

Mariana Laise Dessimone

*Desenvolvimento de MOF-fármaco e seus nanocompósitos multifuncionais com
hidróxidos duplos lamelares (HDL) de interesse terapêutico*

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Química

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Célia Galvão Frem

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Vera Regina Leopoldo Constantino

Araraquara

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

D475d Dessimone, Mariana Laise
Desenvolvimento de MOF-fármaco e seus nanocompósitos multifuncionais com hidróxidos duplos lamelares (HDL) de interesse terapêutico / Mariana Laise Dessimone. – Araraquara : [s.n.], 2021
120 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Regina Célia Galvão Frem
Coorientador: Vera Regina Leopoldo Constantino

1. Materiais porosos. 2. Hidróxidos duplos lamelares.
3. Nanocompósitos (Materiais). 4. Fármacos.
5. Biocompatibilidade. I. Título.

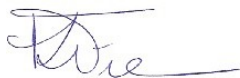
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Desenvolvimento de MOF-fármaco e seus nanocompósitos multifuncionais com hidróxidos duplos lamelares (HDL) de interesse terapêutico

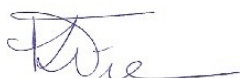
AUTORA: MARIANA LAISE DESSIMONE

ORIENTADORA: REGINA CÉLIA GALVÃO FREM

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof.^a Dr.^a REGINA CÉLIA GALVÃO FREM (Participação Virtual)
Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. SEVERINO ALVES JUNIOR (Participação Virtual)
Química Fundamental / Centro de Ciências Exatas e da Natureza - UFPE - Recife



Assinado de forma digital por RODRIGO
FERNANDO COSTA MARQUES:57588961104
Dados: 2021.03.02 14:30:03 -03'00'

Prof. Dr. RODRIGO FERNANDO COSTA MARQUES (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Araraquara, 01 de março de 2021

Mariana Laise Dessimone

*Desenvolvimento de MOF-fármaco e seus nanocompósitos multifuncionais com
hidróxidos duplos lamelares (HDL) de interesse terapêutico*

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Química

Araraquara, 01 de Março de 2021

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Mariana Laise Dessimone

Nome em citações bibliográficas: Dessimone, L. M.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Rua Prof. Francisco Degni, 55, Bairro Quitandinha, CEP: 14800-060 – Araraquara, SP

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2018: Licenciatura em Química

Universidade Estadual de Londrina.

Monografia: Numerosidade: Como os químicos contam?

Orientador: Prf^a Dr^a Fabiele Cristiane Dias Broietti.

2018-2021: Mestrado em Química

Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara.

Dissertação: *Desenvolvimento de MOF-fármaco e seus nanocompósitos multifuncionais com hidróxidos duplos lamelares (HDL) de interesse terapêutico*

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

Co-Orientadora: Prof^a Dr^a Vera Regina Leopoldo Constantino

Bolsa: CNPq

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

1. BUENO, E. A. S. ; **DESSIMONE, M. L.** ; KODAMA, W. R. M. ; Vezu, O. C. ; Souza, C. C. M. ; Jayme, P. S. ; Dangi, M. C. A. . MIC: Museu Itinerante de Ciências da Universidade Estadual de Londrina. In: Encontro nacional de ensino de química, 2016,

santa catarina. MIC: Museu Itinerante de Ciências da Universidade Estadual de Londrina, 2016. p. 1-10.

2. DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; BUENO, E. A. S. ; KODAMA, W. R. M. ; BAZZO, C. L. ; COELHO, G. R. ; LOPES, A. S. . Planejamento e desenvolvimento de atividade com o tema Petróleo, do projeto PIBID - Química/UEL. In: 1º Encontro Paranaense de Grupos PIBID - Química, 2013, Campo Mourão- PR. Anais do 1º Encontro Paranaense de Grupos PIBID - Química, 2013., 2013.

Resumos expandidos publicados em anais de congressos

1.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. ; SANTOS, C. N. . Memórias: um instrumento de coleta de dados no grupo PIBID-Química/UEL.. In: II Seminário Estadual PIBID do Paraná, 2014, Foz do Iguaçu. Anais do II Seminário Estadual PIBID do Paraná, 2014. p. 1455-1458.

Resumos publicados em anais de congressos

1.DESSIMONE, M. L.; BUENO, E. A. S. ; KODAMA, W. R. M. ; Vezu, O. C. ; Cardoso, F. ; Cardoso, F. ; Zaia, R. S. P ; Souza, C. C. M ; Jayme, P. S. . MIC: MUSEU ITINERANTE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA.. In: Por - Extensio- simpósio de extensão, 2016, Londrina. MIC: MUSEU ITINERANTE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA., 2016. p. 345.

2.DESSIMONE, M. L.; STANZANI, E. L. ; BROIETTI, F. C. D. . Memórias um instrumento para coleta de dados: possibilidades no grupo PIBID/Química/UEL.. In: XIII Evento de Educação em Química, 2015, Araraquara. XIII EVEQ Interação escola-universidade: desafios para construção conjunta de espaços formativos.

3.DESSIMONE, M. L.; STANZANI, E. L. ; BROIETTI, F. C. D. . Um instrumento para coleta de dados denominado Memórias: possibilidades no grupo PIBID/Química/UEL.. In: IV Congresso Paranaense de Educação Química, 2015, Curitiba. Anais do IV CPEQUI, 2015..

4.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. ; SANTOS, C. N. . Memórias: um instrumento de coleta de dados no grupo PIBID. In: XVII Encontro Nacional de Ensino de Química, 2014, Ouro Preto - MG. Anais do XVII Encontro Nacional de Ensino de Química, 2014., 2014. p. 4773-4773.

5.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. ; Neri, C.S. . Como os químicos contam?Uma proposta de Unidade de Aprendizagem para o ensino de

quantidade de matéria.. In: XVII Encontro Nacional de Ensino de Química, 2014, Ouro Preto. XVII Encontro Nacional de Ensino de Química (XVII ENEQ), 2014, 2014. p. 3783-3783.

6.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; BUENO, E. A. S. ; BAZZO, C. L. ; KODAMA, W. R. M. . Chuva ácida: um tema alternativo para problematizar o ensino de funções inorgânicas - PIBID/UEL. In: III Congresso Paranaense de Educação Química, 2013, Ponta Grossa-PR. Educação Química na Universidade e na Escola: Encontros e Desencontros, 2013., 2013.

7. DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; BUENO, E. A. S. ; BAZZO, C. L. ; KODAMA, W. R. M. . Subprojeto PIBID - Química/UEL: ciclo de seminários.. In: III Congresso Paranaense de Educação Química, 2013, Ponta Grossa-PR. Educação Química na Universidade e na Escola: Encontros e Desencontros, 2013., 2013.

Apresentações de Trabalho

1.ZAIA, P. S. R. ; **MARIANA LAISE DESSIMONE** ; Viviane Arrigo . INVESTIGANDO AS CARACTERISTICAS DAS SUBSTÂNCIAS. 2019. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

2.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. . 'Memórias- um instrumento para coleta de dados:possibilidades no grupo PIBID/Química/UEL'. 2015. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

3.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. ; Neri, C.S. . ' Memórias: um nstrumento de coleta de dados no grupo PIBID'. 2014. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

4.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. ; SANTOS, C. N. . Como os químicos Contam?- Uma proposta de Unidade de Aprendizagem para o ensino de quantidade de matéria'. 2014. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

5.DESSIMONE, M. L.; SANTOS, C. N. ; BROIETTI, F. C. D. ; STANZANI, E. L. . 'Como os químicos contam?- Uma proposta de Unidade de Aprendizagem para o Ensino de Quantidade de Matéria'. 2014. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

6.DESSIMONE, M. L.; BROIETTI, F. C. D. ; BUENO, E. A. S. ; BAZZO, C. L. ; KODAMA, W. R. M. ; COELHO, G. R. ; LOPES, A. S. . Planejamento e desenvolvimento de atividade com o tema Petróleo, do projeto PIBID - Química/UEL. 2013. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

7.DESSIMONE, M. L.; KODAMA, W. R. M. ; BAZZO, C. L. ; BROIETTI, F. C. D. ; BUENO, E. A. S. . 'Subprojeto PIBID-Química/Uel: ciclo de seminários'. 2013. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

8.DESSIMONE, M. L.; BAZZO, C. L. ; COELHO, G. R. ; KODAMA, W. R. M. ; BROIETTI, F. C. D. ; BUENO, E. A. S. . 'Planejamento e desenvolvimento de atividade com o tema petróleo, do projeto PIBID-química/Uel'. 2013. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

9.DESSIMONE, M. L.. Oficina Propriedades da Água. 2011. (Apresentação de Trabalho/Outra).

Demais Tipos de Produção Técnica

1.MARIANA LAISE DESSIMONE. Produção de Álcool em Gel. 2020. (Curso de curta duração ministrado/Outra).

2.MARIANA LAISE DESSIMONE; Kodama, Willian Ridequi Messias . Oficina 'Fluorescência'. 2016. (Curso de curta duração ministrado/Outra).

Participação em eventos, Congressos, Exposições e feiras

1.Conference on Metal-Organic Frameworks and Open Compounds. 2020. (Congresso).

2.International School of Chemistry. 2020. (Congresso).

3.Semana dos Profissionais de Química. 2020. (Outra).

4.International Symposium on Intercalation Compounds (ISIC). 2019. (Simpósio).

5.XIII Evento de Educação em Química. 2015. (Congresso).

6.IV Encontro do PIBID/PARFOR-Uel. 2014. (Encontro).

7.XVII Encontro Nacional de Ensino de Química. 2014. (Encontro).

8.1º Encontro Paranaense de grupos PIBID-Química. 2013. (Congresso).

9.III Congresso Paranaense de Educação Química - CPEQUI. 2013. (Congresso).

10.III Congresso Paranaense de Educação Química - CPEQUI. 2013. (Congresso).

11.I Seminário Estadual Pibid do Paraná: O impacto da educação básica. 2013. (Seminário).

12.II Encontro PIBID/Uel. 2012. (Encontro).

13.1º Ciclo de oficinas temáticas- química na escola II. 2011. (Oficina).

Dedico este trabalho a minha avó Josefina Pavan Benagliá, que faleceu vítima de COVID-19 durante a finalização desta dissertação em Janeiro de 2021, tenho certeza que a senhora ficará orgulhosa vizinha; E a minha Madrinhá Ângela Aparecida Benagliá, que sempre foi uma grande incentivadora no que diz respeito aos meus estudos, e no momento encontrasse hospitalizada, vítima do COVID-19 .

“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”. (Paulo Belekí)

Agradecimentos

Aos meus pais Ariovaldo e Ana Maria, por todo apoio, incentivo, paciência, conselhos, amor e carinho, sem eles nada disso seria possível.

Ao meu noivo Thiago por toda paciência, apoio, por ser sempre um grande incentivador e por nunca me permitir desistir dos meus sonhos e objetivos.

À minha orientadora Regina, por todos os ensinamentos, paciência, amizade, confiança e oportunidade.

À professora Dr^a Vera, pela oportunidade, por toda ajuda, confiança, ensinamentos e paciência.

À minha amiga Renata, que desde que entrei para o grupo de pesquisa da professora Regina me estendeu a mão, me ensinou muitas coisas sobre o laboratório, sobre a pesquisa, sobre a vida.

A todos os técnicos e docentes do Instituto de Química pela atenção, cordialidade e contribuições.

À Denise por todo apoio, ajuda, carinho e amizade ao longo deste período de mestrado.

Aos funcionários da seção de pós-graduação em química do Instituto de Química, pela atenção, cordialidade e ajuda.

À todos que não estão citados aqui, mas que de alguma forma fizeram parte deste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Aos órgãos de fomento pelo apoio financeiro.

A Deus por me conceder a vida e a oportunidade de vivenciar tudo isso.

RESUMO

Metal-Organic Frameworks (MOFs) constituem uma classe de materiais inorgânicos porosos que apresentam alta cristalinidade, elevadas áreas específicas, boa estabilidade térmica e possibilidade de funcionalização química. Por suas propriedades únicas, eles têm grande potencial de aplicação em várias áreas como sensoriamento, armazenamento e separação de gases, catálise, *drug delivery*, até aplicações elétricas e ópticas. Na primeira parte desse trabalho, serão apresentados os resultados obtidos a partir do estudo envolvendo MOFs de zinco (II) pertencentes a uma subclasse conhecida como ZIFs (*Zeolitic Imidazolate Frameworks*) contendo o fármaco fluconazol, um antimicótico muito conhecido e utilizado. Duas estratégias serão investigadas: a incorporação do fármaco dentro da estrutura da MOF e a possibilidade de usar o próprio fármaco como bloco de construção da matriz inorgânica, por possuir sítios adequados para a coordenação. A segunda parte dessa Dissertação visa a construção de estruturas do tipo *core-shell* entre diferentes MOFs e hidróxidos duplos lamelares (HDLs) com lamelas constituídas de íons zinco e alumínio na proporção molar 2:1 e íons cloreto ou carboximetilcelulose (CMC) ou íons carbonato (CO_3^{2-}) intercalados (abreviados $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ ou $\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$ CMC = carboximetilcelulose ou $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$, respectivamente) objetivando a preparação de nanocompósitos multifuncionais de interesse terapêutico. A análise dos resultados evidenciaram a formação de estruturas inéditas do tipo *core-shell* entre MOF's e HDLs que foram caracterizadas com diversas técnicas como difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura, FIB, microscopia eletrônica de transmissão.

Palavras-Chave: MOF, HDL, compósito, estruturas *core-shell*.

ABSTRACT

Metal-Organic Frameworks (MOFs) are a class of porous inorganic materials that have high crystallinity, high specific areas, good thermal stability and the possibility of chemical functionalization. Due to their unique properties, they have great potential for application in several areas such as sensing, storage and gas separation, catalysis, drug delivery and even electrical and optical applications. In the first part of this work, the results obtained from the study involving zinc (II) MOFs belonging to a subclass known as ZIFs (Zeolitic Imidazolate Frameworks) containing the drug fluconazole will be presented. Two strategies will be investigated: the incorporation of the drug within the structure of the MOF and the possibility of using the drug itself as a building block for the inorganic matrix, as it has suitable sites for coordination. The second part of this Dissertation aims at building core-shell structures between different MOFs and layer double hydroxides (LDHs) with lamellae consisting of 2:1 molar zinc and aluminum ions and chloride or carboxymethylcellulose (CMC) intercalated (abbreviated Zn₂Al-Cl or Zn₂Al-CMC) aiming the preparation of multifunctional nanocomposites of therapeutic interest.

Keywords: MOF, LDH, composite, core-shell structures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ilustração esquemática de nanocompósitos à base de HDL. Fonte: Gu e colaboradores. ³	18
Figura 2- Ilustração dos blocos de construção de uma MOF cúbica. ⁴	20
Figura 3- Representação da cela unitária da MOF-5 Tetraedros azuis= íons Zn^{2+} ; esferas vermelhas= átomos de O; esferas pretas= átomos de C. ⁷	20
Figura 4- Linha do tempo das abordagens sintéticas mais comuns para a síntese de MOFs. ⁹	21
Figura 5- Ilustração do fluxo de trabalho das atividades mais comuns e parâmetros relacionados (círculos azul, laranja e verde), que os pesquisadores de química reticular seguem na síntese e caracterização de MOFs. ¹²	23
Figura 6- Blocos de construção e representação estrutural da ZIF-8: Zn (poliedros azuis), N (esferas cinzas), esfera amarela (volume de poro). ¹⁴	24
Figura 7- (a) Representações estruturais do efeito da retirada de moléculas ou íons-hóspedes (G) do interior das MOFs de diferentes gerações. Aresta azul= ligante; poliedro vermelho= SBU metálico; esfera azul= modificação pós-sintética; elipse rosa= espécie de interesse. b) três gerações de polímeros de coordenação porosos e suas mudanças estruturais após adição ou remoção de moléculas hóspedes (topo), bem como diferentes propriedades dinâmicas de cristais porosos deformáveis após a aplicação de estímulos físicos. ^{17,18}	27
Figura 8- Montagem de MOFs pela interação entre íons metálicos tetraédricos e espaçadores orgânicos resultando em estruturas metal-bipiridina flexíveis com topologia adamantóide. Todos os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. Metal: Laranja; Carbono: cinza; Nitrogênio: azul. ²¹	28
Figura 9- Representação de três diferentes unidades de construção secundárias (SBUs, Secondary Building Units) de MOFs baseadas em carboxilatos. À esquerda: O, vermelho, C, preto; poliedros metal-oxigênio em azul; polígono ou poliedro definidos pelos átomos de carbono do carboxilato (SBUs) em vermelho. À direita: representação química. (a) SBU dinuclear quadrada (paddle-wheel) do tipo $[M_2(O_2CR)_4L_2]$ (M = metal de transição, L = ligante axial) com quatro grupos carboxilatos em ponte, (b) SBU trimetálica μ_3 -oxo do tipo $[M_3O(O_2CR)_6L_3]$ com seis carboxilatos em ponte, (c) SBU tetrametálica μ_4 -oxo $[M_4O(O_2CR)_6]$, protótipo de um octaedro molecular. ²²	29
Figura 10- Algumas SBBs utilizadas na construção de MOFs de alta complexidade estrutural. a) acima, nanobola metalorgânica com 24 trímeros tetrazólicos de Cu^{2+} (triângulos vermelhos no esquema), embaixo, um único trímero conectado a três nanobolas (SBBs). b) representação conceitual hierárquica da estrutura da MOF-500	

que é construída a partir de quatro níveis distintos de hierarquia estrutural. A progressão de um nível para os próximos ocorre com a adição de um espaçador.^{23,19} 30

Figura 11- Representações de distintas formas de pós-funcionalização de MOFs (PSM). Covalente à esquerda, coordenada (meio) e uma combinação de estratégias à direita.²⁵ 31

Figura 12- MOFs em sistema de liberação. Fonte: Wang e colaboradores.³³ 34

Figura 13- Representação esquemática de um HDL. Fonte: Moraes e colaboradores.⁴³ 36

Figura 14- Esquema de reação entre íons Zn^{2+} e 2-metilimidazol para formação da ZIF-8. Fonte: Autor..... 49

Figura 15- Espectro vibracional na região do IV para o composto obtido. Fonte: Autor. 50

Figura 16- Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(vermelho) e da ZIF-8 simulado(preto). Fonte: Autor. 51

Figura 17- Imagens MEV-FEG da ZIF-8. Todas as imagens são de regiões diferentes a) X25 b) X 25 c) X50 d) X25. Fonte: Autor. 53

Figura 18- Esquema de reação entre os íons Zn^{2+} e os ligantes adenina e BPDC para a formação da bio-MOF-1. Em azul escuro: Zn^{2+} , cinza escuro: C, azul claro: N, Vermelho: O, hidrogênios foram omitidos para maior clareza. Fonte: Autor..... 54

Figura 19 bio-MOF-1 exposta a lâmpada UV. Fonte: Autor. 55

Figura 20- Dados de análise elementar do composto obtido quando se obtinha duas fases na síntese da bio-MOF-1. Fonte: Autor..... 55

Figura 21- Espectro vibracional na região do infravermelho da bio-MOF-1. Fonte: Autor..... 56

Figura 22- Aparelho de DRX, Bruker, D8 Advance, utilizado para obter os difratogramas da bio-MOF-1, instalado na USP, São Carlos. 58

Figura 23- Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(rosa) e da bio-MOF-1 simulado(preto). Fonte: Autor 59

Figura 24-Imagens MEV da bio-MOF-1 em a) X 1,700 em b) X 2,000 Fonte: Autor. 61

Figura 25- Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da bio-MOF-1. Fonte: Autor..... 61

Figura 26- Esquema de reação entre os íons Zr^{4+} e o ligante BDC para a formação da UiO-66. Fonte: Autor	62
Figura 27- Espectro vibracional na região do infravermelho da UiO-66. Fonte: Autor.	63
Figura 28- Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(vermelho) e da UiO-66 simulado(preto). Fonte: Autor	64
Figura 29- Imagens MEV da UiO-66 em a) X100 em b) X1000 c) X100 Fonte: Autor.	66
Figura 30- Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da UiO-66. Fonte: Autor .	67
Figura 31- Esquema de reação entre os íons Fe^{3+} e o ligante ácido trimésico para a formação da MIL-100(Fe). Fonte: Adaptado de Márquez e colaboradores ⁴⁸ e Simon e colaboradores ⁶³	68
Figura 32- Espectro vibracional na região do infravermelho da MIL-100(Fe). Fonte: Autor.....	69
Figura 33- Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(vermelho) e da UiO-66 simulado(preto). Fonte: Autor	70
Figura 34- Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da UiO-66. Fonte: Autor	72
Figura 35- Estrutura química do fármaco Fluconazol.	73
Figura 36- Espectros vibracionais na região do infravermelho do fluconazol livre (azul)e do composto obtido (vermelho). Fonte: Autor.	73
Figura 37- Perfil de difração de raios-X de pó do material obtido. Fonte: Autor.	76
Figura 38- Perfil de difração de raios-X de pó do complexo 3. Fonte: Autor.....	77
Figura 39- Espectro vibracional na região do infravermelho HDL Zn_2AlCO_3 .Fonte: Autor.....	78
Figura 40- Perfil de difração de raios-X de pó para o HDL Zn_2Al-CO_3 /ureia. Fonte: Autor.....	80
Figura 41- Imagens MEV-FEV do HDL Zn_2Al-CO_3 /ureia. Em a) X150 b)5,000 c) X10,000 d) X25,000. Fonte: Autor.....	81
Figura 42- Curvas TGA-MS do composto obtido. Fonte: Autor.	82
Figura 43- Ilustração esquemática da incorporação do Fluconazol nos poros da ZIF-8. Fonte: Adaptado de Chejn e colaboradores. ⁷¹	83

Figura 44 -Espectro vibracional na região do infravermelho do composto obtido(vermelho), fluconazol(azul) e da ZIF-8(preto). Fonte: Autor.....	84
Figura 45 -Ilustração esquemática da síntese entre a ZIF-8 e o HDL Zn ₂ Al-CMC para formação de uma estrutura tipo core-shell HDL@ZIF-8, em azul HDL (core) e em vermelho a ZIF-8 (shell). Fonte: Autor.	85
Figura 46 -Reação entre a ZIF-8 e o HDL Zn ₂ Al-CMC, do lado esquerdo temos o reator/tubo de micro-ondas contendo a mistura reacional após a síntese e do lado direito o composto obtido após filtração e sucessivas lavagens. Fonte: Autor.....	85
Figura 47 -Espectro vibracional na região do infravermelho do composto obtido(vermelho), HDL Zn ₂ Al-CMC(azul) e da ZIF-8(preto). Fonte: Autor.	86
Figura 48 - Perfil de difração de raios-X de pó do complexo obtido(vermelho), da ZIF-8 simulado(azul), do HDL-CMC (preto) e do óxido de Zinco (verde). No composto obtido * representa picos do HDL e # representa picos do ZnO. Fonte: Autor.....	88
Figura 49 - Imagens MEV-FEG do composto obtido. Em a) X7,000 b)X18,000 c) X10,000 d) X18,000. Fonte: Autor.....	89
Figura 50 -Imagens MET do composto obtido. Fonte: Autor.	90
Figura 51 -Ilustração esquemática da síntese entre a ZIF-8 e o HDL Zn ₂ Al-CMC para formação de uma estrutura tipo core-shell HDL@ZIF-8. Fonte: Autor.....	90
Figura 52 -Espectros vibracionais no infravermelho da ZIF-8 (preto), do HDL-CMC (azul) e do composto obtido (vermelho). Fonte: Autor.	91
Figura 53 - Imagens MEV-FEG e EDS do composto obtido. Fonte: Autor.	92
Figura 54 - Ilustração esquemática da síntese entre bio-MOF-1 e o HDL Zn ₂ Al-Cl para formação de uma estrutura tipo core-shell bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.....	93
Figura 55 - Espectro de RMN de ¹ H para a bio-MOF-1 com DMF ocluso nos poros. Fonte: Autor.....	94
Figura 56 -Espectro de RMN de ¹ H para a bio-MOF-1 com etanol ocluso nos poros. Fonte: Autor.....	95
Figura 57 -Variação das cores entre os compostos bio-MOF-1, HDL-Zn ₂ Al-Cl e bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.....	96
Figura 58 - Imagens de microscopia óptica da bio-MOF-1 a) antes da adição do HDL; b) após adição do HDL ao meio reacional. Fonte: Autor.....	96

