl acrylamide) Trimers in Water: A Molecular Dynamics and Metadynamics Simulation Study **J. Phys. Chem. B**, v. 115, n. 19, p. 5827-5839, 2011.

- 21 CHIESSI, E.; PARADOSSI, G. Influence of Tacticity on Hydrophobicity of Poly(*N*-isopropylacrylamide): A Single Chain Molecular Dynamics Simulation Study **J. Phys. Chem. B**, v. 120, n. 15, p. 3765-3776, 2016.
- 22 OLIVEIRA, T. E.; NETZ, P. A.; MUKHERJI, D.; KREMER, K. Why does high pressure destroy co-non-solvency of PNIPAM in aqueous methanol? **Soft Matter**, v. 11, p. 8599-8604, 2015.
- 23 HIEMENZ, P. C. **Polymer Chemistry: the basic concepts**. New York: Marcel Dekker, INC, 1984.
- 24 RUBINSTEIN, M. and COLBY, R. H. **Polymer Physics**. OXFORD University Press, 2003.
- 25 MANO, E. B. and MENDES, L. C. **Introdução à Polímeros**. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, 1999.
- 26 JENKINS, A. D.; KRATOCHVÌL, P.; STEPTO, R. F. T. and SUTER, U. W. Glossary of basic terms in polymer science. **Pure Appl. Chem.**, v. 28, n. 12, p. 2287-2311, 1996.
- 27 ACKELRUD, L. **Fundamentos das ciência dos polímeros**. Barueri, SP: Manole, 2007.
- 28 PASSADOR, F. R.; PESSAN, L. A. Estado de mistura e dispersão da fase borrachosa em blendas PVC/NBR. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 16, n. 3, p. 147-181, 2006.
- 29 KUMAR, A.; SRIVASTAVA, A.; GALAEV, I. Y.; MATTIASSON, B. Smart polymers: Physical forms and bioengineering applications. **Prog. Polym. Sci.**, v. 32, p. 1205-1237, 2007.
- 30 MOGHANJOUGH, A. A.; KHOSHNEVIS, D.; ZARRABI, A. A concise review on smart polymers for controlled drug release. **Drug Deliv. and Transl. Res.**, v. 6, n. 3, p. 333-340, 2016.
- 31 PELTON, R. Polt(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) is never hydrophobic. **J. Colloid Interf. Sci.**, v. 348, p. 673-374, 2010.
- 32 WINNIK, F. M.; RINGS DORF, H.; VENZMER, J. Fluorescence Studies of Aqueous Solutions of Poly-(*N*-isopropylacrylamide) Below and Above Their LCST. **Macromolecules**, v.23, n. 1, p. 233-242, 1990.
- 33 KOJIMA, H.; TANAKA, F.; SCHERZINGER, C.; RICHTERING, W. Temperature dependent phase behavior of PNIPAM microgels in mixed water/methanol solvents. **J. Polym. Sci., Part B: Polym. Lett.**, v. 51, p. 1100-1111, 2013.

- 34 HOFMANN, C. H.; GROBELNY, S.; ERLKAMP, M.; WINTER, R.; RICHTERING, W. Influence of high-pressure on cononsolvency of poly(N-isopropylacrylamide) nanogels in water/methanol mixtures. **Polymer**, v. 55, n. 8, p. 2000-2007, 2014.
- 35 HUI, L. Z.; TAO, L. W.; YUAN, L. Z.; YUAN, D. X.; JING, G. X.; CAI, L. Y.; CHENG, Y. M. QUIN, H. S.; SHEN, Z. C. Swelling properties and molecular simulation off PNIPA porous hydrogels. **J. Central. South Univ.**, v. 20, p. 1161-1172, 2013.
- 36 WU, C.; WANG, X. Globule-to-Coil Transition of a Single Homopolymer Chain in Solution. **Phys. Rev. Lett.**, v. 80, p. 4092, 1998.
- 37 WANG, X.; WU, C. Light-Scattering Study of Coil-to-Globule Transition of a Poly(Nisopropylacrylamide) Chain in Deuterated Water. **Macromolecules**, v. 32, p. 4299-4301, 1999.
- 38 TAKIGAWA, T.; YAMAWAKI, T.; TAKAHASHI, K.; MASUDA, T. Deswelling Kinetics of Poly(Nisopropylacrylamide) Gels at Volume-Phase Transition. **Polym. J.**, v. 31, p. 595-598, 1999.
- 39 AHMED, Z.; GOODING, D. A.; PIMENOV, K. V.; WANG, L.; ASHER, S. A. UV Resonance Raman Determination of Molecular Mechanism of Poly(N-isopropylacrylamide) Volume Phase Transition. **J. Phys. Chem. B**, v. 113, p. 4248-4256, 2009.
- 40 LU, Y.; YE, X.; LI, J.; LI, C. Kinetics of Laser-Heating-Induced Phase Transition of Poly(N-isopropylacrylamide) Chains in Dilute and Semidilute Solutions. **J. Phys. Chem. B**, v. 115, p. 12001-12006, 2011.
- 41 AFROZE, F.; NIES, E.; BERGHMANS, H. Phase transitions in the system poly(Nisopropylacrylamide)/ water and swelling behaviour of the corresponding networks. **J. Molec. Struct.**, v. 554, p. 55-68, 2000.
- 42 PAMIES, R.; ZHU, K.; KJONIKSEN, A.; NYSTROM, B. Thermal response of low molecular weight poly-(N-isopropylacrylamide) polymers in aqueous solutions. **Polym. Bull.**, v. 62, p. 487-502, 2009.
- 43 MAEDA, H.; HIGUCHI, T.; IKEDA, I. Change in Hydration State during the Coil-Globule Transition of Aqueous Solutions of Poly(N-isopropylacrylamide) as Evidenced by FTIR Spectroscopy. **Langmuir**, v. 16, p. 7503-7509, 2000.
- 44 CHENG, H.; SHEN, L.; WU, C. LLS and FTIR Studies on the Hysteresis in Association and Dissociation of Poly(N-isopropylacrylamide) Chains in Water. **Macromolecules**, v. 39, p. 2325-2329, 2006.

- 45 REDDY, P. M.; TAHA, M.; VENKATESU, P.; KUMAR, A.; LEE, M. Destruction of hydrogen bonds of poly(N-isopropylacrylamide) aqueous solution by trimethylamide N-oxide. **J. Chem. Phys.**, v. 136, p. 234904, 2012.
- 46 SASAKI, S.; OKABE, S. Effects of Ions on the Solubility Transition and the Phase-Separation of N-Isopropylacrylamide in Water. **J. Phys. Chem. B**, v. 115, p. 12905-12910, 2011.
- 47 DEBELJUH, N. J.; SUTTI, A.; BARROW, C. J.; BYRNE, N. Phase Transition of Poly(Nisopropylacrylamide) in Aqueous Protic Ionic Liquids: Kosmotropic versus Chaotropic Anions and Their Interaction with Water. **J. Phys. Chem. B**, v. 117, p. 8430-8435, 2013.
- 48 CHOI, C.; CHAE, S. Y.; NAH, J. W. Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide)-bpoly(epsilon-caprolatnone) nanoparticles for efficient drug delivery system. **Polymer**, v. 47, p. 4571-4580, 2006.
- 49 KARG, M.; HELLWEG, T. New "smart" poly(NIPAM) microgels and nanoparticle microgel hybrids: Properties and advances in characterisation. **Curr. Op. Coll. Int. Sci.**, v. 14, p. 438-450, 2009.
- 50 WEI, H.; CHENG, S.; ZHANG, X.; ZHUO, R. Thermo-sensitive polymeric micelles based on poly(N-isopropylacrylamide) as drug carriers. **Progr. Polym. Sci.**, v. 34, p. 893-910, 2009.
- 51 GHUGARE, S. V.; CHIESSI, E.; TELLING, M. T. F.; DERIU, A. GERELLI, Y. WUTTKE, J.; PARADOSSI, G. Structure and Dynamics of a Thermoresponsive Microgel around Its Volume Phase Transition Temperature. **J. Phys. Chem. B**, v. 114, p. 10285-10293, 2010.
- 52 WANG, H.; WU, X.; ZHU, Z.; LIU, C. S.; ZHANG, Z. Revisit to phase diagram of poly(Nisopropylacrylamide) microgel suspensions by mechanical spectroscopy. **J. Chem. Phys.**, v. 140, p. 024908, 2014.
- 53 FU, G.; SOBOYEJO, W. O. Investigation of swellable poly(N-isopropylacrylamide) based hydrogels for drug delivery. *Mat. Sci. Eng. C*, v. 31, p.1084-1090, 2011.
- 54 JUNG, S. C.; BAE, Y. C. The effects of interaction energy on the volume phase transition of N-isopropylacrylamide-co-N-isopropylmethacrylamide nano-sized gel particles: Applicability of molecular simulation technique. **Polymer**, v. 50, p. 4957-4963, 2009.
- 55 NISHI, K.; HIROI, T.; HASHIMOTO, K.; FUJJI, K.; HAN, Y. S.; KIM, T. H.; KATSUMOTO, Y. SHIBAYAMA, M. SANS and DLS Study of Tacticity Effects on Hydrophobicity and Phase Separation of Poly(N-isopropylacrylamide). **Macromolecules**, v. 46, p. 6225-6232, 2013.