Figura 59- Perfil de difração de raios-X de pó do bio-MOF-1@HDL(roxo), do HDL Zn ₂ Al-Cl(verde) e da bio-MOF-1(laranja). No composto obtido * representa picos da bio-MOF-1e # representa picos do HDL. Fonte: Autor.	97
Figura 60- Imagens MEV-FEG do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.	98
Figura 61- Imagens FIB do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.....	100
Figura 62- Imagens TEM do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.	102
Figura 63- Curvas TG e DTA do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.....	103
Figura 64- Ilustração esquemática da síntese entre UiO-66 e o HDL Zn ₂ Al-Cl para formação de uma estrutura tipo core-shell HDL@UiO-66. Fonte: Autor.....	104
Figura 65- Perfil de difração de raios-X de pó doHDL@UiO-66(azul), do HDL Zn ₂ Al-Cl(verde) e da UiO-66(vermelho). No composto obtido * representa picos da HDL e # representa picos da UiO-66. Fonte: Autor.....	105
Figura 66- Imagens MEV-FEG do HDL@UiO-66. Fonte: Autor.	106
Figura 67- Imagens MEV-FEG do HDL@UiO-66. Fonte: Autor.	106
Figura 68- Curvas TG e DTA doHDL@UiO-66. Fonte: Autor.	107
Figura 69- Ilustração esquemática da síntese entre MIL-100(Fe) e o HDL Zn ₂ Al-Cl para formação de uma estrutura tipo core-shell HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.....	108
Figura 70- Perfil de difração de raios-X de pó doHDL@MIL-100(Fe)(verde), do HDL Zn ₂ Al-Cl(verde) e da MIL-100(Fe)(ciano). No composto obtido * representa picos da HDL e # representa picos da MIL-100(Fe) Fonte: Autor.....	109
Figura 71- Imagens MEV-FEG do HDL@Mil-100(Fe). Fonte: Autor.	109
Figura 72- Imagens MEV-FEG do HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.	110
Figura 73- Curvas TG e DTA do HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.....	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Reagentes e solventes utilizados no desenvolvimento da pesquisa.	38
Tabela 2- Espectro Vibracional no infravermelho do composto obtido. Fonte: Autor. .	50
Tabela 3- Principais reflexões para o difratograma da ZIF-8. Fonte: Autor.	52
Tabela 4-Atribuição dos principais modos vibracionais dos ligantes BPDC e Adenina no composto obtido. Fonte: Autor.	57
Tabela 5- Principais reflexões para o difratograma da bio-MOF-1 simulado e sintetizado. Fonte: Autor.	60
Tabela 6- Principais reflexões para o difratograma da UIO-661 simulado e sintetizado. Fonte: Autor.	65
Tabela 7- Principais reflexões para o difratograma da MIL-100(Fe) simulado e sintetizado. Fonte: Autor.	71
Tabela 8- Principais frequências na região do infravermelho do composto obtido e as frequências do Fluconazol encontradas na literatura. ⁹¹ Fonte: Autor	74
Tabela 9- Principais frequências na região do infravermelho para o HDL Zn ₂ Al-CO ₃ . ⁷³	79
Tabela 10- Principais reflexões para o difratograma do HDL-Zn ₂ Al-CO ₃ . Fonte: Autor.	80
Tabela 11- Atribuição de perdas de massa e picos DSC das curvas TGA-MS do composto obtido. Fonte: Autor	82
Tabela 12- Principais frequências na região do infravermelho do composto obtido e as frequências do HDL-CMC encontradas na literatura. ⁷³	87

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs)	19
2.1.1 SÍNTESE DE METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs)	21
2.1.2 <i>DESIGN</i> E ESTRUTURA DE MOFs	25
2.1.3 PROPRIEDADES E APLICAÇÕES DAS MOFs	31
2.1.4 MOFs como sistemas de liberação de fármaco	32
2.2 Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs)	34
3 OBJETIVOS	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 Materiais	37
4.2 Métodos	39
4.2.1 SÍNTESE DAS MOFs	39
4.2.2 SÍNTESE DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES	41
4.2.3 SÍNTESE DOS COMPÓSITOS	43
4.4 CARACTERIZAÇÕES	45
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
5.1 Caracterização de MOFs	48
5.2 Caracterização de HDLs	77
5.4 Caracterização de Estruturas do Tipo <i>Core-Shell</i>	93
6- Conclusões	111
7- Perspectivas Futuras	113
8- Referências	113

1 INTRODUÇÃO

A descoberta de novos materiais tem desempenhado papel relevante para o desenvolvimento da ciência e das tecnologias. E dentro desse contexto, destacam-se dois materiais inorgânicos porosos: *Metal-Organic Frameworks* (MOFs), descritos como uma rede de coordenação com ligantes orgânicos multitópicos contendo cavidades potencialmente vazias¹ e os *Hidróxidos Duplos Lamelares*, conhecidos também como compostos do tipo hidrotalcita ou argilas aniônicas, que são materiais lamelares bidimensionais, que podem conter diversos elementos em uma única estrutura, por meio da combinação de cátions, tipicamente divalentes e trivalentes.²

A química de materiais e nanotecnologia podem ser grandes aliados no desenvolvimento de compósitos combinando diferentes materiais ou até mesmo na modificação de nanomateriais com moléculas funcionais visando a aplicação na área da saúde, remediação ambiental e armazenamento e conversão de energia.

Os hidróxidos duplos lamelares, assim como as MOFs, podem interagir com outros materiais gerando compósitos ou estruturas do tipo *core-shell* (compostas por um núcleo-*core* com uma casca-*shell*), que podem ser divididos em quatro grupos, como ilustrado na Figura 1.

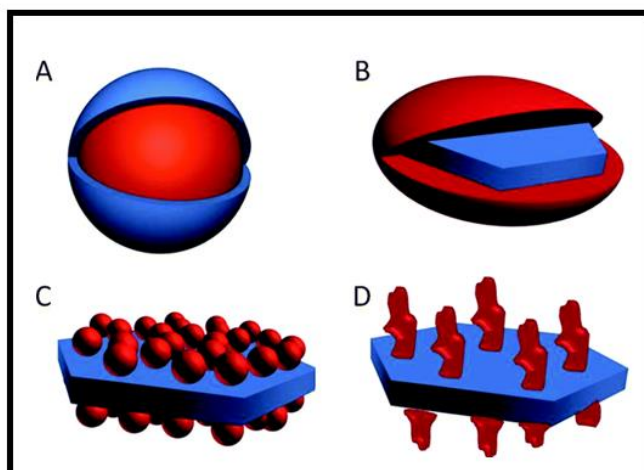


Figura 1- Ilustração esquemática de nanocompósitos à base de HDL. Fonte: Gu e colaboradores.³

O primeiro grupo (A) refere-se a estruturas onde o HDL (azul) está atuando como *shell* e o núcleo, ilustrado em vermelho, representa outro material que pode interagir com o HDL formando um *core-shell* do tipo núcleo@HDL. No segundo grupo (B), o HDL está atuando como *core*, originando uma estrutura do tipo *core-shell* HDL@núcleo. Na terceira estrutura (C), o HDL está revestido por nanopartículas de outro material, que podem ser nanopartículas metálicas ou de MOFs, SiO₂, entre outras. No quarto tipo de

nanocompósito (D), o HDL está funcionalizado com outro material que pode ser, por exemplo, ácido fólico ou um anticorpo. Aqui ilustramos compósitos à base de HDL, mas na literatura existem diversos trabalhos obtidos a partir de compósitos baseados em outros materiais, inclusive MOFs.

Normalmente, compósitos ou estruturas do tipo *core-shell*, são formados quando se deseja melhorar as propriedades dos materiais que o compõem, ou seja, quando um único material não é capaz de alcançar o objetivo desejado.

No trabalho apresentado, será reportada a possibilidade inédita de construção de estruturas do tipo *core-shell* baseadas em MOFs e HDLs, objetivando aplicação futura como sistemas de liberação de fármacos. Uma vez que as MOFs são insolúveis, ao revesti-las com HDL melhorariamos este quesito. Formando compósitos entre estes dois materiais pode-se trabalhar a entrega de espécies bioativas em dois momentos diferentes, com estímulos diferentes, em meios diferentes (tratando-se de via oral podemos liberar fármacos no estômago e no intestino, por exemplo), ou então podemos incorporar dois fármacos diferentes onde um possa potencializar o efeito do outro.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma revisão dos assuntos relevantes à Dissertação, iniciando com as estruturas denominadas *Metal-Organic Frameworks* e em seguida os Hidróxidos Duplos Lamelares. Esta revisão inclui abordagens envolvendo a síntese destes materiais, *design*, propriedades e aplicações.

2.1 METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs)

Metal-Organic Frameworks (MOFs) são redes metalorgânicas contendo ligantes multitópicos com cavidades potencialmente vazias.¹ Estes sólidos de coordenação porosos são construídos a partir de íons ou clusters metálicos interconectados por espaçadores orgânicos e podem crescer em duas ou três dimensões. A Figura 2 ilustra os principais blocos de construção de uma MOF de topologia cúbica, representados por uma esfera vermelha (metal) e um traço azul (ligante linear). Face ao grande número de ligantes orgânicos e íons metálicos disponíveis, contendo diferentes geometrias de coordenação, várias combinações podem ser feitas (ver a seguir).

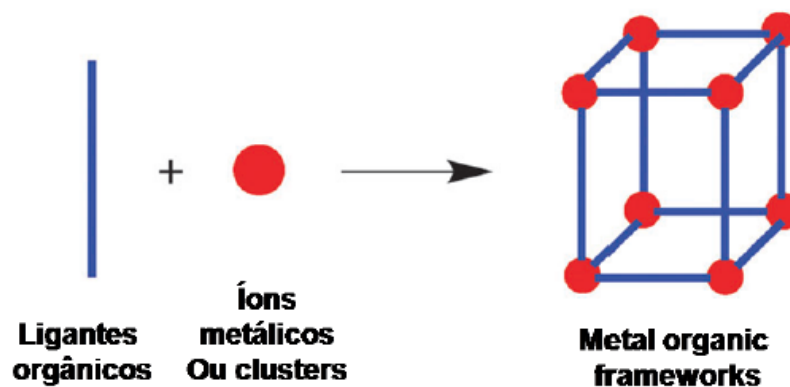


Figura 2- Ilustração dos blocos de construção de uma MOF cúbica.⁴

As propriedades das MOFs dependerão do(s) metal(is) e do(s) ligante(s) que fazem parte da estrutura, mas no geral elas apresentam como principais características alta cristalinidade, área específica elevada e porosidade permanente.⁴ Em geral, também apresentam baixa densidade, boa estabilidade térmica (comparada à dos compostos de coordenação de baixa nuclearidade) e múltiplas possibilidades de funcionalização química. Essa última propriedade é de fundamental importância para atingir a aplicação desejada para essa classe de materiais, que abrange diversas áreas do conhecimento como armazenamento e separação de substâncias, catálise heterogênea, sensores químicos, *drug delivery*, entre outras.

Na Figura 3 está ilustrada a estrutura da **MOF-5**, originalmente descrita em 1999 por Omar M. Yaghi^{5,6}, formada pela interação entre íons zinco (II) e o ligante 1,4-benzenodicarboxilato, na qual a esfera amarela representa o volume do poro do sólido de coordenação, os tetraedros azuis representam os clusters metálicos, as esferas vermelhas, átomos de oxigênio e as esferas pretas, átomos de carbono.⁷

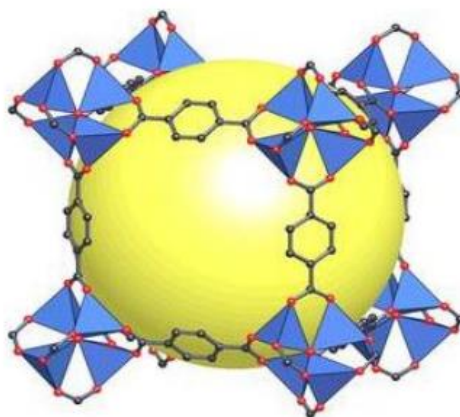


Figura 3- Representação da cela unitária da MOF-5 Tetraedros azuis= íons Zn^{2+} ; esferas vermelhas= átomos de O; esferas pretas= átomos de C. ⁷

As MOFs podem ser identificadas por sua composição estequiométrica incluindo a molécula hóspede (que fica ocluída nos poros), como por exemplo, $[\text{Zn}_4(\text{O})(\text{bdc})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (bdc = 1,4-benzenodicarboxilato).⁸ Elas também podem receber símbolos dependendo do laboratório em que foi descoberta como MOF (*Metal-Organic Framework*, Berkeley), CPO (*Coordination Polymer*, Oslo) ou MIL (*Matériaux Institut Lavoisier*, França), o tipo de estrutura (ZIF, *Zeolitic Imidazole Framework*) ou rede cristalina (IRMOFs, *Isorecticular MOFs*).

2.1.1 SÍNTESE DE METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs)

As MOFs podem ser sintetizadas por meio de diversos métodos, sendo eles, síntese solvotérmica, síntese assistida por micro-ondas, síntese eletroquímica, síntese sonoquímica, síntese mecanoquímica, entre outras. Na Figura 4, está ilustrada a linha do tempo das abordagens de síntese mais comuns para MOFs, sendo que a maioria destas sínteses são reações de fase líquida, ou seja, envolvem o aquecimento de uma mistura de ligantes orgânicos, como por exemplo, carboxilatos ou compostos nitrogenados heterocíclicos, com um precursor metálico na presença de um solvente e/ou aditivos que promovam a ionização do ligante.

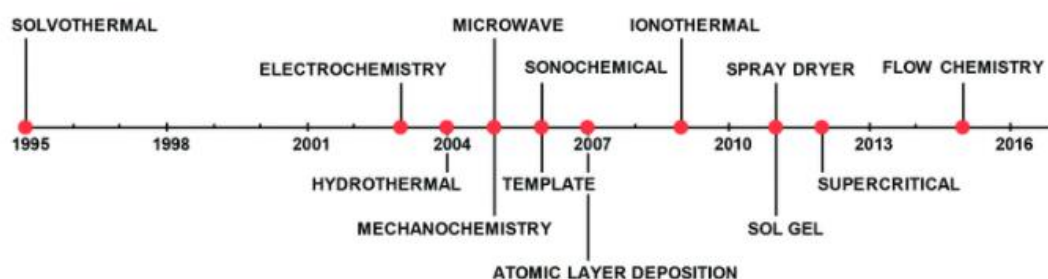


Figura 4- Linha do tempo das abordagens sintéticas mais comuns para a síntese de MOFs.⁹

A síntese solvotérmica, que é um dos métodos de síntese mais utilizados, têm como fonte de energia a energia térmica (353K-453K), que por sua vez aquece a mistura reacional em sistemas que utilizam solventes com alto ponto de ebulição. Este método de síntese pode demorar entre 12 horas até mesmo dias. A síntese solvotérmica assistida por micro-ondas, por outro lado, é rápida, variando de 4 minutos a poucas horas, e é um método que envolve o aquecimento da mistura reacional (303K-373K) por meio de interação de ondas eletromagnéticas com qualquer material que contenha cargas elétricas móveis, como moléculas polares em um solvente ou íons condutores em um sólido. Neste método, portanto, se tem a interação direta com os reagentes, resultando em aquecimento

mais eficiente e rápido, diferente do método solvotérmico convencional, onde a energia térmica é transferida da fonte de calor para o meio reacional por meio do recipiente da reação. Desta forma, na síntese de micro-ondas, o tamanho das partículas formadas é bem menor, pois a cristalização é rápida e ocorre nos pontos quentes que se formam devido ao aquecimento direto do solvente. A síntese mecanoquímica, também conhecida como síntese livre de solvente, utiliza força mecânica para promover reações químicas por meio de moagem de sólidos, para o qual são utilizados almofariz e pistilo ou ocorrem em processo automatizado usando moinho de bolas. Este método permite também a utilização de precursores metálicos de baixa solubilidade, como óxidos, hidróxidos e carbonatos. No entanto, este método gera produtos com considerável grau de impureza, sendo necessária via de regra a sua purificação (o que pode exigir um solvente). Ainda assim, trata-se de um método de síntese de MOFs ambientalmente compatível visto que não utiliza solvente (*Solvent-Free Grinding- SFG*) ou, em alguns casos, há a utilização de apenas alguns microlitros de solvente para aumentar a mobilidade dos reagentes (*Liquid-Assisted Grinding- LAG*).^{10,11}

Em um didático artigo recentemente publicado pelo grupo do professor Omar Yaghi, os autores organizam em três etapas principais, a prática dos pesquisadores da área de química reticular (que é a área da química que estuda as estruturas cristalinas porosas): a primeira é a síntese, a segunda etapa é a ativação do material e a terceira etapa é a análise dos produtos formados. A Figura 5 traz o fluxo de trabalho das atividades científicas mais comuns, incluindo os indicadores de qualidade (quadrados azul, laranja e verde) que devem ser cuidadosamente considerados na análise dos resultados.

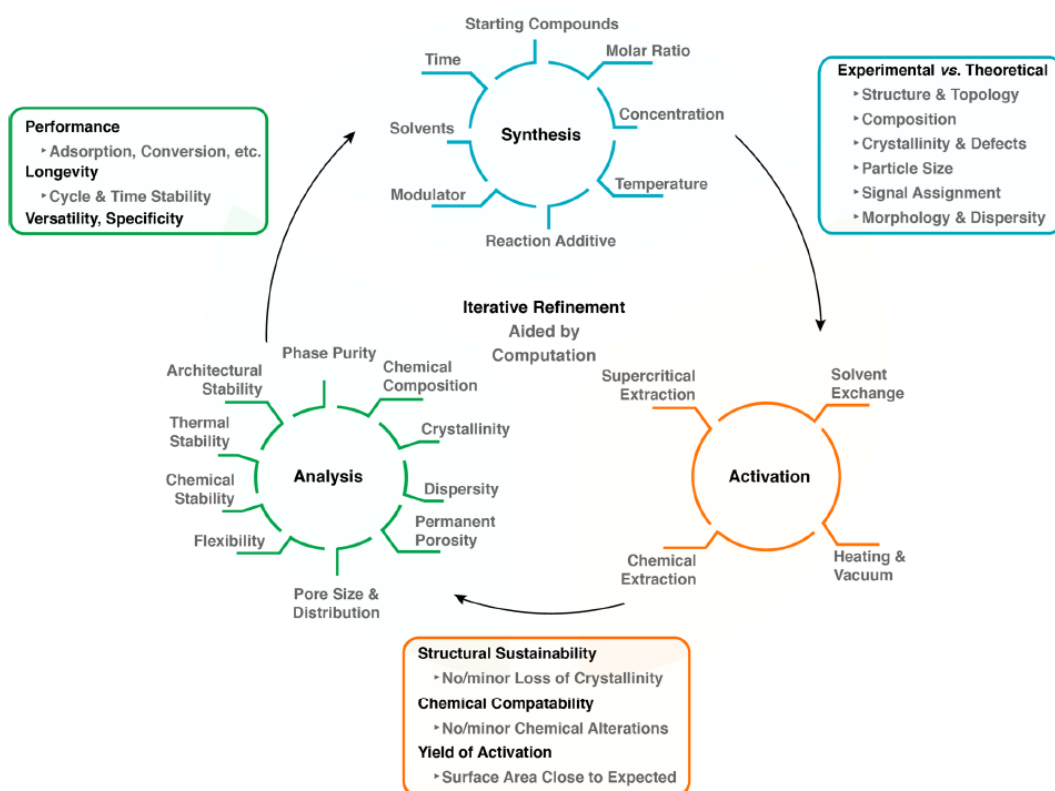


Figura 5- Ilustração do fluxo de trabalho das atividades mais comuns e parâmetros relacionados (círculos azul, laranja e verde), que os pesquisadores de química reticular seguem na síntese e caracterização de MOFs.¹²

Ainda no que diz respeito à síntese de MOFs, é necessário observar alguns parâmetros que influenciam significativamente no tipo de produto formado, como razão molar metal:ligante, concentração, natureza do precursor metálico, temperatura, solvente, pH e tempo de reação. Além disso, muitas vezes faz-se necessário o uso de moduladores de coordenação, que são pequenas moléculas que influenciam o processo de reticulação e podem também aumentar ou diminuir o tamanho do cristal¹²⁻¹³.

A título de ilustração, a influência de alguns desses parâmetros na síntese da rede conhecida como ZIF-8 será descrita a seguir. A ZIF-8 pertence a uma subclasse das MOFs conhecidas como ZIFs, *Zeolitic Imidazolate Frameworks*, e recebe este nome por apresentar ligantes imidazóis e topologias análogas às das zeólitas. A ZIF-8, por exemplo, possui topologia da sodalita (SOD), exibindo uma estrutura tridimensional formada por íons tetraédricos zinco (II) e o ligante 2-metilimidazol (Hmim), conforme ilustra a Figura 6. Esse material possui diâmetro de poro de 11,6 Å, alta estabilidade térmica (550°C em N₂), área específica elevada ($S_{\text{BET}} \sim 1630\text{-}1700 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) e alta resistência química principalmente em valores de pH > 5,5 e em solventes orgânicos.¹⁴

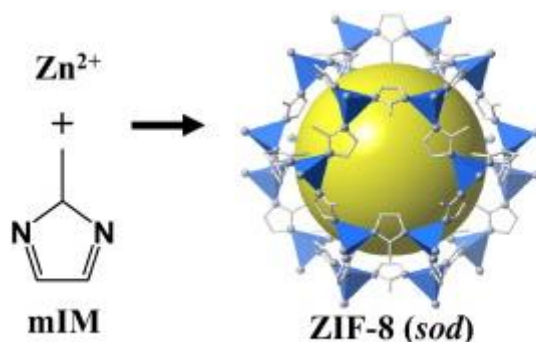


Figura 6- Blocos de construção e representação estrutural da ZIF-8: Zn (poliedros azuis), N (esferas cinzas), esfera amarela (volume de poro).¹⁴

Dentro desse contexto, Jian e colaboradores (2015) realizaram um estudo onde a síntese da ZIF-8 foi realizada à temperatura ambiente, o solvente usado foi água, mas diferentes razões molares ligante:metal (70, 35, 20, 10), fontes de zinco (acetato, sulfato, nitrato, cloreto, brometo e iodeto) e tempos reacionais foram utilizados. Os autores perceberam que a variação nos sais precursores de zinco e/ou na razão molar alteraram o tamanho e a morfologia das partículas, podendo gerar inclusive a formação de outras fases cristalinas como sub-produtos da reação. Foi observada, também, a influência do tempo de síntese para promover a cristalização completa da ZIF-8, processo este que envolve três reações principais, incluindo hidrólise, desprotonação e coordenação.¹⁵

Retornando para a segunda etapa do fluxo de trabalho apresentado na Figura 5, uma vez realizada a síntese do material, é necessário se ter indício de que a síntese foi realizada com sucesso, ou seja, que a fase obtida realmente é a fase requerida. Para isso, o pesquisador deve avaliar o resultado da síntese avaliando assim a estrutura e a topologia do material, a composição química, grau de cristalinidade, tamanho e morfologia de partícula, usando algumas técnicas de caracterização importantes como difração de raios-X, espectroscopia vibracional, microscopia eletrônica, entre outros métodos. Após a síntese do material, a porosidade permanente e a estabilidade arquitetônica do composto obtido são avaliadas por meio de um processo denominado ativação, que nada mais é do que a remoção das moléculas hóspedes (solvente, ligante em excesso, etc.) dos poros da MOF sem ocasionar o colapso da estrutura. Esse processo de ativação pode ser realizado de diferentes formas, incluindo aquecimento convencional, secagem a vácuo, extração química, extração de CO₂ supercrítico e troca de solvente. A ativação também é um processo que deve ser avaliado e a eficácia deste processo é comprovada por meio da obtenção de isotermas de adsorção/dessorção de nitrogênio ou argônio, que permite

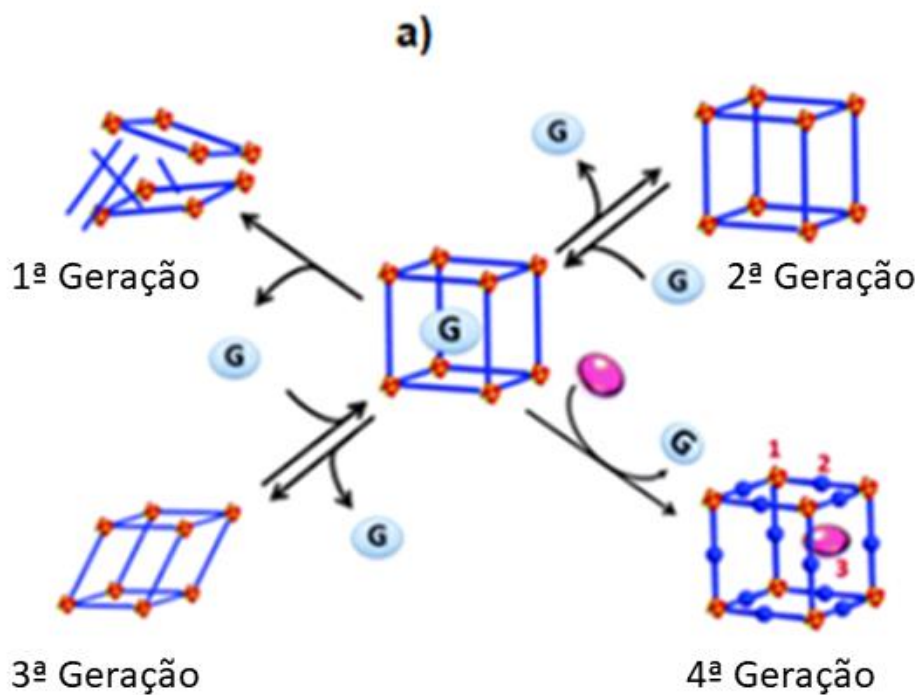
também a determinação da área específica do material a partir da comparação da isoterma obtida com o valor calculado a partir do modelo teórico. Após a ativação, é importante refazer a análise de cristalinidade (DRX) para comprovar que a ativação não alterou a cristalinidade do material. A terceira etapa do fluxo de trabalho descreve a identificação e caracterização das propriedades físico-químicas dos compostos. Nesta etapa, podemos analisar o desempenho, ou seja, a eficácia do composto obtido na execução de uma determinada tarefa, a sua longevidade, ou seja, o desempenho a longo prazo do composto e a versatilidade, ou seja, capacidade de realizar mais de uma função e descrever o quanto o composto é seletivo a um grupo de compostos químicos.¹²

2.1.2 DESIGN E ESTRUTURA DE MOFs

Como já mencionado, a química reticular é a área da química que estuda as estruturas cristalinas porosas e tem sido usada para analisar, a partir dos blocos de construção moleculares, os fatores responsáveis pela montagem das MOFs, o que contribui para o planejamento racional desta classe de materiais. Os íons de metais de transição ou íons lantanídeos, dependendo de sua natureza e estado de oxidação, adquirem diversas geometrias de coordenação que quando combinadas com diferentes ligantes multitópicos podem dar origem a uma gama enorme de possibilidades de interação. De fato, o número de sítios básicos, os modos de coordenação e a angularidade relativa desses sítios (podendo ser linear, em forma de T, de Y, etc.) presentes nos ligantes orgânicos são fatores decisivos para a construção de MOFs de diferentes estruturas e topologias.¹⁶

Conforme ilustrado na Figura 7a, as MOFs podem ser classificadas como de primeira, segunda, terceira ou quarta geração e esta classificação leva em conta o efeito que a retirada de moléculas- ou íons-hóspedes (G) do interior dos poros causa na estrutura do material. As MOFs de primeira geração perdem a sua estabilidade estrutural com a remoção da molécula *guest*, enquanto as de segunda e terceira gerações mantêm sua integridade estrutural após a entrada ou saída de diferentes moléculas de seus poros. A única diferença entre elas é que nos materiais de terceira geração, a entrada da molécula-hóspede causa uma alteração na distância ou ângulo de ligação (MOFs flexíveis ou dinâmicas) sem, no entanto alterar a sua topologia (ver também Figura 7b). Já as MOFs de quarta geração permitem usar a molécula *guest* para introduzir grupos funcionais nas paredes do poro de modo a modificar quimicamente as propriedades do material¹⁹. Na figura 7b, ênfase deve ser dada à algumas ilustrações acerca de MOFs dinâmicas (MOFs

de terceira geração), cuja flexibilidade estrutural, fazendo com que a estrutura se deforme reversivelmente, pode ser induzida ou pela adsorção de moléculas-hóspedes ou também por efeito de um estímulo físico externo, como luz, temperatura, campo magnético, etc.¹⁷



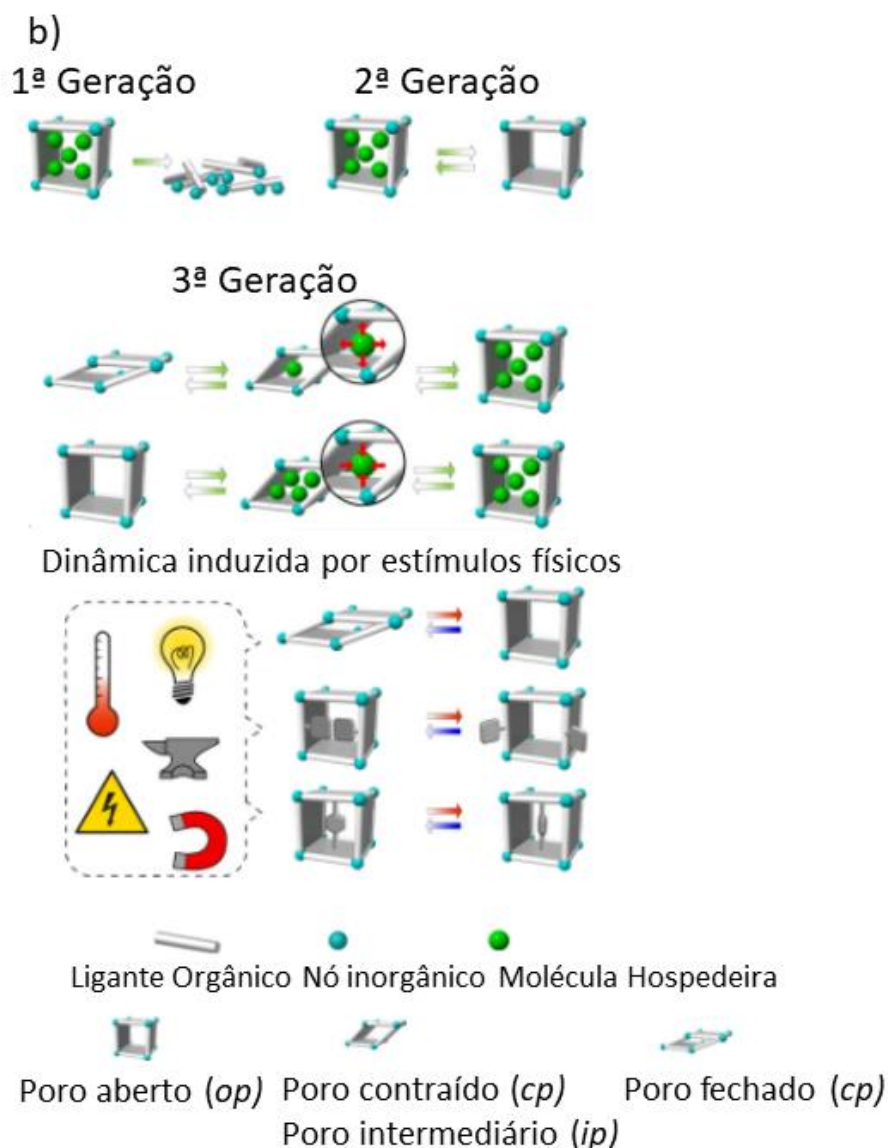


Figura 7- (a) Representações estruturais do efeito da retirada de moléculas ou íons-hóspedes (G) do interior das MOFs de diferentes gerações. Aresta azul= ligante; poliedro vermelho= SBU metálico; esfera azul= modificação pós-sintética; elipse rosa= espécie de interesse. b) três gerações de polímeros de coordenação porosos e suas mudanças estruturais após adição ou remoção de moléculas hóspedes (topo), bem como diferentes propriedades dinâmicas de cristais porosos deformáveis após a aplicação de estímulos físicos.^{17,18}.

As MOFs de primeira geração foram relatadas no trabalho pioneiro de Yaghi e O’Keeffe e apresentaram porosidade, mas não permanente. Estas estruturas possuem apenas um íon metálico como vértice da rede e estes não são robustos o suficiente para manter a rigidez estrutural do material. Em outras palavras, quando as moléculas de solventes oclusas nos poros são removidas (ou seja, existe uma dependência entre o

hospedeiro e o convidado), a estrutura deste material se colapsa, sendo impossível utilizá-lo novamente.

A Figura 8 ilustra a montagem de uma MOF construída pela interação entre íons metálicos de geometria tetraédrica e o ligante linear 4,4'-bipiridina, resultando na formação de uma MOF de topologia adamantóide. Dependendo da geometria do metal e da direcionalidade do ligante, é possível também a construção de modelos de MOFs que apresentam outras topologias como grade quadrada, escada, bicamada, entre outras.^{18,19-20.}

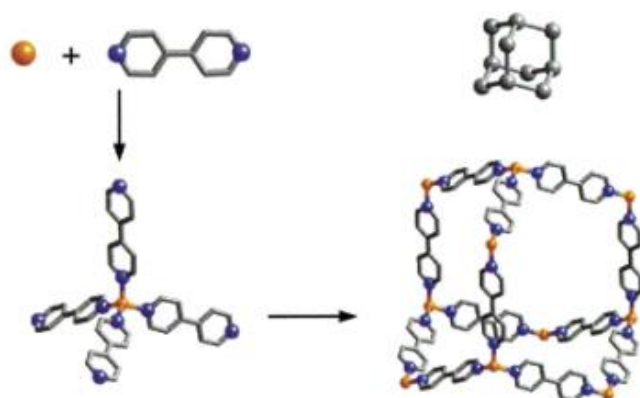


Figura 8- Montagem de MOFs pela interação entre íons metálicos tetraédricos e espaçadores orgânicos resultando em estruturas metal-bipiridina flexíveis com topologia adamantóide. Todos os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. Metal: Laranja; Carbono: cinza; Nitrogênio: azul.²¹

As MOFs de segunda geração foram propostas no início da década de 2000 por Yaghi e colaboradores e estes materiais ao invés de um único íon metálico no vértice da rede, possuem clusters de íons metálicos contendo espaçadores multidentados, conhecidos como *secondary building units (SBUs)*. Desta forma, essas MOFs possuem alta estabilidade estrutural devido a estes blocos de construção que possuem os íons metálicos presos em suas posições pelos ligantes. As SBUs servem então como grandes vértices que podem ser unidos por espaçadores orgânicos rígidos formando redes estendidas.

A Figura 9 apresenta três modos distintos de representação de três diferentes blocos de construção (SBUs), onde os pontos de extensão correspondem aos átomos de carbono (em preto) em MOFs baseadas em carboxilatos. Para a formação de uma rede estendida, as unidades de construção secundárias (SBUs) precisam ser posicionadas corretamente na estrutura do material, garantindo assim a tridimensionalidade, e neste momento a geometria do ligante orgânico passa ter maior relevância.^{18,19-21.}

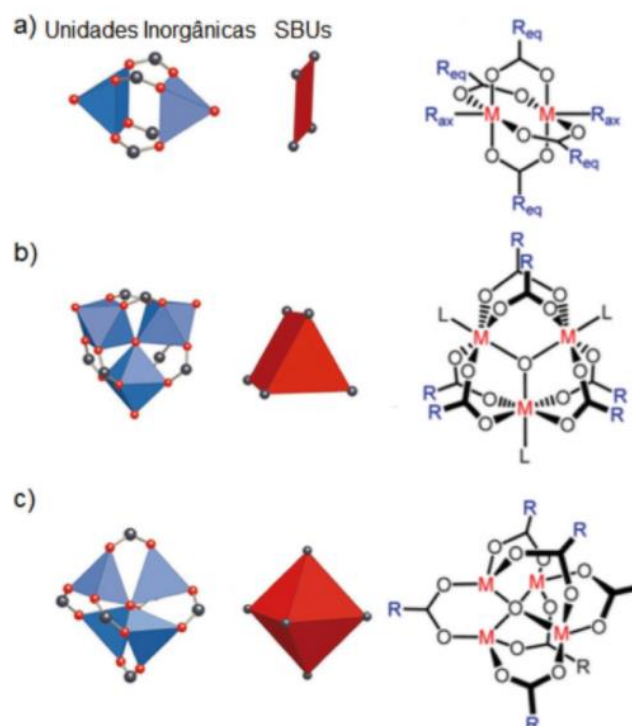


Figura 9- Representação de três diferentes unidades de construção secundárias (SBUs, Secondary Building Units) de MOFs baseadas em carboxilatos. À esquerda: O, vermelho, C, preto; poliedros metal-oxigênio em azul; polígono ou poliedro definidos pelos átomos de carbono do carboxilato (SBUs) em vermelho. À direita: representação química. (a) SBU dinuclear quadrada (paddle-wheel) do tipo $[M_2(O_2CR)_4L_2]$ (M = metal de transição, L = ligante axial) com quatro grupos carboxilatos em ponte, (b) SBU trimetálica μ_3 -oxo do tipo $[M_3O(O_2CR)_6L_3]$ com seis carboxilatos em ponte, (c) SBU tetrametálica μ_4 -oxo $[M_4O(O_2CR)_6]$, protótipo de um octaedro molecular.²²

Blocos de construção maiores e de alta simetria chamados *Metal-Organic Polyhedra (MOPs)* também podem ser utilizados para a construção de MOFs. Essas unidades de construção têm sido chamadas por alguns autores de *Supramolecular Buildings Blocks (SBBs)*. A intenção de adotá-los está ligada à possibilidade de um controle maior sobre a topologia, assim como a obtenção de um novo nível de escala para o sólido resultante. A Figura 10 ilustra algumas SBBs utilizadas na construção desse tipo de material (a) e a síntese da MOF-500 (b) mostrando quatro níveis diferentes de complexidade cristalina (definidos por elementos estruturais de tamanho crescente, com composições distintas, estruturas e poros também distintos)^{18,19-21}.

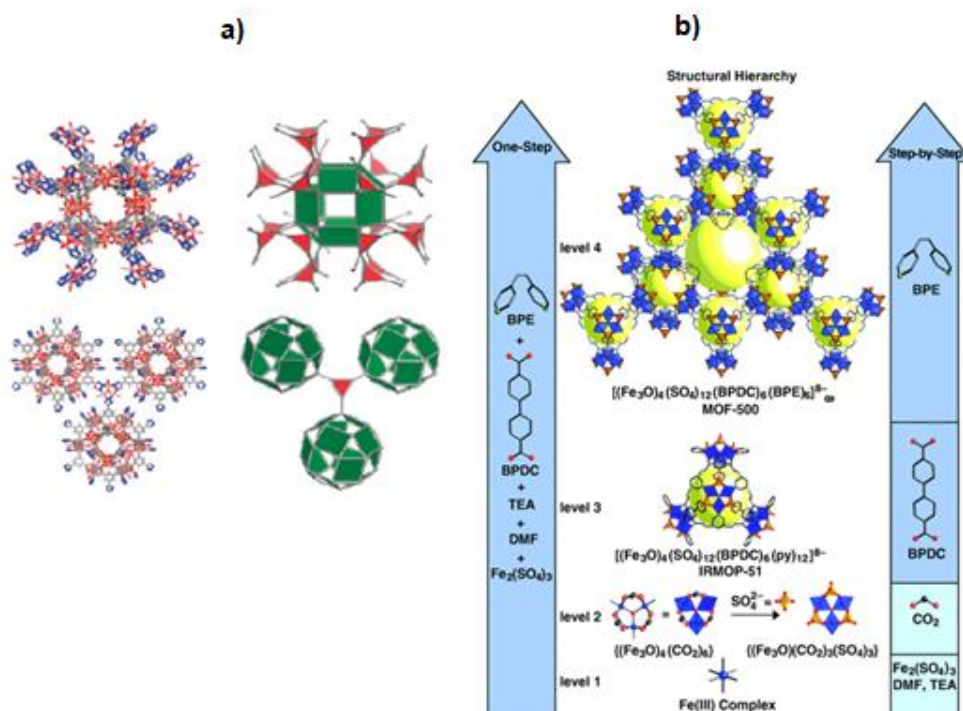


Figura 10- Algumas SBBs utilizadas na construção de MOFs de alta complexidade estrutural. a) acima, nanobola metalorgânica com 24 trimeros tetrazólicos de Cu^{2+} (triângulos vermelhos no esquema), embaixo, um único trímico conectado a três nanobolas (SBBs). b) representação conceitual hierárquica da estrutura da MOF-500 que é construída a partir de quatro níveis distintos de hierarquia estrutural. A progressão de um nível para os próximos ocorre com a adição de um espaçador.^{23,19}

Como mencionado anteriormente, as MOFs de quarta geração são materiais que podem sofrer modificações pós-sintéticas sem que sua topologia seja alterada. As funcionalizações visam à introdução de grupos funcionais (moléculas ou íons), que passam a fazer parte da estrutura do material visando preferencialmente o reconhecimento molecular de sítios específicos. As modificações pós-sintéticas (PSM) de MOFs tornou-se uma estratégia alternativa para ampliar o escopo do grupo funcional e possuem várias formas de serem feitas, sendo duas as vias principais: (i) PSM covalente, onde os ligantes orgânicos da MOF são modificados com um reagente resultando em um novo grupo funcional que pode alterar características incluindo hidrofobicidade, hidrofiliabilidade, comportamento catalítico, entre outros; (ii) PSM coordenada, onde as moléculas orgânicas contendo grupos de ligação aos centros metálicos são introduzidas nas unidades de construção secundárias (SBU) da MOF.

A Figura 11 ilustra as principais estratégias de PSM para funcionalizar MOFs.²⁴⁻

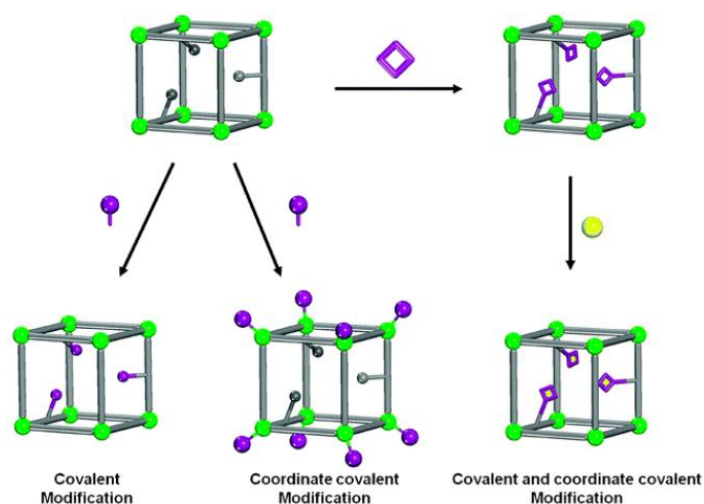


Figura 11- Representações de distintas formas de pós-funcionalização de MOFs (PSM). Covalente à esquerda, coordenada (meio) e uma combinação de estratégias à direita.²⁵

2.1.3 PROPRIEDADES E APLICAÇÕES DAS MOFs

Devido às infinitas possibilidades de composições pela possibilidade de escolha criteriosa do metal e dos ligantes orgânicos, que acabam ajustando o tamanho, o formato e a funcionalidade química das cavidades e das superfícies internas, é de se esperar que essa classe de materiais possa apresentar importantes aplicações e contribuir para a resolução de urgentes problemas da sociedade atual. Além disso, as MOFs apresentam ainda outras propriedades únicas como ultra-alta porosidade (cerca de 90% do volume livre) e área específica (até $\sim 8000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$), poros uniformes e ajustáveis, sítios ativos totalmente expostos, morfologias ajustáveis, estabilidade térmica e baixa densidade, podendo então ser aplicadas em diversas áreas. Por exemplo, ao modular o tamanho dos poros e sua afinidade química, as MOFs podem ser utilizadas como peneiras moleculares altamente seletivas para separação de gases, como descrito em diversos estudos envolvendo diferentes matrizes (MOF-5, HKUST-1, MIL-100, MIL-101, MOF-177, CPO-27, MOF-74, entre outras).²⁶⁻²⁷ A escolha de ligantes orgânicos funcionalizados, ou de íons metálicos específicos pode também tornar uma MOF cataliticamente ativa ou até mesmo encapsular catalisadores moleculares dentro de seus poros. Nesse contexto, as MOFs mais estudadas para aplicação em catálise são a MOF-74, ZIF-8, CPO-27, UiO-66, HKUST-1, MIL-53 e MIL-101, algumas das quais por serem química- e termicamente resistentes, como demonstrado em diversos estudos.^{19,36-40} Propriedades adicionais àquelas já exibidas pelas MOFs podem ser incorporadas a essa classe de

materiais, como por exemplo, a emissão de luz. Isso pode ser feito de diversas formas, as principais delas consistindo na emissão do metal (íon lantanídeo, por exemplo), do ligante ou de alguma espécie emissora ocluída nos poros da matriz. Sendo assim, as MOFs luminescentes obtidas podem apresentar diferentes aplicações como em dispositivos emissores de luz, sensores luminescentes, termômetros ópticos, bioimageamento, entre outros.^{36,41-48} Além disso, outros materiais baseados em MOFs também têm sido reportados, como aqueles formados via biomimetização, usando biomoléculas como ligantes⁴⁹⁻⁵¹, MOFs condutoras baseadas em ligantes condutores, entre outros.

2.1.4 MOFs como sistemas de liberação de fármaco

Uma das principais aplicações das MOFs tem sido em *drug delivery* e por essa razão, algumas considerações sobre o tema serão feitas nessa parte do texto.

O termo *remédio*, utilizado popularmente, deve ser substituído pelo termo *medicamento*. Segundo uma portaria ministerial (nº 3.916, 30/11/1998) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *medicamento* é definido como “produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”, enquanto que *fármaco* é definido como “substância química que atua como princípio ativo do medicamento”.²⁸ Portanto, os fármacos são administrados juntamente com adjuvantes farmacêuticos ou excipientes que são substâncias inativas que possuem funções como solubilizar, suspender e conservar o fármaco, e essa formulação é denominada de medicamento.

Um fármaco pode estar contido em formulações mais complexas, que são elaboradas para modificar a taxa de liberação ou o local onde a substância ativa será liberada, como é o caso das *formas farmacêuticas de liberação modificada*.²⁸

Segundo documento de 2011, com relação às possibilidades de liberação, a ANVISA define:²⁸

(i) Liberação imediata: tipo de liberação de formas farmacêuticas que não são modificadas intencionalmente por um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação.

(ii) Liberação modificada: o termo é usado para descrever as formas farmacêuticas para as quais as características de liberação do fármaco *versus* tempo e/ou condições no local de dissolução são selecionadas para obter objetivos terapêuticos ou de

conveniência para o paciente, e não oferecidos pelas formas tradicionais de liberação imediata ou convencional.

A ANVISA difere também as formas de liberação modificada, em liberação *prolongada* e *retardada*, de acordo com a Farmacopeia Americana, definindo *liberação prolongada* como sendo um tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação que permite pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação imediata. Por outro lado, a *liberação retardada* é definida como um tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação que apresenta uma liberação retardada do princípio ativo, como por exemplo, as preparações gastrorresistentes que são destinadas a resistir ao fluído gástrico e liberar o princípio ativo no fluido intestinal.²⁸

Dentro deste contexto, um sistema de *drug delivery* consiste na administração controlada de fármacos em sítios específicos, cujo objetivo é combinar as concentrações plasmáticas do fármaco em níveis ideais de tratabilidade e, em alguns casos, melhorar sua estabilidade. Sendo assim, a liberação controlada oferece uma valiosa alternativa frente aos métodos tradicionais de administração de fármacos. Além disso, busca-se controlar a capacidade e o tempo de liberação do fármaco em áreas específicas do organismo para que os benefícios destes sejam maximizados e os efeitos colaterais minimizados, visando reduzir a frequência de administração do fármaco e favorecer o conforto do paciente.²⁹

Dentro dessa perspectiva, destaca-se o uso como sistemas de liberação de fármacos de uma classe especial de MOFs denominada BioMOFs (*Biocompatible MOFs*) envolvendo o uso de metais biocompatíveis tais como cobre, zinco, magnésio, ferro e bioligantes como aminoácidos, peptídeos, açúcares, vitamina B₃, DNA, nucleotídeos, etc.³⁰ Desta forma, por apresentarem constituintes de baixa toxicidade, os BioMOFs vêm sendo utilizados para esta aplicação.