- 56 DESHMUKH, S. A.; SANKARANARAYANAN, S. K. R. S.; MANCINI, D. C. Vibrational Spectra of Proximal Water in a Thermo-Sensitive Polymer Undergoing Conformational Transition Across the Lower Critical Solution Temperature. **J. Phys. Chem. B**, v. 116, p. 5501-5515, 2012.
- 57 DESHMUKH, S. A.; SANKARANARAYANAN, S. K. R. S.; MANCINI, D. C. Atomic scale characterization of the conformational dynamics of a thermo-sensitive and non-thermo-sensitive oligomer using vibrational spectra obtained from molecular dynamics. **Polymer**, v. 53, p. 1306-1320, 2012.
- 58 DESHMUKH, S. A.; SANKARANARAYANAN, S. K. R. S.; KAMATH, G.; SUTHAR, K.; MANCINI, D. C. Atomistic insights into solvation dynamics and conformational transformation in thermo-sensitive and non-thermo-sensitive oligomers. **Polymer**, v. 54, p. 210-222, 2013.
- 59 DESHMUKH, S.; MOONEY, D. A.; MCDERMOTT, T.; KULKARNI, S.; MACELROY, J. M. D. Molecular modeling of thermo-responsive hydrogels: observation of lower critical solution temperature. *Soft Matter*, v. 5, p. 1514-1521, 2009.
- 60 QUESADA-PEREZ, M.; RAMOS, J.; FORCADA, J.; MARTIN-MOLINA, A. Computer simulations of thermo-sensitive microgels: Quantitative comparison with experimental swelling data. **J. Chem. Phys.**, v. 136, p. 244903, 2012.
- 61 DU, H.; WICKRAMASINGHE, R.; QIAN, X. Effects of Salt on the Lower Critical Solution Temperature of Poly(N-Isopropylacrylamide). **J. Phys. Chem. B**, v. 114, p. 16594-16604, 2010.
- 62 DU, H.; QIAN, X. Molecular dynamics simulations of PNIPAM-co-PEGMA copolymer hydrophilic to hydrophobic transition in NaCl solution. **J. Polym. Sci. B: Polym. Phys.**, v. 49, p. 1112, 2011.
- 63 DU, H.; WICKRAMASINGHE, R.; QIAN, X. Specificity in Cationic Interaction with Poly(Nisopropylacrylamide). **J. Phys. Chem. B**, v. 117, p. 5090-5101, 2013.
- 64 PANG, J.; YANG, H.; MA, J.; CHENG, R. Solvation Behaviors of N-Isopropylacrylamide in Water/Methanol Mixtures Revealed by Molecular Dynamics Simulations. **J. Phys. Chem. B**, v. 114, p. 8652-8658, 2010.
- 65 SCHERZINGER, C.; SCHWARZ, A.; BARDOW, A.; LEONHARD, K.; RICHTERING, W. Cononsolvency of poly-N-isopropyl acrylamide (PNIPAM): Microgels versus linear chains and macrogels. **Curr. Op. Coll. Int. Sci.**, v. 19, p. 84-94, 2014.
- 66 MOCHIZUKI, K.; SUMI, T.; KOGA, K. Driving forces for the pressure-induced aggregation of poly(N-isopropylacrylamide) in water. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 18, p. 4697-4703, 2016.