Em geral, como pode ser visto na Figura 12, os métodos de carregamento de fármacos em MOFs se enquadram em três estratégias diferentes. A primeira, e mais comumente usada, ocorre quando o fármaco é adsorvido na estrutura porosa da MOF, e neste caso, fatores como pH, temperatura e concentrações exógenas de íons podem influenciar na cinética de liberação do fármaco. Como exemplo, destaca-se o estudo da liberação do fármaco 5-fluoracil a partir da MOF UiO-66-NH₂ que é controlada pelo pH e pela concentração de íons Ca²⁺ em células tumorais ósseas.³¹ A segunda estratégia,

envolve o uso do próprio fármaco³⁰ como ligante construtor da MOF; dentro desta perspectiva, podemos destacar a bioMIL-5 que é formada pela interação de íons Zn^{2+} e o ácido azelaico que possui propriedades antibacterianas³². Na terceira alternativa, que pressupõe a estratégia pós-sintética, o fármaco está localizado na superfície, coordenado em sítios metálicos insaturados.



Figura 12- MOFs em sistema de liberação. Fonte: Wang e colaboradores.³³

A área de pesquisa voltada para aplicação de MOFs em liberação de fármacos (*drug delivery*) é extremamente ampla, pois envolve diversas etapas como a preparação, purificação e caracterização do material poroso até estudos de interação do fármaco nessas cavidades, controle da cinética da liberação, ensaios de citotoxicidade e, finalmente, o *design* da formulação a ser ministrada.³⁴ Antes de sintetizar uma MOF para uma aplicação biológica, é necessário considerar a toxicidade de todos os reagentes e aditivos utilizados durante todo o procedimento. Desta maneira, a biocompatibilidade de cada composto passa a ser um pré-requisito para o desenvolvimento de MOFs com esta finalidade.

Um fármaco potencial para criação de uma MOF inédita é o fluconazol, um triazol de primeira geração, um agente antifúngico de amplo espectro utilizado não apenas nas micoses sistêmicas graves do peritônio, pulmões, trato urinário e na meningite criptocócica, mas também na candidíase superficial, cutânea e mucosa (bucal, orofaríngea, esofágica e vaginal).

2.2 Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs)

Alguns materiais inorgânicos vêm ganhando destaque nas pesquisas de desenvolvimento de materiais para utilização como carreadores de fármaco por apresentarem, geralmente, boa biodisponibilidade, baixa toxicidade, alta biocompatibilidade, alta capacidade de inserção de espécies iônicas, possibilidade de funcionalização da superfície, aumento da estabilidade das espécies inseridas e promoção de uma liberação modificada.

Neste contexto, uma classe de materiais que apresenta, além de poros flexíveis, estruturas organizadas e bidimensionais, capazes de incorporar espécies negativas (região interlamelar), são os hidróxidos duplos lamelares (HDLs), conhecidos também como argilas aniônicas ou compostos do tipo hidrotalcita.^{35,36} Estes materiais, naturais/sintéticos bidimensionais (2D), foram relatados pela primeira vez em 1842 por meio da descoberta de depósitos de um mineral branco na Noruega pelo professor K.J A. Theodor Sheerer. Eles foram então nomeados de Hidrotalcita, no mesmo ano, por Carl Christian Hochstetter, nome este que faz alusão ao seu alto teor de água (*Hydro*) e à semelhança com o talco.³⁷ Após alguns anos, este mineral foi reconhecido devido a sua semelhança com o mineral Brucita.^{38,39}

Os HDLs apresentam fórmula geral $[M_{(1-x)}^{2+}M_x^{3+}(OH)_2][[A^{n-}]_{x/n} \cdot yH_2O]$. As camadas metálicas dos HDLs possuem fórmula química geral $[M_{(1-x)}^{2+}M_x^{3+}(OH)_2]^{x+}$ e são formadas por metais di- e trivalentes, sendo $M^{2+} = Zn, Mg, Ni, Fe$ e $M^{3+} = Al, Fe, Mn, Ni$ os metais mais reportados na literatura.^{40,36} A alternância entre camadas metálicas e diversos ânions (A^{n-}), como por exemplo $NO_3^-, CO_3^{2-}, OH^-, Cl^-, SO_4^{2-}$, formam os hidróxidos duplos lamelares^{35,40}. A representação esquemática da estrutura de um HDL é apresentada na Figura 13. A estrutura dos HDLs foi realmente compreendida na década de 1960. Até então acreditava-se que estes materiais eram constituídos por uma camada de hidróxidos de apenas um tipo de cátion, intercalados com uma camada de hidróxidos de outro cátion com valência diferente. Tal compreensão se deu após determinação, por meio de difração raios-X de monocristal, das estruturas piroaurita e sjogrenita, onde se pôde perceber que haviam dois cátions diferentes (Mg e Fe) em uma mesma lamela.^{41,42}

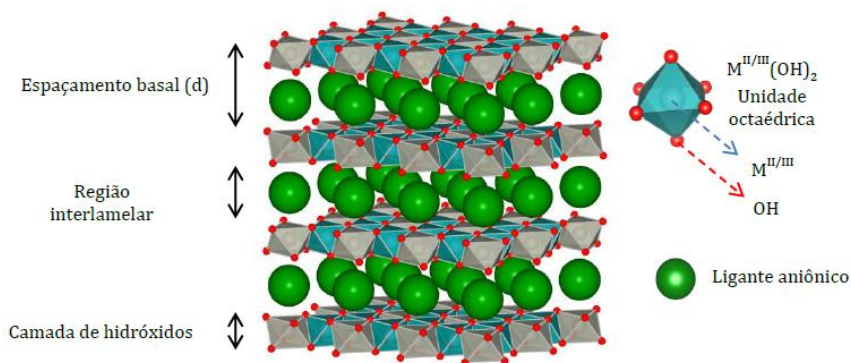


Figura 13- Representação esquemática de um HDL. Fonte: Moraes e colaboradores.⁴³

Como podemos verificar na Figura 13, a região lamelar possui carga positiva, que pode ser neutralizada com a incorporação de espécies negativas, juntamente com água na região interlamelar. Esta eletroneutralidade acarreta em um empilhamento pouco ordenado das camadas do hidróxido duplo, onde as lamelas são mantidas juntas por ligações de hidrogênio e atrações eletrostáticas entre as lamelas carregadas positivamente e os ânions presente na região interlamelar.³⁵

Segundo Cunha (2010):

As propriedades dos HDLs permitem empregá-los como trocadores de ânions, catalisadores, precursores ou suporte para catalisadores, adsorventes, na síntese de materiais cerâmicos avançados, na preparação de eletrodos modificados e também em aplicações medicinais.³⁵

Na literatura, pode-se verificar um grande número de artigos científicos que trazem a intercalação de produtos biologicamente ativos em HDLs, buscando-se um aumento da estabilidade do fármaco, desenvolvimento de sistemas de liberação modificada e sistema alvo-específico e por fim, sensores com alta sensibilidade e seletividade visando aplicação na área de diagnóstico.

Alguns estudos também exploram o uso de HDLs como material para transplante ósseo (tíbia), como revestimento de próteses de orelhas, como células regenerativas, como implantes intramuscular, entre outros⁴⁴

À título de ilustração, Cunha *et al.* (2016) realizaram um estudo para avaliar a biocompatibilidade dos HDLs através do método de implante de comprimidos de HDL na região intramuscular de ratos. Os resultados mostraram que esses materiais lamelares não causam inflamações e promoveram a integração e reparo tecidual com modulação do

tipo de colágeno formado na matriz extracelular. Nenhum fármaco ou espécie bioativa foi intercalado entre as camadas dos HDLs. Os resultados histológicos gerais mostraram que o HDL, independentemente da composição dos metais, desencadeia um bom reparo dos tecidos com biocompatibilidade. A biocompatibilidade, a não toxicidade e a característica não imunogênica dos HDLs verificadas neste estudo permitem conjecturar seu uso como matrizes para entrega de fármacos associadas ou não a dispositivos implantáveis.⁴⁴

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar uma estrutura do tipo ZIF, formada a partir da interação entre íons zinco e o ligante 2-metilimidazol, denominada **ZIF-8**, contendo fluconazol dentro da estrutura do material e/ou como blocos de construção da MOF.

Construir estruturas do tipo *core-shell* baseadas em uma MOF e hidróxidos duplos lamelares, objetivando a preparação de nanocompósitos multifuncionais para liberação de espécies de interesse terapêutico.

3.2 Objetivos Específicos:

- Sintetizar e realizar a caracterização espectroscópica, estrutural, morfológica e térmica de MOFs;
- Investigar a influência do uso de diferentes rotas sintéticas (co-precipitação, hidrotérmica, mecanoquímica) e parâmetros reacionais (pH, solvente, concentração de reagentes) no tamanho e morfologia das partículas;
- Estudar a possibilidade de incorporação de antimicóticos, como o fluconazol, na estrutura da **ZIF-8**;
- Investigar a possibilidade de obtenção de MOFs inéditas de Zn (II) utilizando esse fármaco como ligante;
- Usar diversos protocolos e condições de síntese para a formação de estruturas *core-shell* constituídas por diferentes MOFs e hidróxidos duplos lamelares.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Os principais reagentes e solventes utilizados neste trabalho, por apresentar elevada pureza, foram utilizados sem nenhum tratamento ou purificação prévia e estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados no desenvolvimento da pesquisa.

Reagente/Solvente	Procedência
N,N-Dimetilformamida (DMF) (C_3H_7NO)	Neon
Álcool metílico (CH_3OH)	Neon
Ácido Nítrico (HNO_3)	Synth
Água Destilada (H_2O)	-
Ácido Acético (CH_3COOH)	Synth
Trietilamina ($C_6H_{15}N$)	Synth
Ácido 4-4'-Bifenildicarboxílico (BPDC) ($C_{14}H_{10}O_4$)	Aldrich
Ácido Tereftálico ($C_8H_6O_4$)	Aldrich
Ácido Trimésico ($C_9H_6O_6$)	Aldrich
Adenina ($C_5H_5N_5$)	Aldrich
Acetato de zinco ($ZnC_4H_6O_4$)	Vetec
2-Metilimidazol ($C_4H_6N_2$)	Aldrich
Nitrato de Zinco Hexahidratado ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6 H_2O$)	Aldrich
Hidróxido de sódio (NaOH)	Aldrich
Cloreto de Alumínio hexahidratado ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$)	Riedel- de Haen
Cloreto de Zinco ($ZnCl_2$)	Neon
Cloreto de Zircônio ($ZrCl_4$)	Aldrich
Cloreto de Ferro Hexahidratado ($FeCl_3 \cdot 6 H_2O$)	Aldrich
Nitrato de Cobalto Hexahidratado ($Co(NO_3)_2 \cdot 6 H_2O$)	Inlab
Nitrato de Alumínio Nonahidratado ($Al(NO_3)_3 \cdot 9 H_2O$)	Riedel- de Haen
Ureia (CH_4N_2O)	Synth
Fluoreto de Amônio (NH_4F)	Merck
Carboximetilcelulose	-
Fluconazol ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$)	A Terapêutica

Fonte: Autor

4.2 Métodos

4.2.1 SÍNTESE DAS MOFs

ZIF-8

A síntese foi realizada como descrito por Pan e colaboradores.⁴⁵ Em um béquer (A), adicionaram-se 0,053 mmol de acetato de zinco dihidratado e 5 mL de água destilada. Em um outro béquer (B), foram adicionados 20 mmol de 2-metilimidazol e 15 mL de água destilada. A solução contida no béquer A foi gotejada sobre o conteúdo do béquer B. Para manter a mistura reacional em agitação constante, utilizou-se um agitador mecânico com barra magnética. Um precipitado branco foi obtido, filtrado e lavado três vezes com água e seco sob pressão reduzida. Outras rotas sintéticas foram realizadas, como por exemplo, mecanoquímica (reator de bolas, sem solvente); Outros precursores metálicos também foram utilizados como nitrato de zinco e brometo de zinco, assim como diferentes solventes como água, metanol e DMF¹⁵.

Bio-MOF-1

A síntese foi realizada como descrito por An e Colaboradores.⁴⁶ Em um vial de vidro adicionaram-se adenina (0,12 mmol), BPDC (0,25 mmol), Acetato de Zinco (0,37 mmol), 13,5 mL de DMF seco, 1 mL de água e 64,19 µL de HNO₃ concentrado. Em seguida a mistura reacional foi mantida sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética, seguido de aquecimento até que a mistura reacional apresentasse a coloração incolor. Transcorrido a etapa anteriormente citada, o vial foi colocado na estufa para tratamento solvotermal a 130°C por 24 horas. Ao término da reação, o vial foi retirado da estufa e deixado resfriar sob temperatura ambiente. Um precipitado amarelado foi depositado no fundo do vial onde realizou-se a lavagem do material com DMF e o mesmo permaneceu em suspensão de DMF.

UiO-66

A síntese foi realizada como descrito por Choi e colaboradores.⁴⁷ Em um béquer (A), adicionaram-se H₂BDC (0,3 mmol), 30 µL de trietilamina e 5 mL de DMF. A mistura reacional contida no béquer A permaneceu em agitação por 5 minutos por meio de agitador mecânico com barra magnética. Em um béquer (B), adicionaram-se ZrCl₄ (0,21 mmol), 1,38 mL de ácido acético e 5 mL de DMF. A mistura reacional do béquer B

permaneceu em agitação por 5 minutos por meio de agitador mecânico com barra magnética. A mistura reacional de ambos os béqueres foi transferida para um vial que foi colocado na estufa para tratamento solvotermal a 85°C por 24 horas. O sólido branco obtido foi coletado por centrifugação a 17000 rpm por 5 minutos, lavado três vezes com DMF e seco sob pressão reduzida por 2 dias, seguido de estufa à vácuo a 165°C por 48 horas.

MIL-100 (Fe)

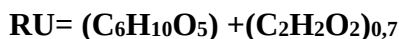
A síntese foi realizada como descrito por Márquez e colaboradores⁴⁸. Em um béquer adicionaram-se cloreto de ferro hexahidratado (8,98 mmol), ácido trimésico (4 mmol) e 30 mL de água destilada. A mistura reacional permaneceu sob agitador por meio de agitador mecânico com barra magnética por 10 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um reator/tubo de micro-ondas e levado ao equipamento sob as seguintes condições: 6 min, 130°C, 299W de potência. Após arrefecimento da mistura reacional, um pó vermelho tijolo foi coletado por meio de centrifugação 10500 rpm por 25 minutos, redisperso em 20 mL de água, em seguida centrifugado novamente sob as mesmas condições citadas anteriormente. Em seguida foram feitos 4 ciclos de lavagem com etanol absoluto. Por fim, o material foi seco com fluxo de N₂.

MOF inédita constituída pelo metal Zn (II) e pelo ligante Fluconazol

A síntese foi realizada como descrito por Pan e colaboradores, com algumas modificações.⁴⁵ Em um béquer (A) adicionaram-se nitrato de zinco (1,87 mmol) e metanol (7,2 mL). Em um béquer (B) adicionaram-se fluconazol (1,87 mmol) e metanol (7,2 mL). A mistura reacional de ambos os béqueres permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética até completa dissolução dos sais nos respectivos solventes. Em seguida, a solução contida no béquer A foi gotejada no béquer B sob agitação constante. Um precipitado branco foi obtido e coletado por meio de centrifugação a 1000 rpm por 10 minutos. Em seguida realizaram-se três lavagens com metanol e o sólido foi então seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida.

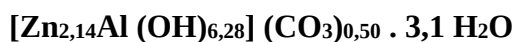
4.2.2 SÍNTESE DOS HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES

HDL Zn₂Al-CMC



A síntese foi realizada no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, USP, campus São Paulo pelo grupo de pesquisa da prof.^a Dr^a Vera Regina Leopoldo Constantino, segundo procedimento reportado por Magri *et al*⁴⁹. A intercalação do polímero CMC em LDH foi realizada pelo método de co-precipitação. Carboximetilcelulose (20g) foi solubilizada em água (850 mL) e o valor do pH foi ajustado para 7,5 por meio da adição de solução de NaOH (0,5 mol.L⁻¹). Em seguida, uma solução aquosa (520 mL) contendo ZnCl₂ (41,20 mmol) e AlCl₃ . 6H₂O (21,41 mmol) foram adicionados gota a gota à solução de CMC sob uma atmosfera de nitrogênio, sob agitação vigorosa e à temperatura ambiente. O valor do pH foi mantido constante pela adição da solução de NaOH (0,5 mol.L⁻¹). Transcorrida as etapas mencionadas acima, a suspensão contendo o material Zn₂Al-CMC, foi dialisada por 3 dias, trocando a água a cada 12 horas. O sólido branco obtido foi então liofilizado.⁴⁹ Para a amostra HDL-CMC, a razão Zn²⁺/Al³⁺ encontrada por meio da análise elementar foi de 1,84, como demonstrado na fórmula do material ([Zn_{1,84}Al(OH)_{5,68}] [(RU)_{1,76}+0,23Na]. 2,88 H₂O); RU denota uma unidade média de repetição de cadeia polimérica que apresenta uma carga negativa e que possui massa molar média de 288,3 g.mol⁻¹.⁵⁰ O material será abreviado como HDL Zn₂Al-CMC.

HDL Zn₂Al-CO₃



A síntese foi realizada no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, USP, campus São Paulo pelo grupo de pesquisa da prof.^a Dr^a Vera Regina Leopoldo Constantino. A síntese do hidróxido duplo lamelar constituído de zinco e alumínio e intercalado com o ânion carbonato foi realizada pelo método de co-precipitação. Uma solução (250 mL) contendo Zn(NO₃)₂. 6H₂O (16,67 mmol) e AlCl₃. 6H₂O (8,33 mmol) foram adicionados gota a gota e sob agitação e à temperatura ambiente. O valor do pH foi mantido constante em 9 pela adição de Na₂CO₃ (0,2 mol. L⁻¹). Após o término da adição das soluções de cátions metálicos, a suspensão foi mantida sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 2 horas. O precipitado branco foi

centrifugado, lavado cinco vezes com água ionizada, uma vez com etanol e seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida.⁵¹ Para a amostra HDL-CO₃, a razão Zn²⁺/Al³⁺ encontrada por meio da análise elementar foi de 2,14, como demonstrado na fórmula do material [Zn_{2,14}Al(OH)_{6,28}](CO₃)_{0,50} · 3,1H₂O. O material será abreviado como HDL Zn₂Al-CO₃.

HDL Zn₂Al-CO₃

Método hidrólise da ureia

A síntese foi realizada como descrito por Dou e colaboradores.⁵² Em um copo de teflon adicionaram-se água (14 mL), Zn(NO₃)₂ · 6H₂O (4,78 mmol), Al (NO₃)₃ · 9H₂O (2,41 mmol), ureia (10 mmol) e NH₄F (4,06 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 20 minutos. Em seguida, o copo de teflon foi colocado em um reator e levado à estufa para tratamento solvotermal a 80°C por 10 horas. O aquecimento da estufa foi feito por meio de rampa, ou seja, foram necessárias duas horas para a temperatura chegar a 80°C onde permaneceu por 10 horas. O arrefecimento foi realizado em 2 horas também. Após o arrefecimento, o reator permaneceu dentro da estufa por mais 10 horas. O sólido obtido foi coletado por centrifugação e lavado três vezes com água, posteriormente foi seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida. O material será abreviado como HDL Zn₂Al-CO₃/ureia.

HDL Zn₂Al-Cl

Método “Flash”

Em um balão volumétrico de 10 mL adicionaram-se cloreto de zinco (1 mmol), cloreto de alumínio (0,56 mmol) e água destilada (10 mL). Em um segundo balão volumétrico de 50 mL, adicionaram-se hidróxido de sódio (6 mmol) e água destilada (40 mL). A solução de hidróxido de sódio foi colocada em meio inerte (borbulhamento de N₂) por 30 minutos após ser adicionada em um balão de duas bocas acoplado em um balão de adição contendo a solução de cátions. Transcorrido os 30 minutos de borbulhamento de gás nitrogênio na solução alcalina, a solução de cátions foi gotejada na solução de NaOH sob agitação constante. A solução resultante foi então mantida sob agitação e borbulhamento de gás nitrogênio por 10 minutos. O sólido branco precipitado foi coletado por centrifugação a 17000 rpm por 5 minutos seguido de sucessivas lavagens até que todo o íon cloreto fosse eliminado; para confirmação da remoção, foi realizado teste com

AgNO₃. O sólido foi seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida. O material será abreviado como HDL Zn₂Al-Cl.

4.2.3 SÍNTESE DOS COMPÓSITOS

Fluconazol@ZIF-8 (Incorporação do fármaco Fluconazol nos poros da MOF)

A síntese foi realizada como descrito por Pan e colaboradores, com algumas modificações.⁴⁵ Em um béquer (A) adicionaram-se acetato de zinco diidratado (0,053 mmol) e água (5 mL). Em um béquer (B) adicionaram-se 2-metilimidazol (20 mmol), fluconazol (0,034 mmol) e água (15 mL). A mistura reacional de ambos os béqueres permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética até completa dissolução dos sais nos respectivos solventes. Em seguida, a solução contida no béquer A foi gotejada no béquer B sob agitação constante. Um precipitado branco foi obtido e coletado por meio de centrifugação 10000 rpm por 10 minutos. Em seguida realizaram-se três lavagens com metanol e o sólido foi então seco a temperatura ambiente sob vácuo.

HDL Zn₂Al-CMC@ZIF-8 método I

A preparação foi realizada a partir de uma adaptação descrita por Seo e colaboradores, com modificações.⁵³ Em um balão volumétrico adicionaram-se nitrato de zinco hexahidratado (20 mmol), etanol (80 mL) e água (20 mL). Em um béquer adicionaram-se HDL-Zn₂Al-CMC (0,3 g) e 33 mL da solução contida no balão citado acima. A mistura reacional permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 2 horas e em seguida, a solução foi aquecida a 60°C até que o solvente fosse evaporado totalmente, sendo que esta etapa foi realizada três vezes. Em seguida adicionaram-se ao béquer contendo o sólido recém preparado, a partir da evaporação de solvente, 2-metilimidazol (13,32 mmol), etanol (16mL) e água (4 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 20 minutos. Em seguida, a suspensão foi transferida para um tubo/reator de micro-ondas e ele foi colocado no equipamento a 140°C por 30 min e 299W de potência. O sólido amarelo obtido foi coletado por filtração à vácuo, lavado com etanol e água e seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida.

HDL Zn₂Al-CMC@ ZIF-8 método II

A síntese foi realizada como descrito por Feng e colaboradores, com modificações.⁵⁴ Em um vial de vidro, adicionaram-se HDL do tipo Zn₂Al-CMC (0,0150 g), 2-metilimidazol(0,66 mmol) e DMF (8,1 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação constante por 20 minutos, utilizando-se um agitador mecânico com barra magnética. Em seguida, o vial foi colocado em estufa de programação controlada e mantido a 70°C por 24 horas. Transcorrido o tempo citado, adicionaram-se ao vial, nitrato de zinco hexahidratado (0,63 mmol) e DMF (8,1 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação constante por 20 minutos utilizando-se um agitador mecânico com barra magnética e levada novamente a estufa a 70°C por 48 horas. O sólido obtido foi coletado por centrifugação, 10000 rpm por 10 minutos, lavado 3 vezes com DMF e seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida.

4.2.4 SÍNTESE DE ESTRUTURAS DO TIPO CORE-SHELL ENTRE MOFs E HDL

bio-MOF-1@HDL Zn₂Al-Cl

Em um vial (A) adicionaram-se HDL do tipo Zn₂Al-Cl (0,08 g) e etanol (30 mL). O vial foi colocado em banho de ultrassom por 20 minutos. Em um vial (B) adicionaram-se 9 mL da suspensão de HDL Zn₂Al-Cl contida no vial A, 1/3 dos cristais da bio-MOF-1 (não é possível pesar a massa utilizada, pois esta síntese permanece em suspensão a todo momento, pois ao secarmos os cristais eles perdem a cristalinidade) e etanol (20mL). Para realização desta síntese, a bio-MOF-1 passou por um procedimento de troca de solvente, onde troca-se o DMF utilizado durante a síntese por etanol. A eficiência da troca de solvente é comprovada por RMN e será apresentada nos resultados. A mistura reacional permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 24 horas. Em seguida, o sólido obtido foi coletado por centrifugação 10000 rpm por 15 minutos, lavado com etanol três vezes e seco com N₂.

HDL Zn₂Al-Cl@UiO-66

Em um vial (A), adicionaram-se HDL do tipo Zn₂Al-Cl (0,08 g) e etanol (30 mL). O vial foi colocado em banho de ultrassom por 20 minutos. Em um vial (B) adicionaram-se 3 mL da suspensão de HDL Zn₂Al-Cl contida no vial A, UiO-66 (0,06 g) e etanol (20

mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 24 horas. Em seguida, o sólido obtido foi coletado por centrifugação 14000 rpm por 15 minutos, lavado com etanol três vezes e seco com N₂.

HDL Zn₂Al-Cl@MIL-100(Fe)

Em um vial (A) adicionaram-se HDL do tipo Zn₂Al-Cl (0,08 g) e etanol (30 mL). O vial foi colocado em banho de ultrassom por 20 minutos. Em um vial (B) adicionaram-se 3 mL da suspensão de HDL Zn₂Al-Cl contida no vial A, MIL-100(Fe) (0,04 g) e etanol (20 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação por meio de agitador mecânico com barra magnética por 24 horas. Em seguida, o sólido obtido foi coletado por centrifugação 14000 rpm por 15 minutos, lavado com etanol três vezes e seco com N₂.

4.4 CARACTERIZAÇÕES

A caracterização de um material está intimamente relacionada com as propriedades do mesmo. As MOFs e os HDLs exigem um número grande de técnicas em suas caracterizações que envolvem a determinação da estrutura cristalina, tamanho, morfologia e porosidade permanente. A seguir serão expostas técnicas utilizadas para caracterização de MOFs e HDLs neste trabalho.

4.4.1 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FTIR)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos no espectrômetro Nicolet IS5 Thermo Scientific (4000-400 cm⁻¹), com resolução de 4 cm⁻¹, usando pastilha de KBr, em modo de transmissão. O equipamento está instalado no departamento de Química Geral e Inorgânica- Instituto de Química- UNESP Araraquara. A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) permite avaliar as frequências específicas das ligações presentes no material analisado, e desta maneira é possível identificar a formação das ligações entre o íon metálico e o ligante orgânico.

4.4.2 Difração de raios-X de Pó (DRX)

Os difratogramas foram obtidos utilizando um difratômetro Rigaku Rint 2000, à temperatura ambiente, sob radiação de Cu-Kα ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), com potência de 40 kV e corrente elétrica de 50 mA. Os espectros foram obtidos com varredura de raios X de ângulo aberto 2 θ entre 2° e 40° e velocidade do goniômetro de 2°/min. O equipamento

está instalado no departamento de Físico-Química do Instituto de Química- UNESP Araraquara. A difração de raios-X que é uma técnica onde um feixe de raios-X incide em uma amostra, contida em um porta amostra, os elétrons presentes no material espalham as ondas eletromagnéticas (os raios-X são ondas eletromagnéticas compreendendo a faixa do espectro com comprimentos de onda entre 0.01 nm e 10 nm) por todas as direções. A soma dessas ondas espalhadas produz um padrão de interferência (também chamado de padrão de difração) que pode ser observado por meio de um detector de ondas eletromagnéticas. O padrão de interferência ou padrão de difração nos dá informações sobre a disposição dos átomos na amostra analisada, sendo que para cada tipo de arranjo cristalográfico há um tipo de padrão de interferência, por isso costumamos dizer que este padrão é a impressão digital do material.

4.4.3 Microscopia Óptica de Luz Polarizada

As imagens de microscopia de luz polarizada foram obtidas em um microscópio óptico Labomed Lx 400P. O equipamento está instalado no departamento de Química Geral e Inorgânica- Instituto de Química- UNESP Araraquara.

4.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG)

As imagens de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas por meio de um microscópio eletrônico da JEOL, modelo JSM-7500F, com software de operação PC-SEM v 2,1,0,3, operando nos modos de detecção de elétrons secundários e retroespalhados. As amostras foram colocadas em suporte e cobertas com uma fina dupla-face de carbono e recobertas com material condutor, camada de carbono. O equipamento está instalado no laboratório de Microscopia Eletrônica de Alta Resolução (MEV-FEG), localizado no prédio do Centro de Caracterização e Desenvolvimento de Protocolos em Nanotecnologia do Instituto de Química da UNESP- Araraquara. A Microscopia eletrônica de varredura (MEV) nos permite avaliar a morfologia e o tamanho das partículas referentes ao material obtido. Um microscópio eletrônico tem um funcionamento similar ao de um microscópio óptico (a luz captada de uma amostra passa por um conjunto de lentes ópticas antes de ser projetada, porém a resolução da imagem está limitada pelo comprimento de onda de luz visível, ordem de 1 μm), mas utiliza um feixe de elétrons ao invés de um feixe luminoso, o campo magnético deflete a trajetória dos elétrons visto que e as lentes são magnéticas (comprimento de onda na ordem de 10^{-5} μm), permitindo imagens mais detalhadas da amostra. A detecção dos elétrons no MEV pode ser feita de diversas

maneiras dependendo da amostra, utilizando um cintilador ou detector semicondutor se a amostra não for totalmente opaca aos elétrons incidentes, detector de elétrons secundários (detector de elétrons secundários) que produzem imagens mais detalhadas da superfície se os elétrons forem ejetados da amostra por ionização produzindo imagens mais claras onde se tem maior intensidade de elétrons ejetados, ou ainda, podem ser detectados imagens com elétrons retroespalhados que possuem resolução menor quando comparadas com as imagens produzidas por elétrons secundários.

4.4.5 Análise Termogravimétrica

Os perfis de perda de massa das amostras foram obtidos pela análise termogravimétrica (ATG) usando uma termobalança SDT Q600 (TA Instruments). As amostras condicionadas em cadinho de alumina de 90 μL foram aquecidas com uma taxa de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob fluxo de ar de 30 mL min^{-1} . O equipamento está instalado no departamento de Físico-Química do Instituto de Química- UNESP Araraquara.

4.4.6 Análise termogravimétrica acoplada à espectrometria de massas (TGA-MS)

As curvas TG-DSC foram obtidas utilizando o equipamento de análise térmica TGA-DSC (Netzsch) acoplado a uma espectrômetro de massas, sob atmosfera de gás inerte (N_2) como gás de purga a uma vazão de 5 mL.min^{-1} . Foram utilizados aproximadamente 10 mg de amostra e cadinhos de Al_2O_3 de 70 μL , razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e intervalo de temperatura de $30\text{--}800\text{ }^{\circ}\text{C}$. O aparelho encontra-se instalado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP), B2T- bloco 2 térreo.

4.4.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H foram registrados no espectrômetro Avance III 600 HD (14,1 T, Sonda: Triple Inverse TCI Cryo-probehead), localizado no Instituto de Química – UNESP Araraquara. As amostras foram digeridas com ácido clorídrico deuterado (DCI) para completa solubilização. Utilizou-se dimetilsulfóxido deuterado ($\text{dms}\text{-d}_6$) para dissolução das amostras. Os deslocamentos químicos obtidos foram referenciados pelos solventes. O software utilizado para aquisição foi o TopSpin v. 3.2.

4.4.8 Análise elementar

A análise elementar foi realizada na Central Analítica do Instituto de Química – USP São Paulo usando um microanalisador ELEMENTAR ANALYSER CHN modelo 2400 Perkin-Elmer, que permite a determinação de porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio com precisão de $\pm 0,5 \%$.

4.4.9 Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)

Para obter informações sobre as características morfológicas, como forma e tamanho das nanopartículas, os materiais foram analisados por microscopia eletrônica de transmissão. As micrografias foram obtidas em um microscópio eletrônico FEI Tecnai G2F20, operado a 200 kV com um detector de raios X por dispersão em energia (EDX). As amostras foram suspensas em isopropanol por tratamento ultrassônico e uma gota da suspensão foi depositada em uma grade de cobre revestida com filme de carbono. O equipamento está instalado no laboratório de Microscopia Eletrônica de Transmissão localizado no prédio do Centro de Caracterização e Desenvolvimento de Protocolos em Nanotecnologia do Instituto de Química da UNESP- Araraquara. Algumas amostras foram realizadas no CDMF (Centro de Desenvolvimento de Materiais Funcionais) da Universidade Federal de São Carlos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização de MOFs

5.1.1 Caracterização da ZIF-8

A ZIF-8 foi sintetizada pelo método de co-precipitação e ela é formada pela interação dos íons zinco (Zn^{2+}) com o ligante 2-metilimidazol (mIM), como demonstrado na Figura 14.

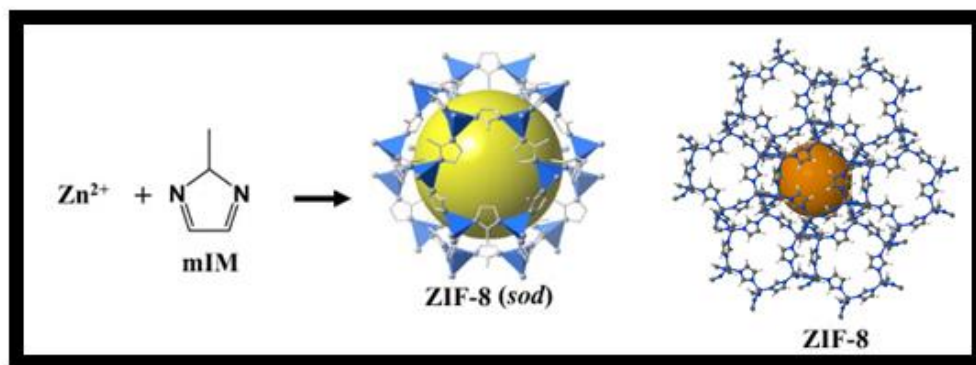


Figura 14- Esquema de reação entre íons Zn^{2+} e 2-metilimidazol para formação da ZIF-8. Fonte: Autor.

O centro metálico é coordenado exclusivamente pelos átomos de nitrogênio do ligante imidazólico. O anel de cinco membros serve como a unidade de ponte entre os centros Zn (II). A ZIF-8 possui estrutura do tipo sodalita, em azul está representado os tetraedros ZnN_4 .

Esta síntese foi realizada alterando alguns parâmetros como a rota sintética (por co-precipitação, por mecanoquímica) utilizando-se diversos solventes (água e metanol), alterando os precursores metálicos (utilizaram-se brometo de zinco, nitrato de zinco, acetato de zinco). Os resultados obtidos apresentam alterações na morfologia e tamanho de partículas¹⁵, mas estas alterações não são significantes para o propósito do trabalho, sendo assim, será apresentado neste trabalho a reação escolhida para prosseguir com o trabalho. A síntese resultou em um pó branco microcristalino.

O espectro na região do IV do composto obtido, mostrado na Figura 15, apresenta um perfil bem semelhante ao espectro descrito para ZIF-8 reportado na literatura por Butova e colaboradores.⁵⁵

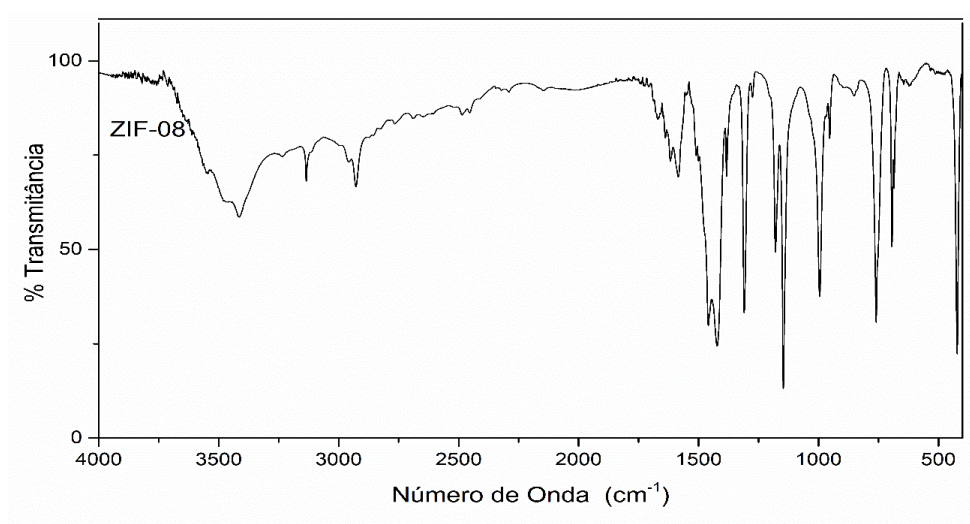


Figura 15- Espectro vibracional na região do IV para o composto obtido. Fonte: Autor.

As bandas e respectivas atribuições referentes às frequências vibracionais do material obtido, bem como aquelas descritas na literatura, estão compiladas na Tabela 2.

Tabela 2- Espectro vibracional no infravermelho do composto obtido. Fonte: Autor.

Atribuição	Número de onda/ cm^{-1}	
	Composto obtido	ZIF-8 (literatura)
ν OH (H_2O)	3400	---
ν CH w	3130	3137
ν C=N m	1584	1585
δ CH ₃ s	1460	1458
δ CH ₂ s	1421	1421
δ CH w	1378	1384
ν C-N m	1181	1183
ν C-N vs	1146	1145
δ C-N s	995	995
ν C-N-H w	948	951
ν C-H vs	754	760
δ C-H s	692	692
Zn-N vs	422	422

ν = stretching; δ = bending; s= strong, m= medium, w= weak, vw= very weak

A partir da análise feita por meio das atribuições descritas na Tabela 2, bem como o espectro apresentado na Figura 15, é possível inferir que provavelmente houve a formação da ZIF-8, pois pode ser observado a presença de bandas características do ligante 2-metilimidazol na esfera de coordenação dos íons zinco (II).

Visto que a espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) não nos permite evidenciar a estrutura definitiva do material bem como sua cristalinidade, outra técnica deve ser empregada para tal análise. A estrutura cristalina das MOFs deve ser analisada por meio da difração de raios-X.

A Figura 16 apresenta o padrão de difração do material obtido e o padrão de difração de raios-X simulado para a ZIF-8 que foi obtido utilizando o programa *Mercury*. (Código CSD: FAWCEN).

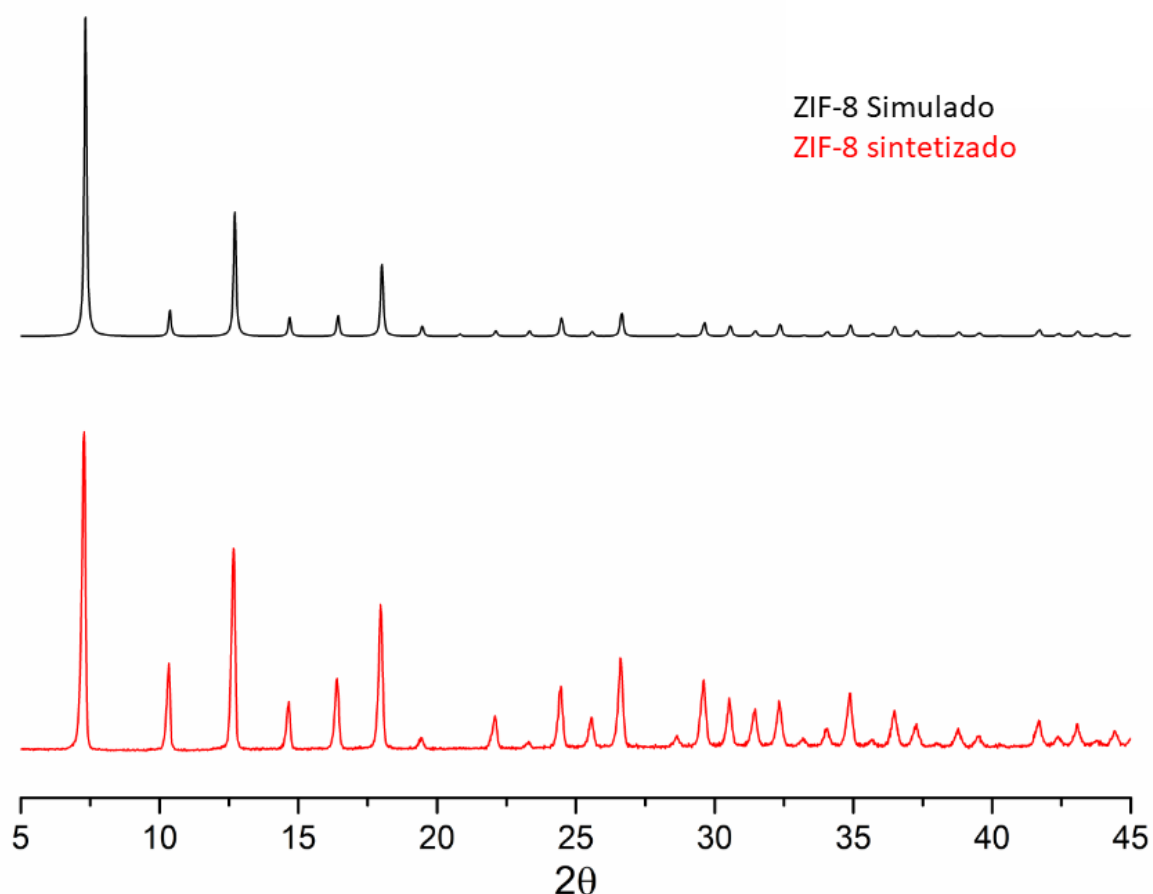


Figura 16-Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(vermelho) e da ZIF-8 simulado(preto).
Fonte: Autor.

A partir dos difratogramas apresentados na Figura 16 é possível verificar a alta cristalinidade do composto obtido, as MOFs têm como características alta cristalinidade,

portanto temos mais um indício de que o material obtido se trata de uma MOF. Continuando a análise por meio dos difratogramas apresentados, o composto obtido apresenta os picos bem definidos e possui um padrão de raios-X equivalente ao da ZIF-8 simulado, confirmando a formação do material desejado. As principais reflexões para o difratograma da ZIF-8 estão compiladas na Tabela 3.

Tabela 3- Principais reflexões para o difratograma da ZIF-8. Fonte: Autor.

<i>hkl</i>	ZIF-8
	2Θ (°)
(1,0,0)	7,5
(1,-1,-1)	10,4
(2,-1,0)	12,8
(0,2,-2)	14,6
(2,-1,1)	16,6
(1,1,1)	18,2
(4,-2,-1)	24,6
(0,3,-4)	26,6

A Figura 17 apresenta as imagens de MEV realizadas para o composto obtido.

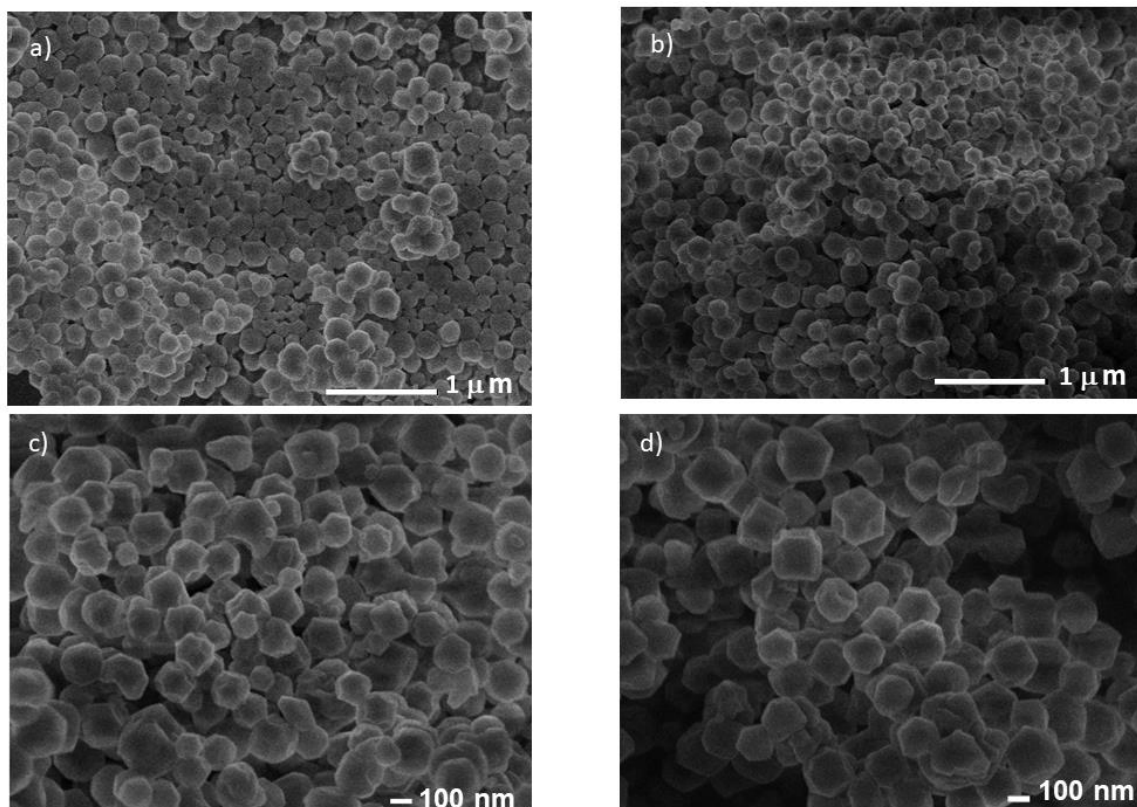


Figura 17- Imagens MEV-FEG da ZIF-8. Todas as imagens são de regiões diferentes a) X25 b) X 25 c) X50 d) X25. Fonte: Autor.

As imagens revelam que o material possui morfologia dodecaedro rômbo e, com base na escala, o material aparenta ter aproximadamente 100-150 nm. O resultado obtido por meio desta técnica é semelhante ao encontrado na literatura para a ZIF-8.^{45,15,14.}

5.1.2 Caracterização da bio-MOF-1

A bio-MOF-1 foi sintetizada pelo método solvotermal e ela é uma MOF de zinco (II) mista, ou seja, ela contém dois ligantes diferentes, a adenina e o ácido bifenildicarboxílico (BPDC), como ilustrado na Figura 18. A síntese resultou em um pó amarelado microcristalino.