- 67 GANGEMI, F.; LONGHI, G.; ABBATE, S.; LEBON, F.; CORDONE, R.; GHI-LARDI, G. P.; FORNILI, S. L. Molecular Dynamics Simulation of Aqueous Solutions of 26-Unit Segments of p(NIPAAm) and p(NIPAAm) "Doped" with Amino Acid Based Comonomers *J. Phys. Chem. B*, v. 112, p. 11896-11906, 2008.
- 68 CHIESSI, E.; LONARDI, A.; PARADOSSI, G. Toward Modeling Thermoresponsive Polymer Networks: A Molecular Dynamics Simulation Study of N-Isopropyl Acrylamide Cooligomers. **J. Phys. Chem. B**, v. 114, p. 8301-8312, 2010.
- 69 LIU, M. S.; TAYLOR, C.; CHONG, B.; LIU, L.; BILIC, A.; TEREFE, N. S.; STOCK-MANN, R. THANG, S. H.; DESILVA, K. Conformational transitions and dynamics of thermal responsive poly(N-isopropylacrylamide) polymers as revealed by molecular simulation. **Eur. Polym. J.**, v. 55, p. 153-159, 2014.
- 70 TAMAI, Y.; TANAKA, H.; NAKANISHI, K. Molecular Dynamics Study of Polymer-Water Interaction in Hydrogels. 1. Hydrogen-Bond Structure. **Macromolecules**, v. 29, p. 6750-6760, 1996.
- 71 TAMAI, Y.; TANAKA, H.; NAKANISHI, K. Molecular Dynamics Study of Polymer-Water Interaction in Hydrogels. 2. Hydrogen-Bond Dynamics. **Macromolecules**, v. 29, p. 6761-6769, 1996.
- 72 LONGHI, G.; LEBON, F.; ABBATE, S.; FORNILI, S. L. Molecular dynamics simulation of a model oligomer for poly(N-isopropylacrylamide) in water. **Chem. Phys. Lett.**, v. 386, p. 123-127, 2004.
- 73 BOTAN, V.; USTACH, V.; FALLER, R.; LEONHARD, K. Direct Phase Equilibrium Simulations of NIPAM Oligomers in Water. **J. Phys. Chem. B**, v. 120, p. 3434-3440, 2016.
- 74 TUCKER, A. K.; STEVENS, M. J. Study of the polymer length dependence of the single chain transition temperature in syndiotactic poly(N-isopropylacrylamide) oligomers in water. **Macromolecules**, v. 45, n. 16, p. 6697-6703, 2012.
- 75 DESHMUKH, S. A.; KAMATH, G.; SUTHAR, K.; MANCINI, D. C. Non-equilibrium effects evidenced by vibrational spectra during the coil-to-globule transition in poly(N-isopropylacrylamide) subjected to an ultrafast heating-cooling cycle. **Soft Matter**, v. 10, p. 1462-1480, 2014.
- 76 ABBOTT, L. J.; STEVENS, M. J. A temperature-dependent coarse-grained model for the thermoresponsive polymer poly(N-isopropylacrylamide) **J. Chem. Phys.**, v. 143, p. 244901, 2015.
- 77 FRISCH, M. J. *et al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

- 78 VAN GUNSTEREN, W. F. *et al.* Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide. **Hochschulverlag AG an der ETH Zürich**, 1-1402, 1996.
- 79 JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D.S.; TIRADO-RIVES, J. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. **J. Am. Chem. Soc.**, v.118, p. 11225-11236, 1996.
- 80 FORESMAN, J. B. *et al.* Solvent Effects: 5. Influence of Cavity Shape, Truncation of Electrostatics, and Electron Correlation on ab Initio Reaction Field Calculations. **J. Phys. Chem.**, v. 100, p. 16098-16104, 1996.
- 81 BAYLY, C. I. *et al.* A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. **J. Phys. Chem.**, v. 97, p. 10269, 1993.
- 82 PRONK, S. *et al.* GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. **Bioinformatics**, v. 29, p. 845-854, 2013.
- 83 BERENDSEN, H. J. C.; GRIGERA, J. R.; STRAATSMA, T. P. The missing term in effective pair potentials. **J. Phys. Chem.**, v. 91, p. 6269-6271, 1987.
- 84 BUSSI, G.; DONADIO, D.; PARRINELLO, M. Canonical sampling through velocity rescaling. **J. Chem. Phys.**, v. 126, 014101, 2007.
- 85 BERENDSEN, H. J. C. *et al.* Molecular dynamics with coupling to an external bath. **J. Chem. Phys.**, v. 81, p. 3684, 1984.
- 86 ESSMANN, U. *et al.* A smooth particle mesh Ewald method. **J. Chem. Phys.**, v. 103, p. 8577, 1995.
- 87 HESS, B. *et al.* LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. **J. Comp. Chem.**, v. 18, p. 1463, 1997.
- 88 TORRIE, G. M.; VALLEAU, J. P. Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling. **J. Comp. Phys.**, v. 23, p. 187-199, 1977.
- 89 SPRIK, M.; CICCOTI, G. Free energy from constrained molecular dynamics. **J. Chem. Phys.**, v. 109, p. 7737, 1998.
- 90 KAHLEN, J.; SALIMI, L.; SULPIZI, M.; PETER, C.; DONADIO, D. Interaction of Charged Amino-Acid Side Chains with Ions: An Optimization Strategy for Classical Force Fields. **J. Phys. Chem. B**, v. 118, p. 3960, 2014.
- 91 TADA, T.; HIRANO, T.; UTE, K.; KATSUMOTO, Y.; ASOH, T. A.; SHOJI, T.; KITAMURA, N.; TSUBOI, Y. Effects of Syndiotacticity on the Dynamic and Static Phase

Separation Properties of Poly(N-isopropylacrylamide) in Aqueous Solution **J. Phys. Chem. B**, v. 120, p. 7724, 2016.