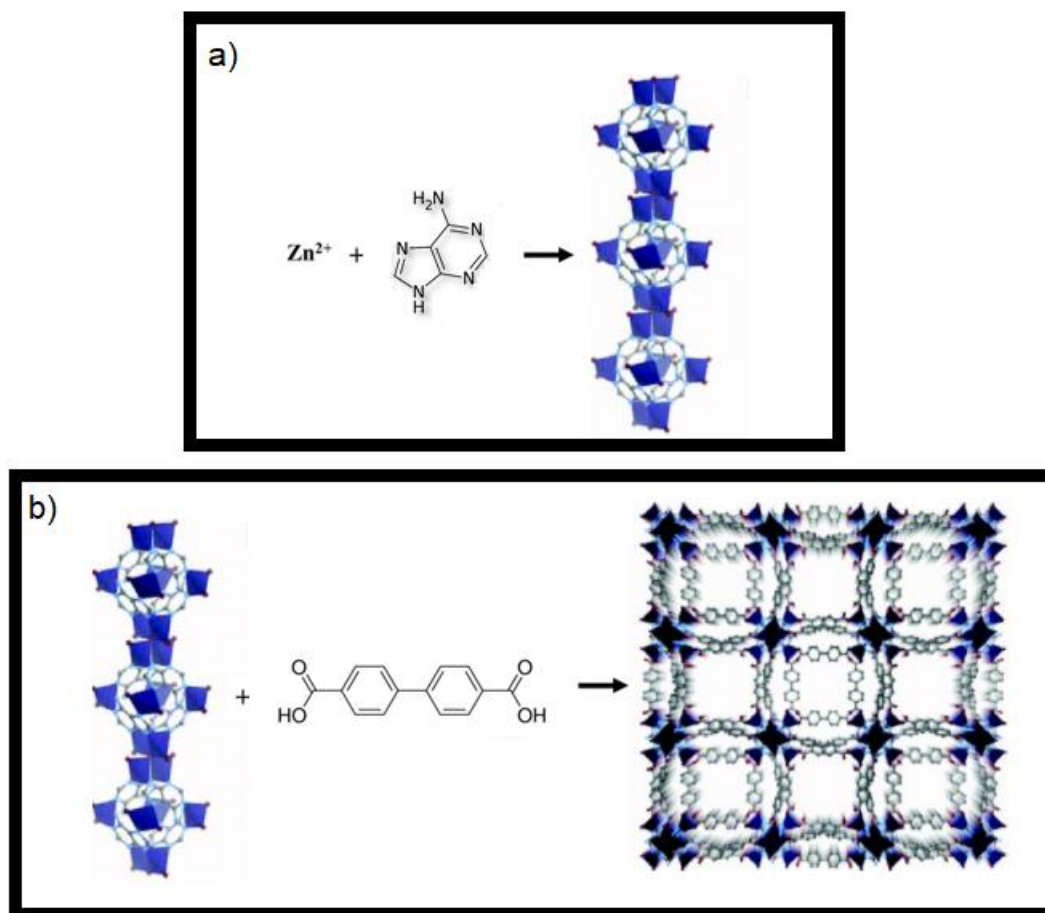


Figura 18- Esquema de reação entre os íons Zn^{2+} e os ligantes adenina e BPDC para a formação da bio-MOF-1. Em azul escuro: Zn^{2+} , cinza escuro: C, azul claro: N, Vermelho: O, hidrogênios foram omitidos para maior clareza. Fonte: Autor

Como ilustrado na Figura 18, a estrutura cristalina da bio-MOF-1 consiste em colunas de adeninato de zinco, formadas pela interação de íons zinco com adenina, representado em *a*, que estão ligados em uma estrutura 3D por ligantes bifenildicarboxilato, representado em *b*. A bio-MOF-1 consiste então, em unidades de construção secundárias (SBUs) infinitas de zinco-adeninato, compostas por gaiolas octaédricas de zinco-adeninato que ocupam faces alternadas do octaedro e oito Zn^{2+} tetraédricos, quatro nos cantos do plano equatorial de cada gaiola e dois em cada posição axial. Pares de Zn^{2+} dentro de cada grupo Zn_4O são interligados por dois adeninados através das posições N3 e N9, N1 e N7 de cada adenina ao Zn^{2+} no plano equatorial. Estas colunas de adenina-zinco, são interconectadas por meio de vários ligantes BPDC sendo que, um ligante carboxilato de cada ligante se liga de forma monodentada a um dos ligantes Zn^{2+} no agrupamento Zn_4O , enquanto o outro carboxilato se liga de forma monodentada a um dos Zn^{2+} na posição equatorial da coluna adjacente, gerando assim

grandes canais. A bio-MOF-1 possui fórmula mínima $[\text{Zn}_8(\text{Ad})_4(\text{BPDC})_6\text{O}]\cdot 2(\text{NH}_2(\text{CH}_3)_2^+, 8\text{DMF}, 11\text{H}_2\text{O})$ e é uma estrutura aniônica.⁴⁶

No decorrer da pesquisa alguns problemas na síntese deste material foram detectados. Diferentes pesquisadores de nosso grupo de pesquisa sintetizaram a bio-MOF-1 e sempre, sem exceção, uma mistura de fases era obtida e confirmada colocando o material em uma lâmpada UV. Metade dos cristais emitiam luz azul e a outra metade não (ver Figura 19), o que nos mostrava claramente a presença de duas fases. O mesmo resultado era observado quando era feito análise de DRX, já que como mencionado anteriormente, o DRX é a impressão digital de um material; sendo assim, não era para ter sido observada qualquer alteração na intensidade e principalmente nas posições dos picos no difratograma.

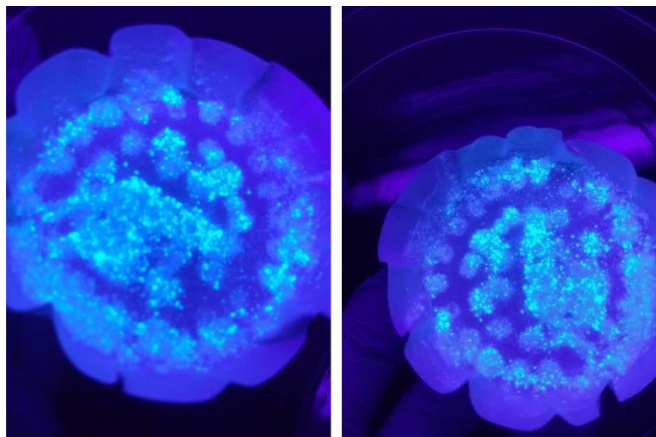


Figura 19 bio-MOF-1 exposta a lâmpada UV. Fonte: Autor.

Sendo assim, por meio da técnica de catação, os cristais foram separados, sob a lâmpada UV, com todo o cuidado que esse processo exige. De um lado tínhamos, então, os cristais que emitiam luz e do outro, os cristais que não emitiam luz. Este material foi então enviado para análise elementar, cujos resultados estão apresentados na Figura 20.

AMOSTRA 1	% CARBONO	%HIDROGÊNIO	%NITROGÊNIO
34010672	45,13	3,05	0,60
34010672	44,91	3,13	0,57
AMOSTRA 2	% Carbono	%Hidrogênio	%Nitrogênio
34010671	45,94	3,85	11,17
34010671	45,99	3,63	10,95

Figura 20- Dados de análise elementar do composto obtido quando se obtinha duas fases na síntese da bio-MOF-1. Fonte: Autor.

O resultado da análise elementar evidencia a formação de duas fases no material, como imaginávamos. Na amostra 1, que diz respeito ao material que emitia a luz azul, os resultados acusaram apenas a presença de carbono e hidrogênio, indicando que o zinco nesse material se coordenou apenas ao ligante carboxílico BPDC. Já a amostra 2 que corresponde ao material não emissor, trata-se da fase desejada, a bioMOF-1, estando presente ambos os ligantes, adenina e BPDC, na esfera de coordenação do metal.

Resolvida essa questão, outro desafio ainda maior se apresentava: como conseguir sintetizar apenas a fase desejada, ou seja, como conseguir a fase pura da bio-MOF-1? Felizmente, com a introdução de algumas modificações no procedimento sintético, o problema foi solucionado, como apresentado a seguir.

O espectro vibracional na região do infravermelho (IV) da bio-MOF-1 está ilustrado na Figura 21.

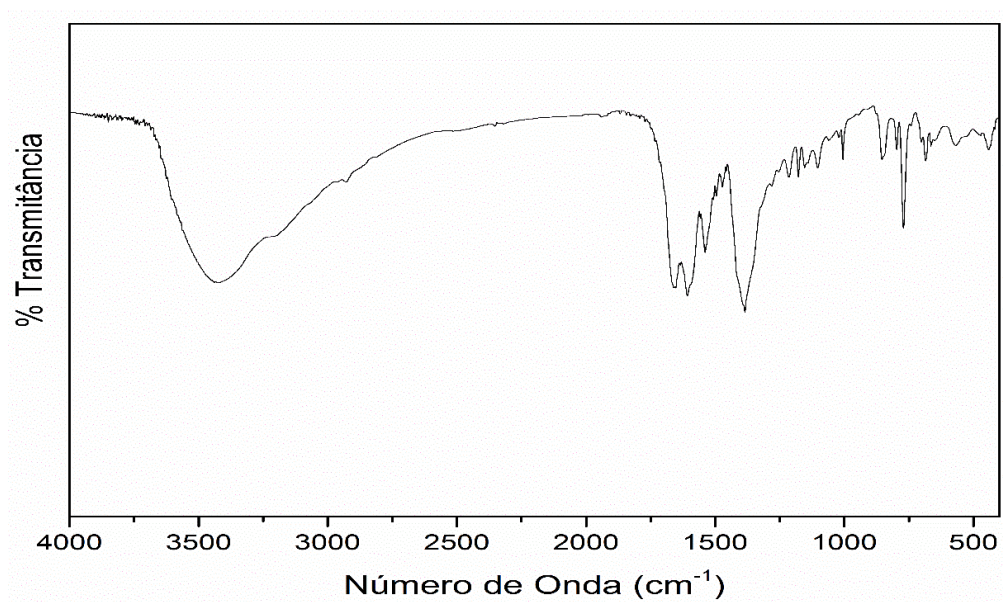


Figura 21- Espectro vibracional na região do infravermelho da bio-MOF-1. Fonte: Autor.

As bandas e respectivas atribuições referentes às frequências vibracionais do material sintetizado e da bio-MOF-1 reportada na literatura estão compiladas na Tabela 4.

Tabela 4-Atribuição das principais bandas dos ligantes BPDC e Adenina no composto obtido. Fonte: Autor.

Composto obtido	Atribuição Tentativa Modos vibracionais dos Atribuição tentativa das bandas dos ligantes	
	Bio-MOF-1	
Número de onda(cm^{-1})	bpdc	adenina
3420	$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	---
1658	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	$\delta(\text{NH}_2)$
1608	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N}), \nu(\text{C=C})$
1389	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	$\gamma(\text{C-H})$
1216	---	$\nu(\text{C-NH}_2)$
1103	$\delta_{\text{np}}(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H})$	$\delta(\text{C-N=C6}), \nu(\text{C-N=C})$
1002	$\delta_{\text{np}}(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H})$	$\delta(\text{C-N-C})$
855	$\delta_{\text{fp}}(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H})$	---
772	$\delta_{\text{fp}}(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}})$	---

ν = estiramento; δ = deformação angular; s= forte, m= médio, w= fraco, vw= muito fraco; s= simétrico; as= antisimétrico; np: no plano; fp: fora do plano.

A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) permite avaliar as frequências específicas das ligações presentes no material analisado, e desta maneira é possível identificar a formação das ligações entre o íon metálico e os ligantes orgânicos. A partir da análise feita por meio das atribuições descritas na Tabela 4, bem como o espectro apresentado na Figura 21, é possível inferir que provavelmente houve a formação da bio-MOF-1, pois pode ser observada a presença de bandas características dos ligantes adenina e BPDC na esfera de coordenação dos íons zinco (II).⁴⁶

A comprovação veio com os resultados de difratometria de raios-X. Cabe ressaltar que o difratograma da bio-MOF-1 tem que ser obtido com a amostra úmida; ao término da reação, os cristais são deixados em suspensão para que não perca sua cristalinidade, visto que em sua fórmula molecular há presença de moléculas hóspedes que contribuem para a estabilidade da estrutura. Para realização desta análise, foi preciso encontrar um aparelho de DRX capaz de realizar a medida nesta condição e para isso o aparelho teria que ter um porta amostra fixo, ou seja, não é a amostra que rotaciona e sim os canhões.

O aparelho utilizado para esta análise está instalado no Departamento de Físico-Química da Universidade de São Paulo-USP, campus de São Carlos. A Figura 22 ilustra o equipamento utilizado.

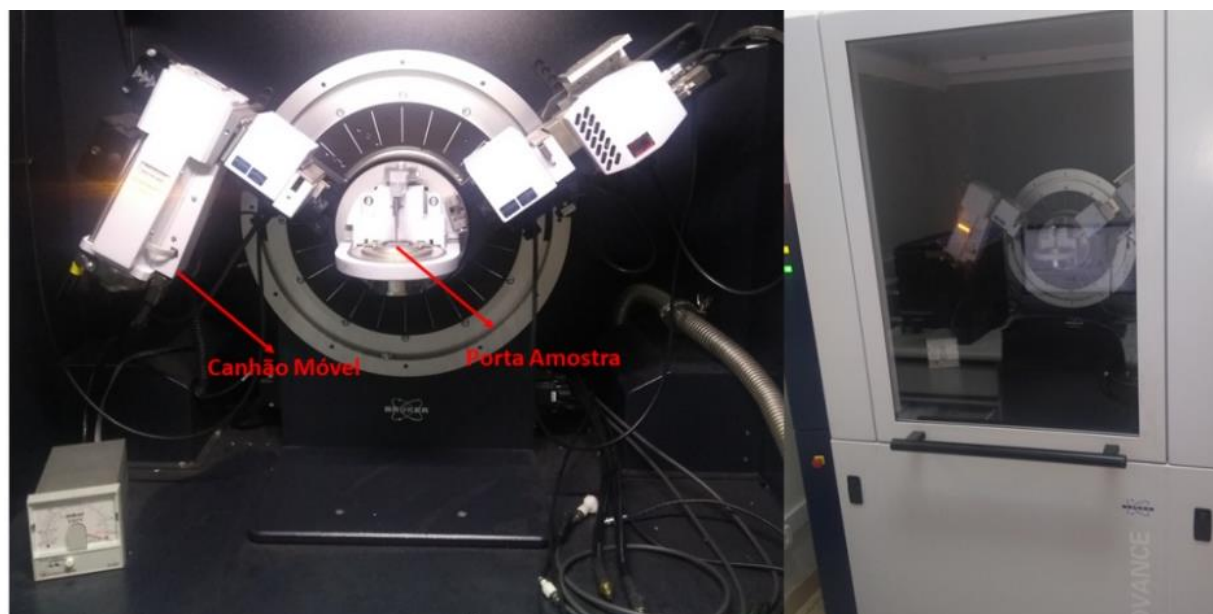


Figura 22- Aparelho de DRX, Bruker, D8 Advance, utilizado para obter os drifratogramas da bio-MOF-1, instalado na USP, São Carlos.

A Figura 23 apresenta o padrão de difração do material obtido e, também, o padrão de difração de raios-X simulado para a bio-MOF-1 que foi obtido utilizando o programa Mercury. (Código ICSD:I4122).

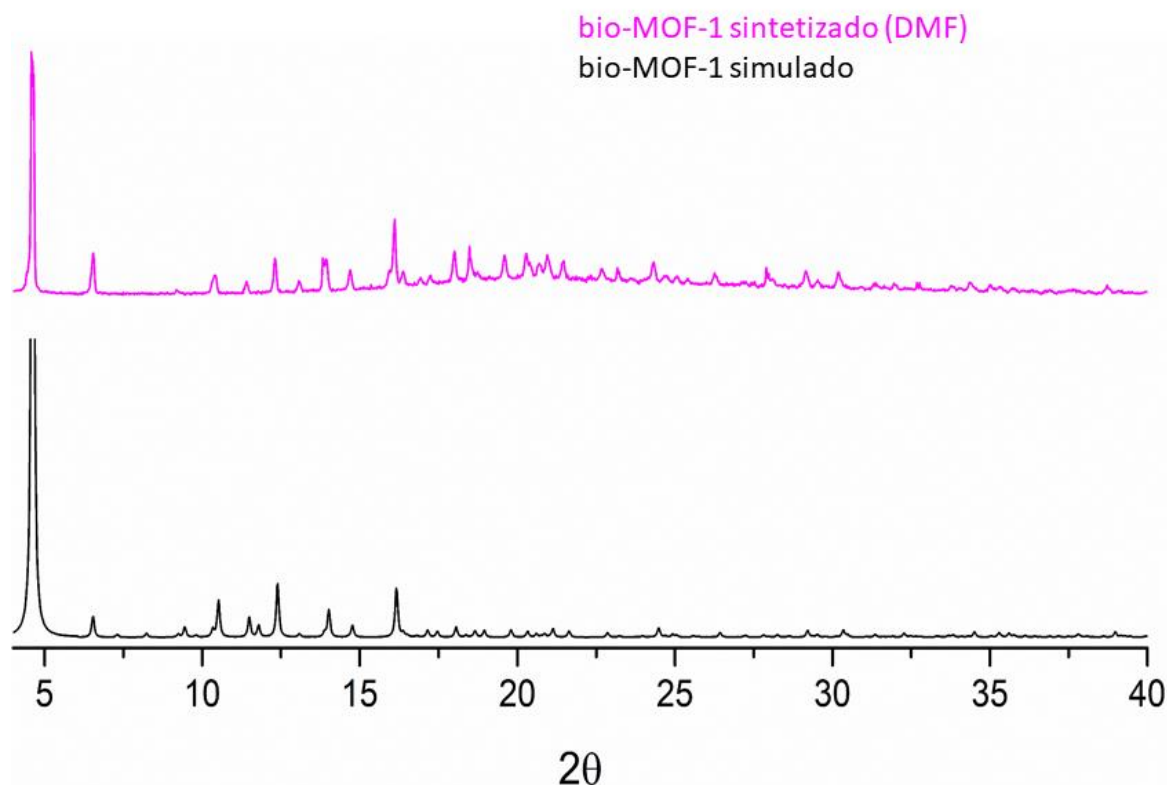


Figura 23-Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(rosa) e da bio-MOF-1 simulado(preto).
Fonte: Autor

A partir dos difratogramas apresentados na Figura 23 é possível verificar que o material obtido é cristalino e apresenta os picos bem definidos e possui um padrão de raios-X equivalente ao da bio-MOF-1 simulado, confirmando a formação da fase desejada. A partir do ângulo $17,5^\circ$ há um discreto halo na linha de base devido ao porta amostra usado (uma lamínula de vidro). As principais reflexões obtidas a partir dos difratogramas do material bio-MOF-1, simulado e sintetizado, estão compiladas na Tabela 5.

Tabela 5- Principais reflexões da bio-MOF-1 obtidas dos difratogramas das amostras simulada e sintetizada. Fonte: Autor

<i>hkl</i>	Bio-MOF-1 simulado	Composto obtido
	2Θ (°)	2Θ (°)
(2,0,0)	4,6	4,6
(2,2,0)	6,5	6,5
(2,1,1)	9,4	9,2
(3,0,1)	10,4	10,4
(3,2,1)	11,4	11,3
(4,1,1)	12,4	12,2
(4,4,0)	13	13
(5,0,1)	13,9	13,8
(5,2,1)	14,7	14,7
(1,1,2)	16,1	16,1
(2,2,2)	17,1	17,1
(3,1,2)	17,4	17,3
(7,0,1)	18	18
(3,3,2)	18,6	18,5
(5,1,2)	19,7	19,6
(7,4,1)	20,3	20,2
(6,2,2)	21,6	21,5
(7,1,2)	22,8	22,6
(8,0,2)	24,5	24,3
(9,7,0)	26,4	26,2

A morfologia e tamanho de partícula associada ao material bio-MOF-1 foram observados por meio de imagens de microscopia eletrônica de varredura, como ilustrado na Figura 24.

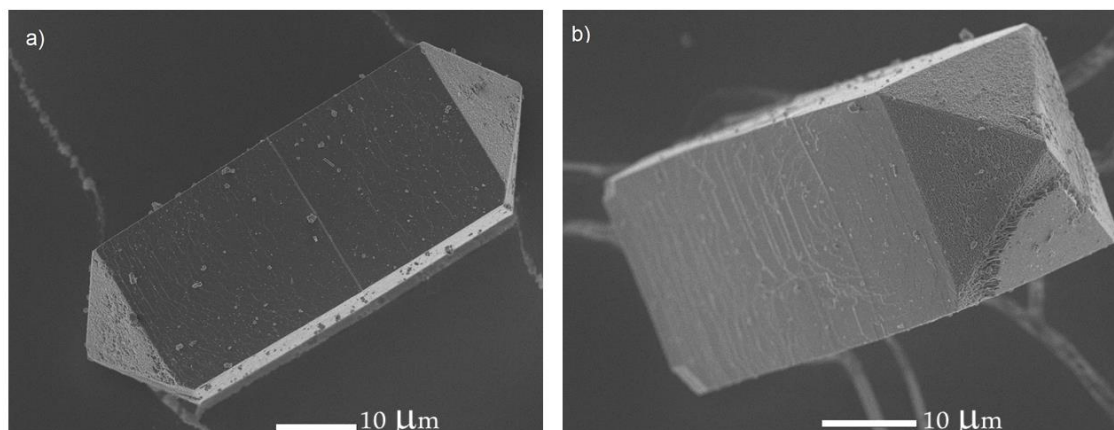


Figura 24-Imagens MEV da bio-MOF-1 em a) X 1,700 em b) X 2,000 Fonte: Autor.

As imagens MEV evidenciaram que o material se organiza na forma de partículas tipo bastão de alta homogeneidade, de tamanho aproximado de 20-30 μm e textura rugosa. Essas características são análogas àquelas descritas na literatura para a bio-MOF-1.^{46,56-57.}

Como já mencionado anteriormente, diversas MOFs possuem alta estabilidade térmica e esta propriedade pode ser investigada por meio de análise térmica gravimétrica (TGA) e/ou diferencial (DSC).

As curvas TG e DTA da bio-MOF-1 são apresentadas na Figura 25.

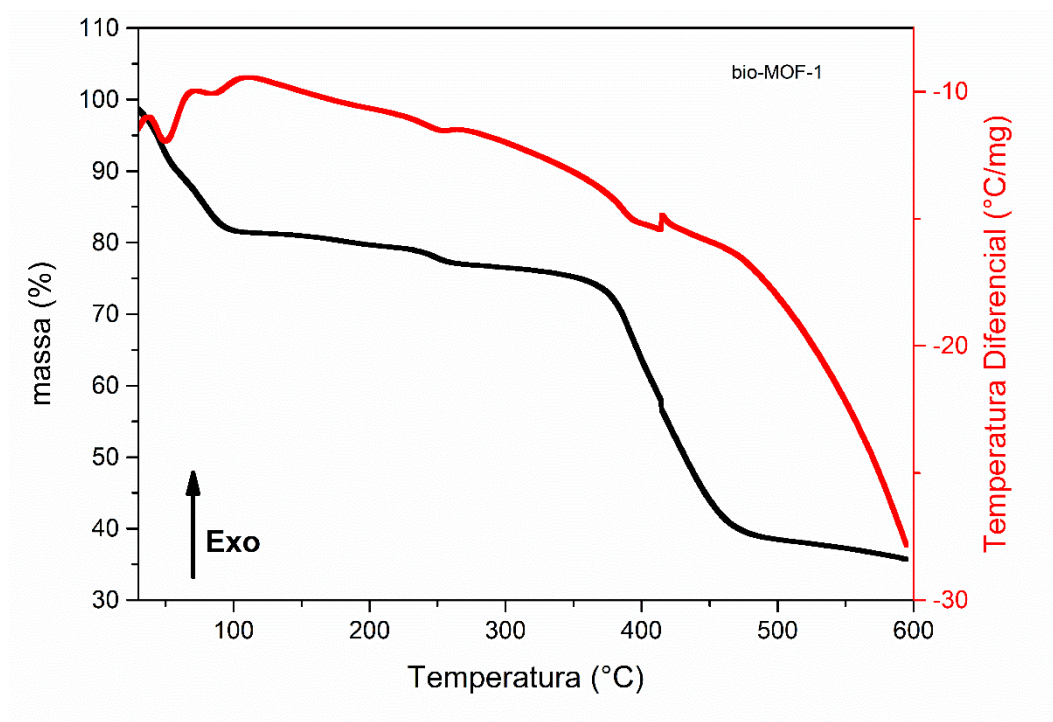


Figura 25- Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da bio-MOF-1. Fonte: Autor.