92 OLIVEIRA, T. E.; MUKHERJI, D.; KREMER, K.; NETZ, P. A. Effects of stereochemistry and copolymerization on the LCST of PNIPAm. **SUBMETIDO**, 2016.

93 GROBELNY, S.; HOFMANN, C. H.; ERLKAMP, M.; PLAMPER, F. A. RICHTERING, W.; WINTER, R. Conformational changes upon high pressure induced hydration of poly(N-isopropylacrylamide) microgels. **Soft Matter**, v. 9, p. 5862-5866, 2013.

94 KIRKWOOD, J. R.; BUFF, F. P. The Statistical Mechanical Theory of Solutions. **J. Chem. Phys.**, v. 19, p. 774, 1951.

95 MUKHERJI, D.; WAGNER, M.; WATSON, M. D.; WINZEN, S.; OLIVEIRA, T. E.; MARQUES, C. M.; KREMER, K. Relating side chain organization of PNIPAm with its conformation in aqueous methanol. **Soft Matter**, v. 12, p. 7995-8003, 2016.

Anexos

ANEXO A – Building Blocks

A.1 PNIPAm

Para diferenciar os monômeros externos, ou seja, o primeiro, o último e os centrais é necessário criar três blocos diferentes, para o PNIPAm os nomes utilizados foram PNII, PNIF e PNI. Nesses blocos estão descritos os tipos atômicos, as ligações e os diedros.

[PNII]

[atoms]

HHH	opls_969	0.060	1
CH1	opls_966	-0.120	1
HC1	opls_969	0.060	1
CAM	opls_971	0.500	2
OAM	opls_972	-0.500	2
NAM	opls_973	-0.500	3
HAM	opls_974	0.300	3
CTN	opls_970	0.140	3
HCT	opls_969	0.060	3
CH31	opls_968	-0.180	4
H311	opls_969	0.060	4
H312	opls_969	0.060	4
H313	opls_969	0.060	4
CH32	opls_968	-0.180	5
H321	opls_969	0.060	5
H322	opls_969	0.060	5
H323	opls_969	0.060	5
CH2	opls_967	-0.120	6
HC21	opls_969	0.060	6
HC22	opls_969	0.060	6

[bonds]

HHH	CH1
CH1	HC1
CH1	CAM
CH1	CH2
CAM	OAM
CAM	NAM

NAM HAM
 NAM CTN
 CTN HCT
 CTN CH31
 CTN CH32
 CH31 H311
 CH31 H312
 CH31 H313
 CH32 H321
 CH32 H322
 CH32 H323
 CH2 HC21
 CH2 HC22
 CH2 +CH1

[dihedrals]

HHH CH1 CAM OAM
 HHH CH1 CAM NAM
 HHH CH1 CH2 HC21
 HHH CH1 CH2 HC22
 HHH CH1 CH2 +CH1
 CH1 CAM NAM HAM
 CH1 CAM NAM CTN
 CH1 CH2 +CH1 +HC1
 CH1 CH2 +CH1 +CAM
 CH1 CH2 +CH1 +CH2
 HC1 CH1 CAM OAM
 HC1 CH1 CAM NAM
 HC1 CH1 CH2 HC21
 HC1 CH1 CH2 HC22
 HC1 CH1 CH2 +CH1
 CAM CH1 CH2 HC21
 CAM CH1 CH2 HC22
 CAM CH1 CH2 +CH1
 CAM NAM CTN HCT
 CAM NAM CTN CH31
 CAM NAM CTN CH32
 OAM CAM NAM HAM
 OAM CAM NAM CTN

OAM	CAM	CH1	CH2
NAM	CTN	CH31	H311
NAM	CTN	CH31	H312
NAM	CTN	CH31	H313
NAM	CTN	CH32	H321
NAM	CTN	CH32	H322
NAM	CTN	CH32	H323
HAM	NAM	CTN	HCT
HAM	NAM	CTN	CH31
HAM	NAM	CTN	CH32
HCT	CTN	CH31	H311
HCT	CTN	CH31	H312
HCT	CTN	CH31	H313
HCT	CTN	CH32	H321
HCT	CTN	CH32	H322
HCT	CTN	CH32	H323
CH31	CTN	CH32	H321
CH31	CTN	CH32	H322
CH31	CTN	CH32	H323
H311	CH31	CTN	CH32
H312	CH31	CTN	CH32
H313	CH31	CTN	CH32
CH2	+CH1	+CAM	+OAM
CH2	+CH1	+CAM	+NAM
CH2	+CH1	+CH2	+HC21
CH2	+CH1	+CH2	+HC22
HC21	CH2	+CH1	+HC1
HC21	CH2	+CH1	+CAM
HC21	CH2	+CH1	+CH2
HC22	CH2	+CH1	+HC1
HC22	CH2	+CH1	+CAM
HC22	CH2	+CH1	+CH2
CH2	+CH1	+CH2	+CH1

[*impropers*]

CAM	CH1	OAM	NAM	<i>improper_CAM_CH1_OAM_NAM</i>
NAM	CAM	CTN	HAM	<i>improper_CAM_CH1_OAM_NAM</i>

[*PNIF*]

[atoms]

CH1	opls_966	-0.060	1
HC1	opls_969	0.060	1
CAM	opls_971	0.500	2
OAM	opls_972	-0.500	2
NAM	opls_973	-0.500	3
HAM	opls_974	0.300	3
CTN	opls_970	0.140	3
HCT	opls_969	0.060	3
CH31	opls_968	-0.180	4
H311	opls_969	0.060	4
H312	opls_969	0.060	4
H313	opls_969	0.060	4
CH32	opls_968	-0.180	5
H321	opls_969	0.060	5
H322	opls_969	0.060	5
H323	opls_969	0.060	5
CH2	opls_967	-0.180	6
HC21	opls_969	0.060	6
HC22	opls_969	0.060	6
HHH	opls_969	0.060	6

[bonds]

CH1	HC1
CH1	CAM
CH1	CH2
CAM	OAM
CAM	NAM
NAM	HAM
NAM	CTN
CTN	HCT
CTN	CH31
CTN	CH32
CH31	H311
CH31	H312
CH31	H313
CH32	H321
CH32	H322
CH32	H323

CH2 HC21

CH2 HC22

CH2 HHH

[dihedrals]

-CH2 -CH1 -CH2 CH1

-CH2 CH1 CH2 HHH

CH1 CAM NAM HAM

CH1 CAM NAM CTN

HC1 CH1 CAM OAM

HC1 CH1 CAM NAM

HC1 CH1 CH2 HC21

HC1 CH1 CH2 HC22

HC1 CH1 CH2 HHH

CAM CH1 CH2 HC21

CAM CH1 CH2 HC22

CAM CH1 CH2 HHH

CAM NAM CTN HCT

CAM NAM CTN CH31

CAM NAM CTN CH32

OAM CAM NAM HAM

OAM CAM NAM CTN

OAM CAM CH1 CH2

NAM CTN CH31 H311

NAM CTN CH31 H312

NAM CTN CH31 H313

NAM CTN CH32 H321

NAM CTN CH32 H322

NAM CTN CH32 H323

HAM NAM CTN HCT

HAM NAM CTN CH31

HAM NAM CTN CH32

HCT CTN CH31 H311

HCT CTN CH31 H312

HCT CTN CH31 H313

HCT CTN CH32 H321

HCT CTN CH32 H322

HCT CTN CH32 H323

CH31 CTN CH32 H321

CH31	CTN	CH32	H322
CH31	CTN	CH32	H323
H311	CH31	CTN	CH32
H312	CH31	CTN	CH32
H313	CH31	CTN	CH32

[impropers]

CAM	CH1	OAM	NAM	improper_CAM_CH1_OAM_NAM
NAM	CAM	CTN	HAM	improper_CAM_CH1_OAM_NAM

[PNI]

[atoms]

CH1	opls_966	-0.060	1
HC1	opls_969	0.060	1
CAM	opls_971	0.500	2
OAM	opls_972	-0.500	2
NAM	opls_973	-0.500	3
HAM	opls_974	0.300	3
CTN	opls_970	0.140	3
HCT	opls_969	0.060	3
CH31	opls_968	-0.180	4
H311	opls_969	0.060	4
H312	opls_969	0.060	4
H313	opls_969	0.060	4
CH32	opls_968	-0.180	5
H321	opls_969	0.060	5
H322	opls_969	0.060	5
H323	opls_969	0.060	5
CH2	opls_967	-0.120	6
HC21	opls_969	0.060	6
HC22	opls_969	0.060	6

[bonds]

CH1	HC1
CH1	CAM
CH1	CH2
CAM	OAM
CAM	NAM
NAM	HAM

NAM CTN
 CTN HCT
 CTN CH31
 CTN CH32
 CH31 H311
 CH31 H312
 CH31 H313
 CH32 H321
 CH32 H322
 CH32 H323
 CH2 HC21
 CH2 HC22
 CH2 +CH1