Os dados da TG revelam uma perda de massa inicial de 15%, entre a temperatura ambiente e 115°C, que pode ser atribuída à perda de moléculas hóspedes de água. A partir

daí, observamos uma perda gradual de massa de $\sim 7\%$ (115 - 358°C), que corresponde à saída de moléculas de DMF e de cátions dimetilamônio dos poros da matriz. {Foram feitos experimentos de troca de solvente na bio-MOF-1 e foi comprovado que a troca de solvente presente nos poros não alterou a cristalinidade do material, esses estudos serão apresentados posteriormente}. A análise térmica também revelou que a partir de 358°C (perda de massa correspondente de 48%), ocorre a decomposição térmica do material, formando óxido de zinco (ZnO) como resíduo final. A temperatura *onset* (T_{onset}) de decomposição térmica da MOF é 333°C, que tem sido utilizada como indicativo de uma boa estabilidade térmica para o composto. Vale ressaltar ainda que o perfil da curva obtido é semelhante ao perfil da curva encontrada na literatura.⁴⁶

5.1.3 Caracterização da UiO-66

A UiO-66 foi sintetizada pelo método solvotermal e ela é formada pela interação entre íons zircônio (Zr^{4+}) e o ligante ácido tereftálico (ou 1,4-benzenodicarboxílico, BDC) como ilustrado na Figura 26. A síntese resultou em um pó branco microcristalino

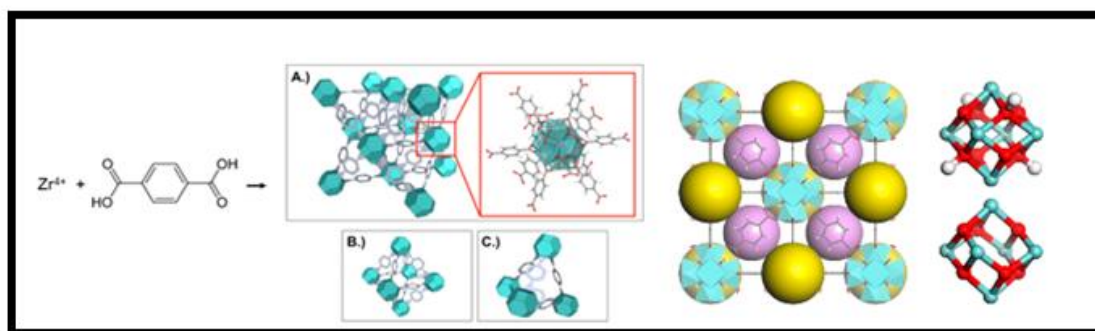


Figura 26- Esquema de reação entre os íons Zr^{4+} e o ligante BDC para a formação da UiO-66. Fonte: Autor

A UiO-66 é constituída de blocos de construção octaédricos do tipo $[Zr_6O_4(OH)_4]$ e ligantes 1,4-benzenodicarboxílico (BDC). Neste material, cada agrupamento octaédrico Zr_6 está ligado a doze ligantes BDC diferentes, produzindo estruturas 3D alongadas de simetria cúbica. Na representação da estrutura da UiO-66 mostrada na Figura 26, podemos observar em A.) a estrutura cúbica de face-centrada composta por nós do metal em azul e ligantes em cinza (ainda é possível ver a ampliação de um nó com 12 ligantes BDC conectados). Em B.) observa-se a representação da estrutura composta pelo metal e pelo ligante que compõe o poro de 12 Å da UiO-66, enquanto em C.) pode ser observada a representação do poro tetraédrico de 7,5 Å. Do lado direito da figura, tem-se uma

representação onde podem ser observados os dois tipos de poros (esferas amarela e roxa). E no extremo direito da figura estão representados os blocos de construção, os clusters de Zr_6 , um na forma hidroxilada (acima) e o outro na forma desidroxilada (embaixo).^{49,81-58}

Esta MOF possui dois tamanhos de poros, um poro tetraédrico de 7,5 Å e outro poro octaédrico de 12 Å e possui estrutura aniônica em pH acima de 6,5 devido ao seu ponto isoelétrico.

O espectro vibracional na região do infravermelho (IV) da UiO-66 está ilustrado na Figura 27.

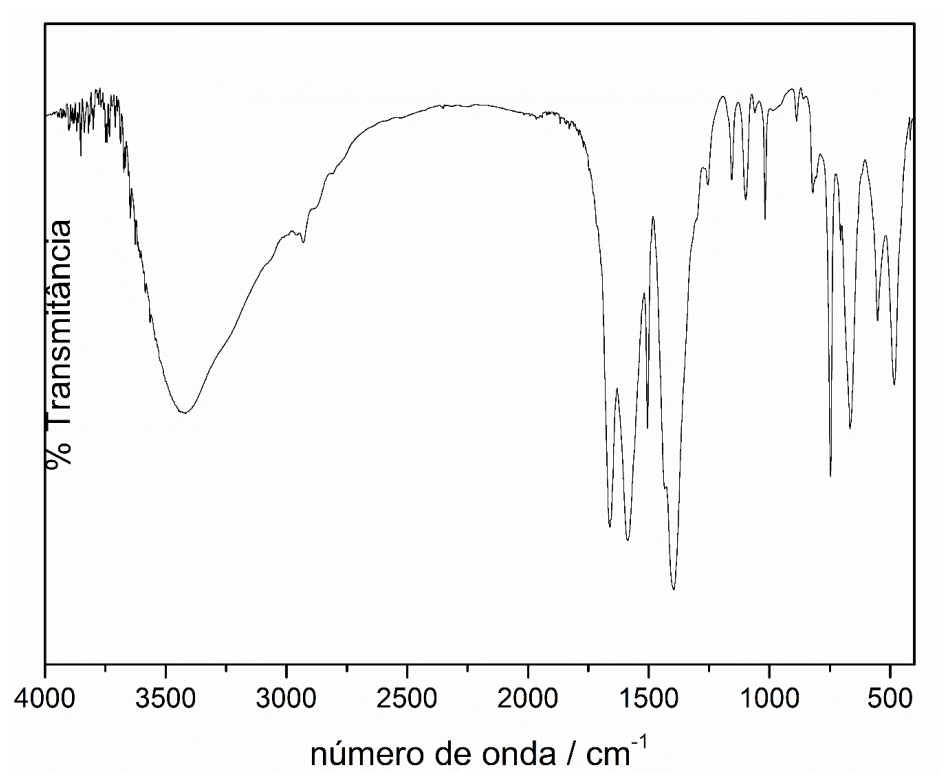


Figura 27-Espectro vibracional na região do infravermelho da UiO-66. Fonte: Autor.

Conforme mostrado na Figura 27, o espectro vibracional na região do infravermelho da UiO-66 mostrou bandas fortes em 1583 cm^{-1} e 1403 cm^{-1} pertencem ao estiramento simétrico e antissimétrico do O-C-O do ligante BDC. A banda em 1505 cm^{-1} pertence à vibração C=C do benzeno. As bandas em 828 cm^{-1} , 741 cm^{-1} e 662 cm^{-1} pertencem a uma combinação de vibração C-H, extensão C=C, OH e O-C-O do ligante BDC. A banda em 1655 cm^{-1} pertence ao estiramento antissimétrico do C=O do solvente DMF presente nos poros da MOF. A ausência de uma banda em 1685 cm^{-1} indica que os grupos carboxilatos estão coordenados ao metal (Zr), visto que esta banda está associada

a grupos carboxilatos livres do ligante BDC. Desta forma, é possível inferir que provavelmente houve a formação da UiO-66.^{59,60,61, 49,58.}

A Figura 28 apresenta o padrão de difração do material obtido e, também, o padrão de difração de raios-X simulado para a UiO-66 que foi obtido utilizando o programa Mercury. (Código ICSD: cg501386j).⁶²

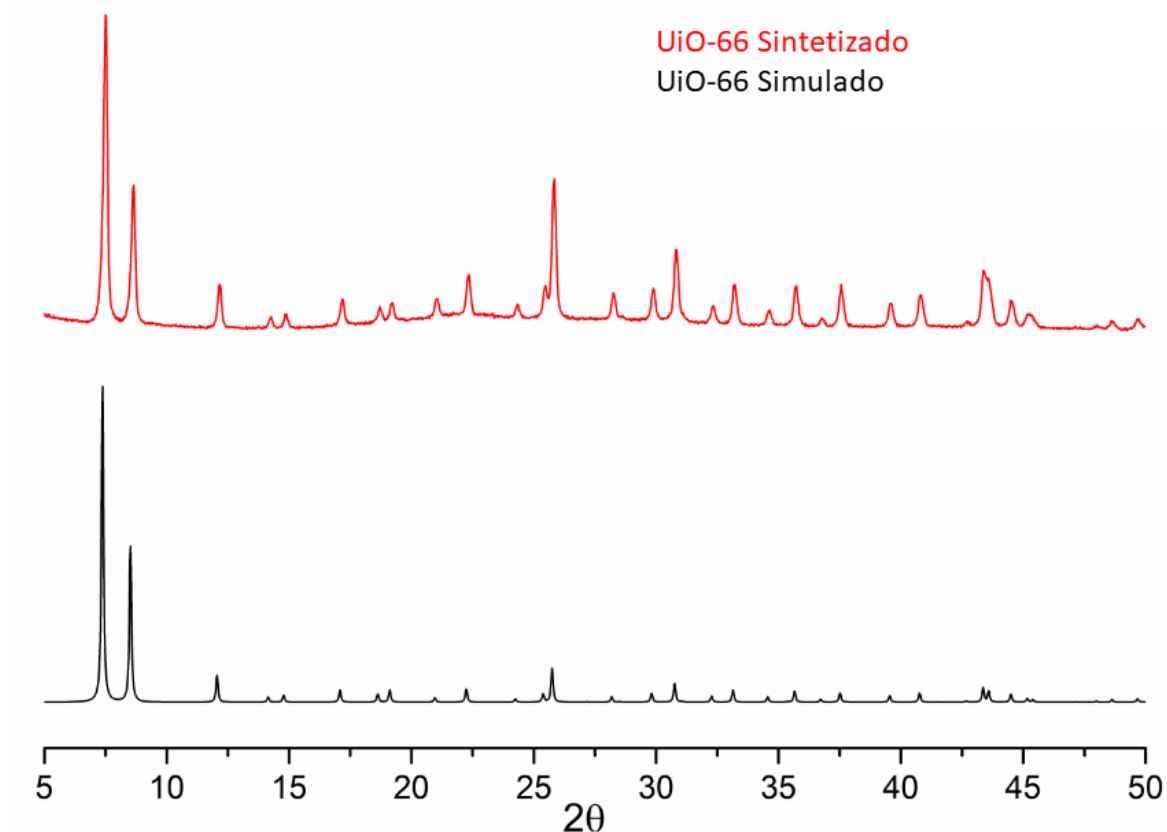


Figura 28- Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(vermelho) e da UiO-66simulado(preto).
Fonte: Autor

A partir dos difratogramas apresentados na Figura 28 é possível verificar que o material obtido é cristalino e apresenta os picos bem definidos e possui um padrão de raios-X equivalente ao da UiO-66 simulado, confirmando a formação do material desejado. As principais reflexões obtidas a partir dos difratogramas da UiO-66 simulado e sintetizado estão compiladas na Tabela 6.

Tabela 6- Principais reflexões a partir dos difratogramas da UiO-66 simulado e sintetizado. Fonte: Autor.

<i>hkl</i>	UiO-66 simulado	Composto obtido
	2Θ (°)	2Θ (°)
(1,1,1)	7,3	7,6
(2,0,0)	8,5	8,5
(2,2,0)	12	12,2
(3,1,1)	14	14
(2,2,2)	14,7	14,8
(4,0,0)	17,1	17
(3,3,1)	18,6	18,6
(4,2,0)	19,1	19,2
(4,2,2)	21	21
(5,1,1)	22,2	22,3
(4,4,0)	24,2	24,3
(6,0,0)	25,7	25,7
(4,4,4)	29,9	29,8
(7,1,1)	30,7	30,7
(6,4,2)	32,3	32,3
(7,3,1)	33,1	33,1
(8,0,0)	34,5	34,6
(8,2,2)	36,6	36,8

(7,5,1)	37,5	37,6
(9,1,1)	39,5	39,5
(6,6,4)	40,7	40,7
(8,8,0)	49,6	50,5

A morfologia e tamanho de partícula da UiO-66 foram observados por meio da microscopia eletrônica de varredura, como ilustrado na Figura 29.

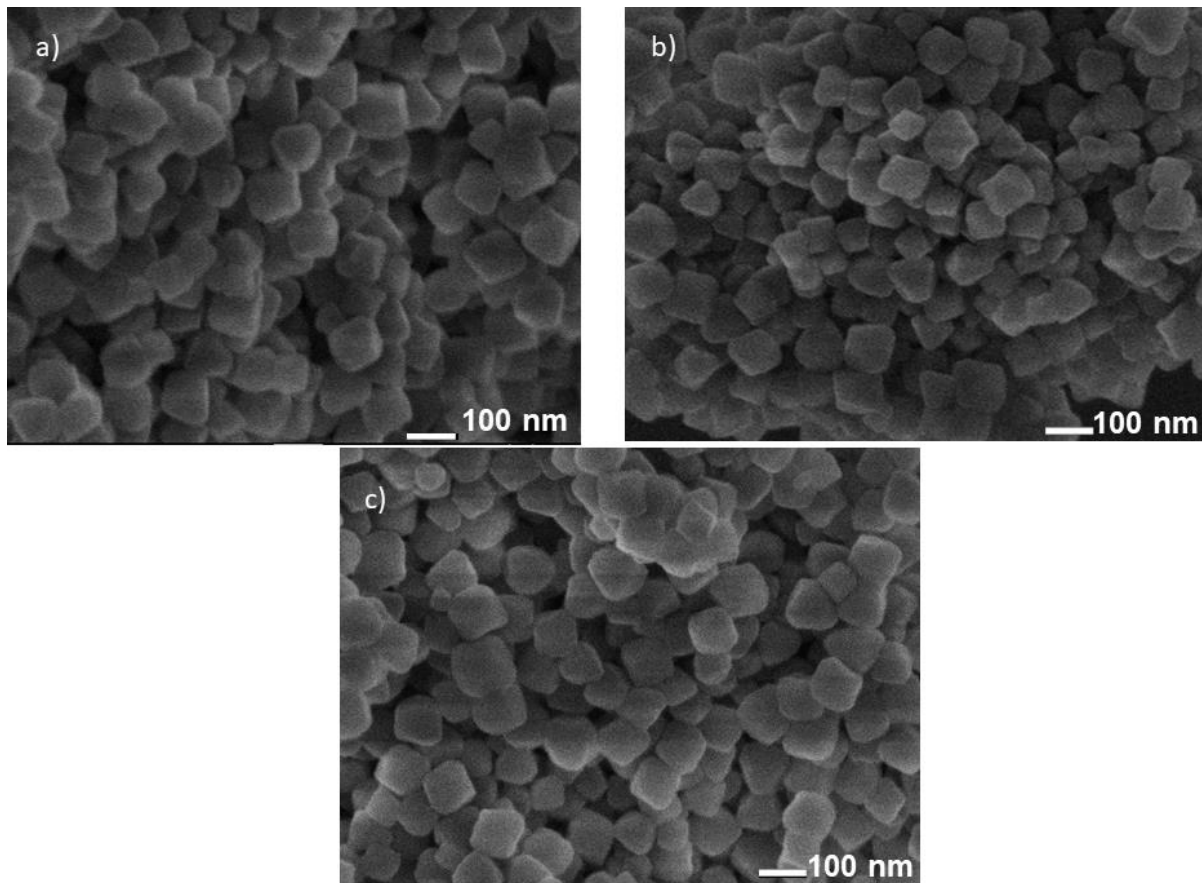


Figura 29-Imagens MEV da UiO-66 em a) X100 em b) X1000 c) X100 Fonte: Autor.

As imagens de microscopia revelaram uma grande homogeneidade de forma e tamanho de partículas. Monocristais com morfologia aproximadamente octaédrica foram obtidos, em concordância com os dados descritos na literatura para a MOF UiO-66.⁵⁹⁻⁶². Foi possível evidenciar, ainda, a formação de partículas de dimensões nanométricas.

As curvas TG e DTA da UiO-66 são apresentadas na Figura 30.

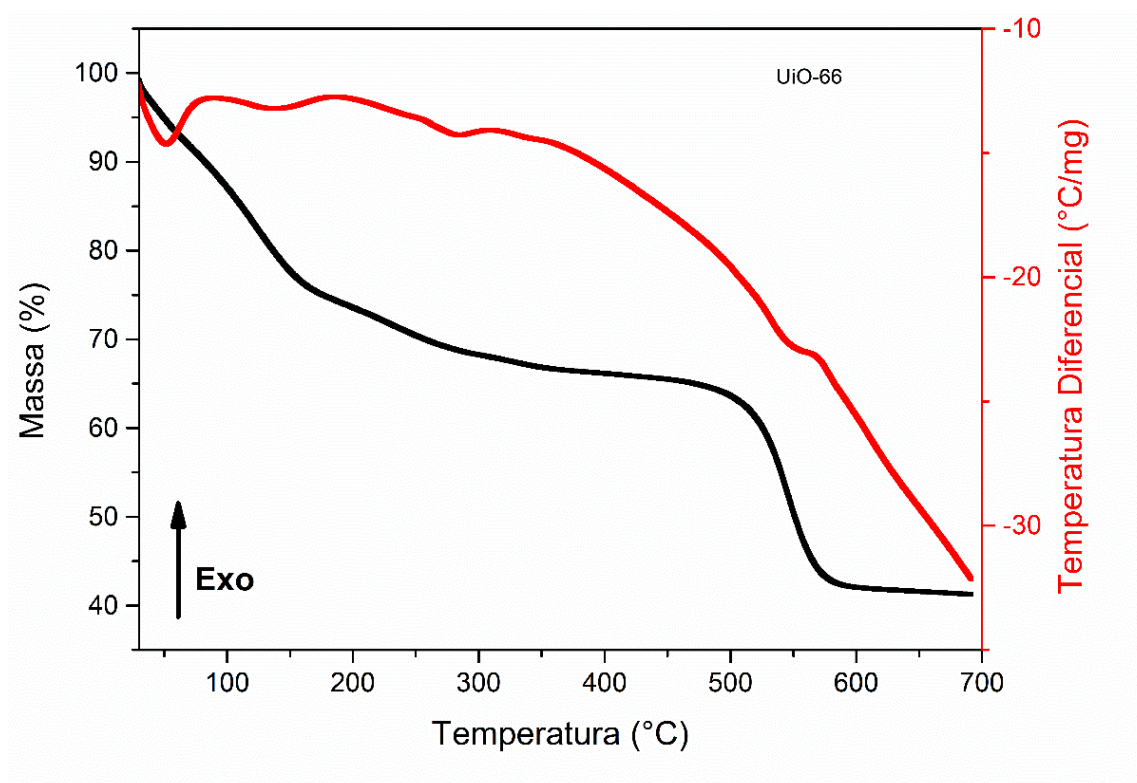


Figura 30-Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da UiO-66. Fonte: Autor

Os dados da TG revelam inicialmente uma perda de massa de 23% (temperatura ambiente a 170°C), que pode ser atribuída à perda de moléculas de água. A partir daí, pode ser observada uma perda gradual de massa ($\sim 11\%$), no intervalo de temperatura de 170 – 453 °C, que corresponde à perda de moléculas de DMF oclusas nos poros da matriz. A partir de então, inicia-se à desidroxilação dos oxo-clusters de zircônio e a decomposição do material ($\Delta m = 22\%$). A temperatura *onset* (T_{onset}) de decomposição dessa MOF é alta (453 °C), que tem sido utilizada como indicativo da estabilidade térmica de um composto. Vale ressaltar que o perfil da curva obtido é semelhante àquele reportado na literatura.^{61,62.}

5.1.4 Caracterização da MIL-100(Fe)

A MIL-100 (Fe) foi sintetizada pelo método hidrotérmico assistido por micro-ondas e é formada pela interação de íons Fe^{3+} com o ligante ácido trimésico, como ilustrado na Figura 31. A síntese resultou em um pó vermelho tijolo, microcristalino

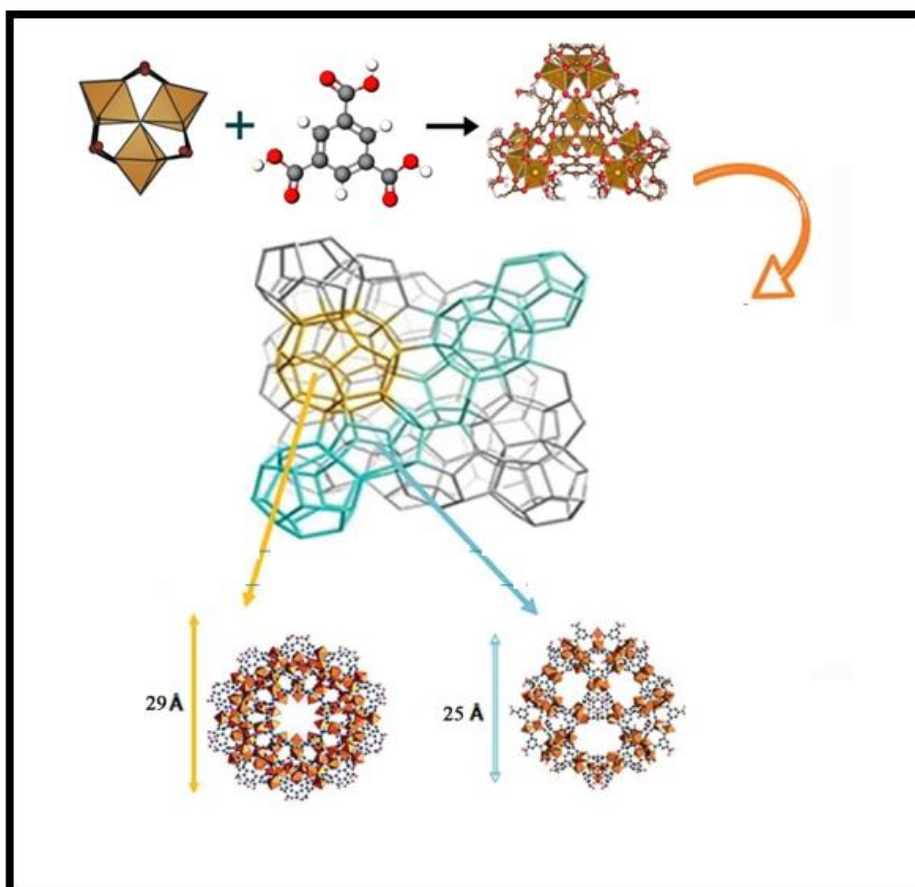


Figura 31-Esquema de reação entre os íons Fe^{3+} e o ligante ácido trimésico para a formação da MIL-100(Fe). Fonte: Adaptado de Márquez e colaboradores⁴⁸ e Simon e colaboradores⁶³.

A MIL-100(Fe) possui estrutura de um super tetraedro e consiste de clusters do tipo $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{X})(\text{H}_2\text{O})_2]^{6+}$ ($\text{X} = \text{OH}^-$ ou F^-) e ânions 1,3,5-benzenotricarboxilatos (BTC) organizados em uma estrutura rígida com dois tipos de poros (de 25 e 29 Å de diâmetro). A Figura 31 ilustra os trímeros de Fe^{3+} coordenados octaetricamente, que formam a estrutura de um super tetraedro juntamente com os ligantes orgânicos (ácido trimésico). Na parte de baixo da figura pode ser observada uma vista esquemática da estrutura porosa da MIL-100 (em cima) e dos diferentes tipos de poro (em baixo).^{64,63}

O espectro vibracional na região do infravermelho (IV) da MIL-100(Fe) está ilustrado na Figura 32.

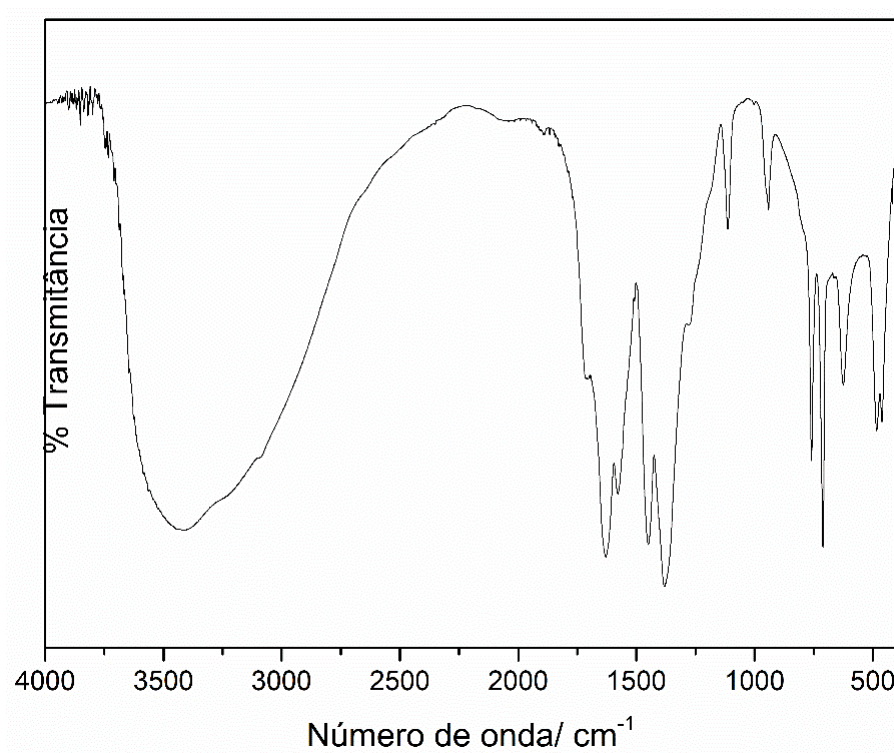


Figura 32-Espectro vibracional na região do infravermelho da MIL-100(Fe). Fonte: Autor.