[dihedrals]

-CH2 CH1 CH2 +CH1
 CH1 CAM NAM HAM
 CH1 CAM NAM CTN
 CH1 CH2 +CH1 +HC1
 CH1 CH2 +CH1 +CAM
 CH1 CH2 +CH1 +CH2
 HC1 CH1 CAM OAM
 HC1 CH1 CAM NAM
 HC1 CH1 CH2 HC21
 HC1 CH1 CH2 HC22
 HC1 CH1 CH2 +CH1
 CAM CH1 CH2 HC21
 CAM CH1 CH2 HC22
 CAM CH1 CH2 +CH1
 CAM NAM CTN HCT
 CAM NAM CTN CH31
 CAM NAM CTN CH32
 OAM CAM NAM HAM
 OAM CAM NAM CTN
 OAM CAM CH1 CH2
 NAM CTN CH31 H311
 NAM CTN CH31 H312
 NAM CTN CH31 H313
 NAM CTN CH32 H321

NAM	CTN	CH32	H322
NAM	CTN	CH32	H323
HAM	NAM	CTN	HCT
HAM	NAM	CTN	CH31
HAM	NAM	CTN	CH32
HCT	CTN	CH31	H311
HCT	CTN	CH31	H312
HCT	CTN	CH31	H313
HCT	CTN	CH32	H321
HCT	CTN	CH32	H322
HCT	CTN	CH32	H323
CH31	CTN	CH32	H321
CH31	CTN	CH32	H322
CH31	CTN	CH32	H323
H311	CH31	CTN	CH32
H312	CH31	CTN	CH32
H313	CH31	CTN	CH32
-CH2	CH1	CH2	+CH1
CH2	+CH1	+CAM	+OAM
CH2	+CH1	+CAM	+NAM
CH2	+CH1	+CH2	+HC21
CH2	+CH1	+CH2	+HC22
HC21	CH2	+CH1	+HC1
HC21	CH2	+CH1	+CAM
HC21	CH2	+CH1	+CH2
HC22	CH2	+CH1	+HC1
HC22	CH2	+CH1	+CAM
HC22	CH2	+CH1	+CH2

[impropers]

CAM	CH1	OAM	NAM	improper_CAM_CH1_OAM_NAM
NAM	CAM	CTN	HAM	improper_CAM_CH1_OAM_NAM

Os blocos são adicionados ao arquivo aminoacids.rtp. Os parâmetros não ligantes são inseridos no arquivo ffnonbonded.

[atomtypes]

;	name	bond_type	mass	charge	p_type	sigma	epsilon	
	opls_966	CT1	6	12.0110	-0.060	A	3.50e-1	2.76144e-1
	opls_967	CT2	6	12.0110	-0.120	A	3.50e-1	2.76144e-1

opls_968	CT3	6	12.0110	-0.180	A	3.50e-1	2.76144e-1
opls_969	HC	1	1.0080	0.060	A	2.50e-1	1.25520e-1
opls_970	CTN	6	12.0110	0.140	A	3.50e-1	2.76144e-1
opls_971	C	6	12.0110	0.500	A	3.75e-1	4.39320e-1
opls_972	O	8	15.9994	-0.500	A	2.96e-1	8.78640e-1
opls_973	N	7	14.0067	-0.500	A	3.25e-1	7.11280e-1
opls_974	H	1	1.0080	0.300	A	0.00e+0	0.00000e+0

No caso dos parâmetros ligantes as linhas abaixo devem ser adicionados nos respectivos campos ([bondtypes], [angletypes] e [dihedraltypes]) dentro do arquivo ffbonded.itp:

```
[ bondtypes ]
; i      j      func          b0          kb
HC      CT1      1          0.10900      284512.0
HC      CT2      1          0.10900      284512.0
HC      CT3      1          0.10900      284512.0
HC      CTN      1          0.10900      284512.0
CT1     CT2      1          0.15290      224262.4
CT1     C        1          0.15220      265265.6
C       O        1          0.12290      476976.0
C       N        1          0.13350      410032.0
N       H        1          0.10100      363171.2
N       CTN      1          0.14490      282001.6
CTN     CT3      1          0.15290      224262.4

[ angletypes ]
; i      j      k      func          th0          cth
HC      CT1      HC      1          107.800      276.144
HC      CT1      C        1          109.500      292.880
HC      CT1      CT2     1          110.700      313.000
CT1     C        O        1          120.400      669.440
CT1     C        N        1          116.600      585.760
CT1     CT2     HC      1          110.700      313.000
CT1     CT2     CT1     1          112.700      488.273
C       CT1     CT2     1          111.100      527.184
C       N       H        1          119.800      292.880
C       N       CTN     1          121.900      418.400
O       C       N        1          122.900      669.440
N       CTN     HC      1          109.500      292.880
N       CTN     CT3     1          109.700      669.440
```

H	N	CTN	1	118.400	317.984
CTN	CT3	HC	1	110.700	313.000
HC	CTN	CT3	1	110.700	313.000
CT3	CTN	CT3	1	112.700	488.273
HC	CT3	HC	1	107.800	276.144
CT2	CT1	HC	1	110.700	313.000
CT2	CT1	C	1	111.100	527.184
HC	CT2	HC	1	107.800	276.144
HC	CT2	CT1	1	110.700	313.000
CT2	CT1	CT2	1	112.700	488.273

[dihedraltypes]

;	i	j	k	l	func	coefficients				
HC	CT1	C	O	3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0
HC	CT1	C	N	3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0
HC	CT1	CT2	HC	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
HC	CT1	CT2	CT1	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
CT1	C	N	CTN	3	30.28	-4.81	-25.47	0.00	0.0	0.0
CT1	C	N	H	3	20.50	0.00	-20.50	0.00	0.0	0.0
CT1	CT2	CT1	HC	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
CT1	CT2	CT1	C	3	-4.96	6.28	1.30	-2.63	0.0	0.0
CT1	CT2	CT1	CT2	3	2.92	-1.46	0.20	-1.67	0.0	0.0
C	CT1	CT2	HC	3	-0.20	-0.62	0.00	0.83	0.0	0.0
C	CT1	CT2	CT1	3	-4.96	6.28	1.30	-2.63	0.0	0.0
C	N	CTN	HC	3	-0.29	-0.87	0.00	1.16	0.0	0.0
C	N	CTN	CT3	3	-4.70	2.92	1.78	0.00	0.0	0.0
O	C	N	H	3	20.50	0.00	-20.50	0.00	0.0	0.0
O	C	N	CTN	3	25.47	0.00	-25.47	0.00	0.0	0.0
O	C	CT1	CT2	3	4.87	0.00	-4.87	0.00	0.0	0.0
N	CTN	CT3	HC	3	0.97	2.91	0.00	-3.88	0.0	0.0
H	N	CTN	HC	3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0
H	N	CTN	CT3	3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0
HC	CTN	CT3	HC	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
CT3	CTN	CT3	HC	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
HC	CT3	CTN	CT3	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
CT2	CT1	C	N	3	4.83	-7.65	1.68	1.13	0.0	0.0
CT2	CT1	C	O	3	4.87	0.00	-4.87	0.00	0.0	0.0
CT2	CT1	CT2	HC	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
HC	CT2	CT1	HC	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0

HC	CT2	CT1	C	3	-0.20	-0.62	0.00	0.83	0.0	0.0
HC	CT2	CT1	CT2	3	0.62	1.88	0.00	-2.51	0.0	0.0
CT2	CT1	CT2	CT1	3	2.92	-1.46	0.20	-1.67	0.0	0.0

[dihedraltypes]

#define improper_CAM_CH1_OAM_NAM 0.0000 1673.600

ANEXO B – Produção Científica

A produção científica desenvolvida durante esse trabalho está descrita abaixo:

Artigos

- MUKHERJI, D.; WAGNER, M.; WATSON, M. D.; WINZEN, S.; **OLIVEIRA, TIAGO E.**; MARQUES, C. M.; KREMER, K. Relating side chain organization of PNIPAm with its conformation in aqueous methanol. *Soft Matter*, v. 12, p. 7995-8003, 2016.
- **OLIVEIRA, T. E.**; NETZ, P. A. ; KREMER, K. ; JUNGHANS, C. ; MUKHERJI, D. C-IBI: Targeting cumulative coordination within an iterative protocol to derive coarse-grained models of (multi component) complex fluids. *The Journal of Chemical Physics*, v. 144, p. 174106, 2016.
- **OLIVEIRA, T. E.**; NETZ, P. A. ; MUKHERJI, D. ; KREMER, K. Why does high pressure destroy co-non-solvency of PNIPAm in aqueous methanol? *Soft Matter*, v. 11, p. 8599-8604, 2015.
- **OLIVEIRA, T. E.**; MUKHERJI, D. ; KREMER, K.; NETZ, P. A. Effects of stereochemistry and copolymerization on the LCST of PNIPAm. (submetido).