Conforme mostrado na Figura 32, no espectro vibracional na região do infravermelho da MIL-100(Fe) não pode ser observada a presença de uma banda em 1702 cm^{-1} o que indica que o ligante H_3BDC está coordenado ao metal (Fe^{3+}), visto que esta banda está associada ao ligante livre. A banda em 3427 cm^{-1} está corresponde ao estiramento OH; A banda em 1636 cm^{-1} está relacionada ao estiramento C=O; enquanto a banda em 1446 cm^{-1} é atribuída a vibração OH; a banda em 1385 cm^{-1} está relacionada a vibração C-O; As bandas em 758 cm^{-1} e 712 cm^{-1} são atribuídas à vibração de alongamento C-H do anel benzênico; a banda em 483 cm^{-1} se refere à coordenação Fe-O. Desta forma, é possível inferir que provavelmente houve a formação da MIL-100 (Fe).^{48,88}.

A Figura 33 apresenta o padrão de difração do material obtido e também o padrão de difração de raios-X simulado para a MIL-100(Fe) que foi obtido utilizando o programa *Mercury*. (Código ICSD: 7102029).

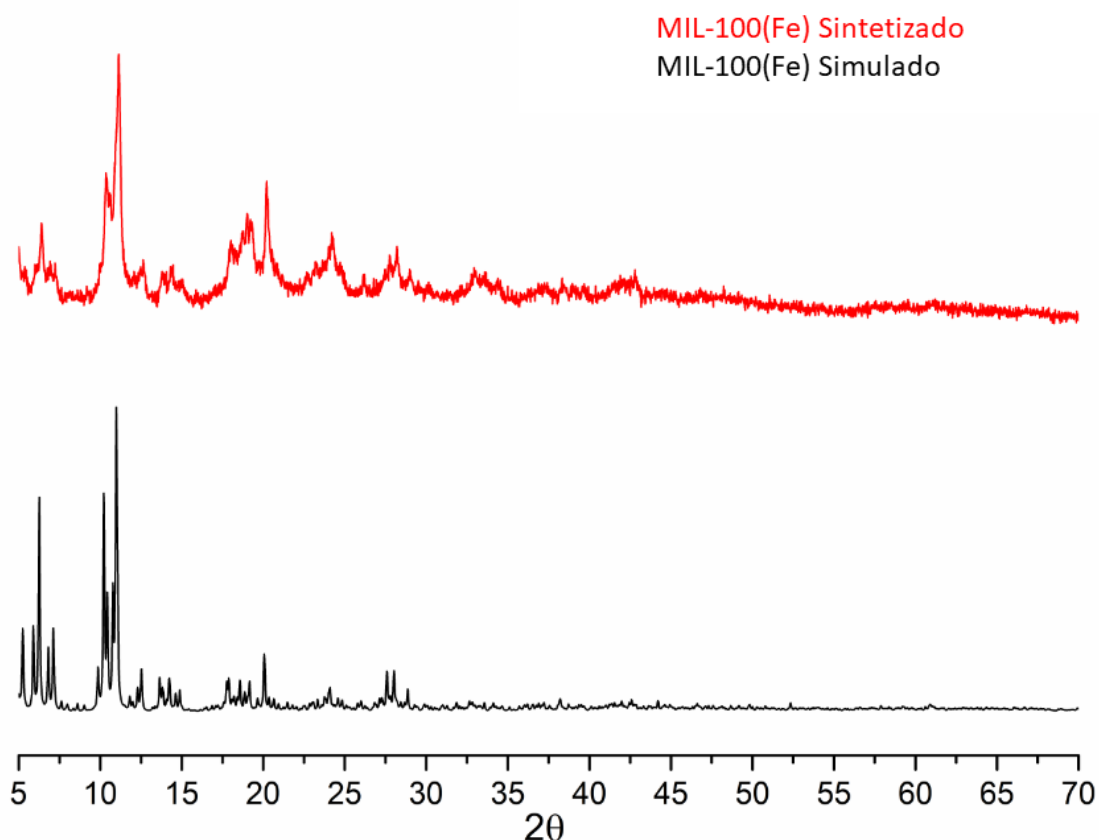


Figura 33-Perfis de difração de raios-X de pó do material obtido(vermelho) e da UiO-66simulado(preto).
Fonte: Autor

A partir dos difratogramas apresentados na Figura 33 é possível verificar que o material obtido é cristalino e não apresenta os picos bem definidos mas, quando se faz uma busca na literatura de DRX da MIL-100(Fe), os difratogramas encontrados ficam bem próximos do difratograma do material obtido, como o padrão obtido por Meta e colaboradores⁶³, Mahmoodi e colaboradores⁶⁵, Mahugo e colaboradores⁶⁶, confirmando a formação da fase requerida. As principais reflexões obtidas a partir dos difratogramas da MIL-100(Fe) simulado e sintetizado estão compiladas na Tabela 7.

Tabela 7- Principais reflexões a partir dos difratogramas da MIL-100(Fe) simulado e sintetizado. Fonte: Autor.

<i>hkl</i>	MIL-100(Fe) simulado	Composto obtido
	2Θ (°)	2Θ (°)
(3,3,1)	5,3	5
(5,1,1)	6,2	6.,
(5,3,1)	7,1	7,1
(8,2,2)	10,2	10,3
(9,1,1)	10,9	11,1
(10,2,2)	12,5	12,6
(10,6,2)	14,2	14,5
(13,7,1)	17,8	17,9
(15,3,1)	18,6	18,6
(15,5,1)	19,1	19
(16,4,2)	20,1	20,1
(16,16,2)	27,6	27,6
(18,12,8)	28	28
(22,8,4)	28,9	28,9

As curvas TG e DTA da MIL-100(Fe) são apresentadas na Figura 34.

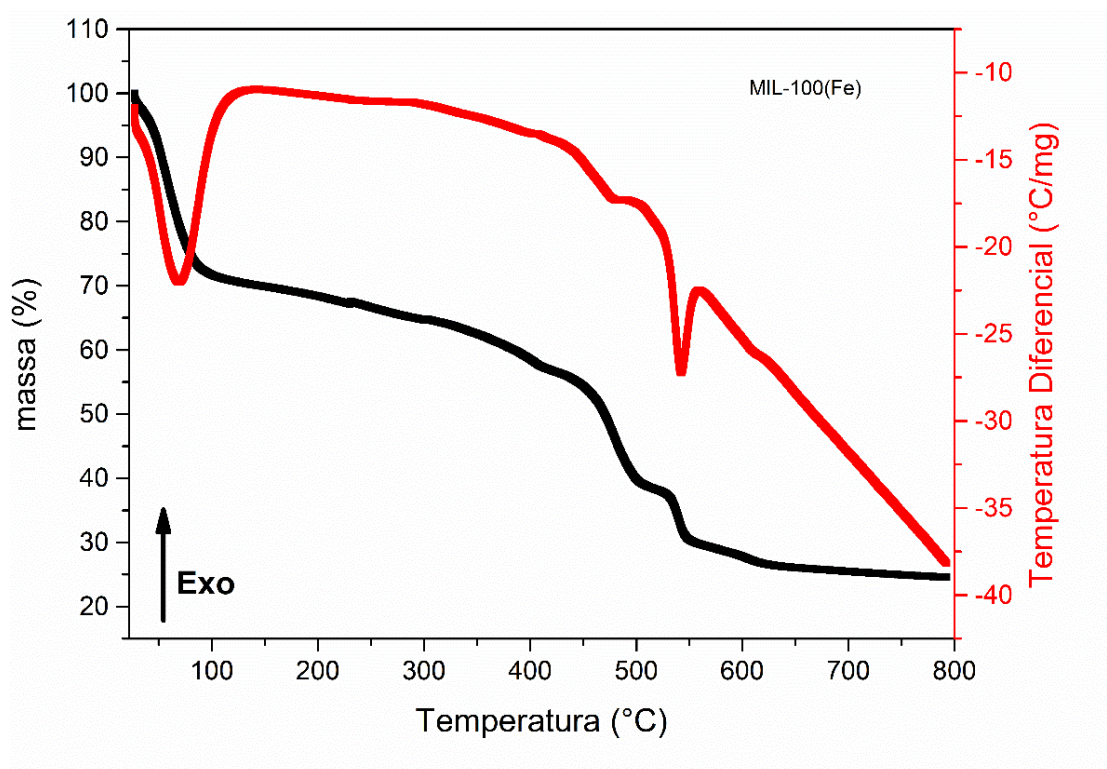


Figura 34-Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da UiO-66. Fonte: Autor

Os dados da TG revelam uma perda inicial de massa de 29%, da temperatura ambiente a 109°C, que pode ser atribuída à saída de moléculas de água. A partir daí, observamos uma perda de massa pequena (~ 4%), de 109°C até 226°C, que deve corresponder à perda de moléculas de água coordenadas aos trímeros de ferro. A decomposição térmica do material (42% de perda de massa) ocorre a partir de 426 °C (T_{onset}). Vale destacar que o perfil da curva obtido é semelhante ao difratograma reportado na literatura para essa MOF de ferro.^{48, 63,67.}

5.1.5 Tentativa de obtenção de uma MOF inédita constituída por Zn(II) e pelo ligante Fluconazol

O fluconazol [2- (2,4-difluorofenil) -1,3-bis (1,2,4-triazol-1-il) -propan-2-ol] é um medicamento utilizado para tratar infecções invasivas. HFlu, como também é comumente abreviado, possui sítios de coordenação para íons metálicos através de dois triazóis terminais. O fármaco ainda possui recursos para realizar interações intermoleculares como ligações de hidrogênio (grupo álcool) e interações $\pi - \pi$ (anel aromático). A estrutura do fluconazol está ilustrada na Figura 35. A síntese resultou em um pó branco microcristalino

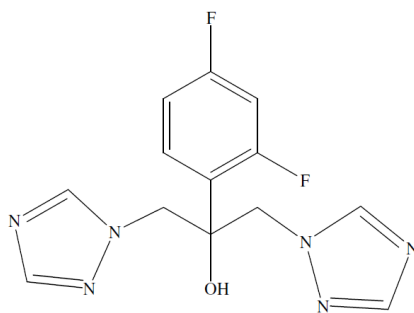


Figura 35- Estrutura química do fármaco Fluconazol.

Considerando o fármaco acima ilustrado e o metal Zn^{2+} , uma rota sintética para criação de uma MOF inédita foi investigada e os espectros vibracionais na região do infravermelho do composto obtido e do fluconazol livre estão ilustrados na Figura 36.

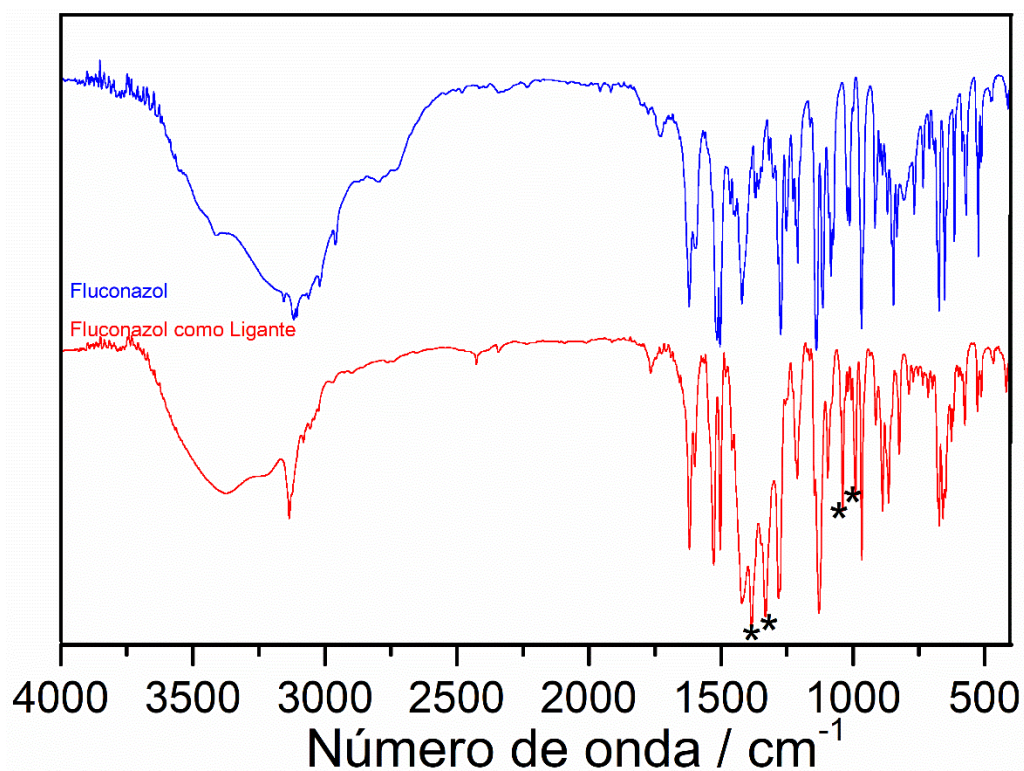


Figura 36- Espectros vibracionais na região do infravermelho do fluconazol livre (azul) e do composto obtido (vermelho). Fonte: Autor.

As bandas e respectivas atribuições referentes às frequências vibracionais do material obtido, bem como aquelas descritas na literatura para o fluconazol, estão compiladas na Tabela 8.

Tabela 8- Principais frequências na região do infravermelho do composto obtido e as frequências do fluconazol.⁶⁸ Fonte: Autor

Atribuição	Número de onda/ cm ⁻¹	
	Composto obtido	Fluconazol
ν OH(Ligação-H)	3133 <i>w</i>	3156 <i>w</i>
ν CH anel triazol	3078 <i>sh</i>	3118 <i>w</i>
ν CH anel aromático	3052 <i>sh</i>	3069 <i>w</i>
ν CH anel aromático	3026 <i>sh</i>	3016 <i>w</i>
ν CH ₂	2963 <i>sh</i>	2963 <i>w</i>
ν C=C anel aromático	1619	1620 <i>s</i>
ν C=C anel aromático	1527	1515 <i>vs</i>
ν anel triazol	1501	1503 <i>vs</i>
δ CH ₂	1458	1451 <i>vw</i>
ν anel triazol	1421	1419 <i>m</i>
ν C=C anel aromático	---	1370 <i>vw</i>
ν C=C anel aromático	1346	1344 <i>sh</i>

ν anel triazol	---	1318 <i>vw</i>
δ OH	1274	1274 <i>vs</i>
δ_{ip} CH anel aromático	1254 <i>sh</i>	1254 <i>m</i>
δ_{ip} CH anel triazol	1210	1209 <i>m</i>
respiração anel triazol	1146 <i>sh</i>	1142 <i>vs</i>
ν CF	1128	1113 <i>s</i>
ν C-OH	1094	1081 <i>ms</i>
δ_{ip} CH anel aromático	1018 <i>sh</i>	1020 <i>m</i>
δ_{ip} CH anel triazol	965	967 <i>s</i>
δ anel triazol	914	915 <i>m</i>
δ_{oop} CH anel aromático	864	869 <i>m</i>
δ_{oop} CH anel triazol	846 <i>sh</i>	847 <i>s</i>
δ_{oop} CH anel aromático	824	833 <i>w</i>
δ_{oop} CH anel triazol	787	802 <i>w</i>
CH ₂ <i>rocking</i>	753 <i>sh</i>	767 <i>m</i>
δ_{oop} CH anel aromático	734 <i>sh</i>	733 <i>w</i>
ν anel aromático	673	674 <i>vs</i>
δ anel triazol	659	652 <i>s</i>
ν anel aromático	616 <i>vw</i>	616 <i>s</i>
δ_{ip} CF anel aromático	575	571 <i>m</i>
δ anel	528 <i>m</i>	524 <i>s</i>

ν = *stretching*; δ = *bending*; *s*= *strong*, *m*= *medium*, *w*= *weak*, *vw*= *very weak* ; *ip*=*in plane*; *oop*= *out-of-plane*

Com base nos espectros vibracionais mostrados na Figura 36, pode-se inferir que houve alteração no espectro vibracional do infravermelho do composto obtido (fluconazol utilizado como ligante da MOF) quando comparado ao fluconazol livre. As bandas observadas, por exemplo, em 1037 e 990 cm⁻¹ são observadas no espectro do composto

obtido, mas não aparecem no espectro do fluconazol livre. Bandas características do anel triazol mudaram consideravelmente de intensidade: 847 s que passou a ser 846 sh e 1142 vs que passou a ser 1146 sh. Bandas do anel aromático também tiveram suas intensidades modificadas: 1254 m passou a ser 1254 sh, 1018 sh passou a ser 1020 m, 734 sh passou a ser 733 w e 616 vw passou a ser 616 s. Já as bandas em 1370 e 1318 deslocaram de 1370 para 1383 e de 1318 para 1330 no complexo, ambas estão relacionadas ao estiramento c=c do anel aromático do triazol. Essas informações dão indícios de coordenação entre o Zn e o fluconazol.

A Figura 37 apresenta o padrão de raios-X do material obtido.

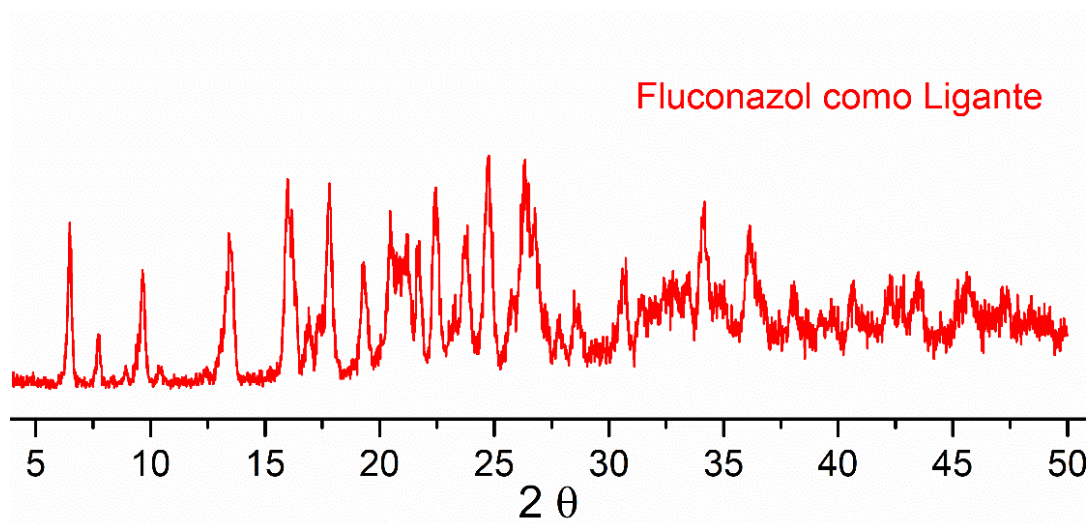


Figura 37-Perfil de difração de raios-X de pó do material obtido. Fonte: Autor.

Como pode-se observar, o composto obtido é cristalino e uma das características das MOFs é sua alta cristalinidade. Desta forma, foi feita uma busca na literatura para verificar a existência de relatos de MOFs utilizando o fluconazol como ligante, o que ainda não foi relatado na literatura. Zhang et.al realizaram a síntese e caracterização por DRX de quatro complexos de fluconazol ligados em ponte com zinco(II), $[\text{Zn}(\text{HFlu})\text{Cl}_2(\text{DMF})]_2$ (1), $\{[\text{Zn}(\text{HFlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{DMF}\}_n$ (2), $\{[\text{Zn}(\text{HFlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2\}_n$ (3) e $\{[\text{Zn}(\text{HFlu})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (4) [HFlu = 2-(2,4-difluorophenyl)-1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol].

Como utilizamos água e nitrato de zinco (ver ítem 3.2.3 da parte experimental) na rota sintética proposta, o DRX do complexo 3 (CCDC: 602704) poderia ser utilizado para análise comparativa com o DRX obtido na síntese realizada com o objetivo de obtenção da MOF inédita. O referido DRX está ilustrado na Figura 38.

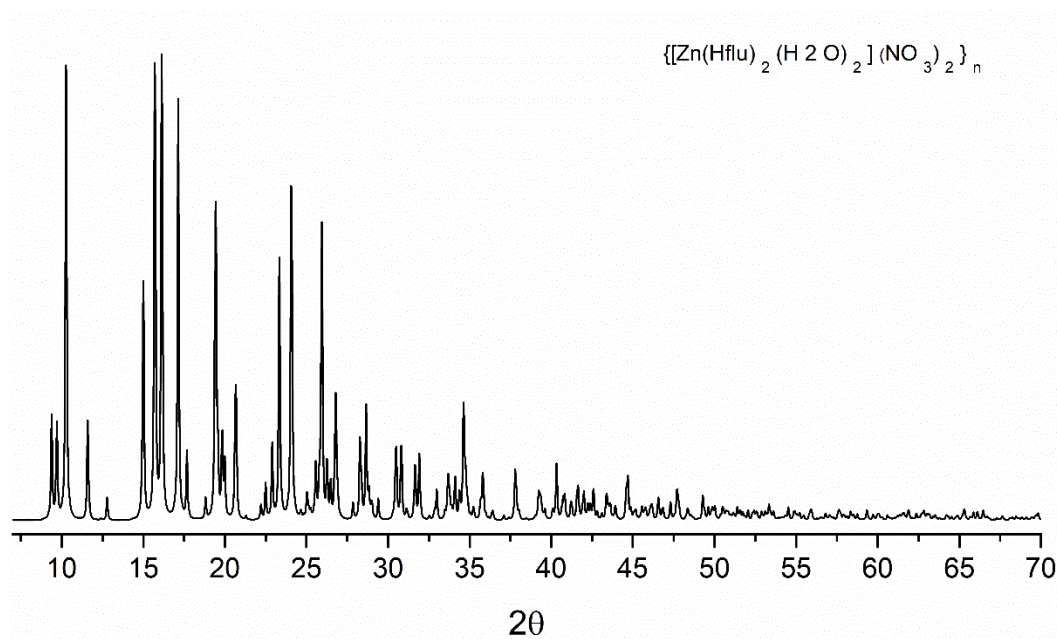


Figura 38-Perfil de difração de raios-X de pó do complexo 3. Fonte: Autor.

Comparando os perfis DRX, foi observado que não se trata do mesmo material, sendo assim, pode-se inferir por esta técnica que houve a formação de uma nova fase. Análise termogravimétrica acoplada à espectrometria de massas (TGA-MS), microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) e medidas de adsorção de nitrogênio deverão ser realizadas em breve para auxiliar na caracterização do material obtido.

5.2 Caracterização de HDLs

Como o objetivo do presente trabalho é construir estruturas do tipo-core shell entre MOFs e HDLs, é preciso sintetizar os referidos materiais separadamente e caracterizá-los para só então seguir adiante no que diz respeito à síntese de estruturas complexas envolvendo os dois materiais.

As MOFs utilizadas neste trabalho foram caracterizadas como demonstrado até o momento. Os HDLs sintetizados pelo grupo da professora Dr^a Vera Regina Leopoldo Constantino não foram caracterizados previamente por mim, para incluí-las neste trabalho, mas podem ser vistas em um artigo publicado por Magri e colaboradores⁴⁹. O que nos interessava saber até este momento do trabalho era a natureza da carga destes HDLs (potencial zeta: HDL-CMC negativo, HDL Zn₂Al-CO₃²⁺ e HDL Zn₂Al-Cl positivo) pois a interação dos HDLs com as MOFs seria por meio de interações eletrostática e o tamanho dos mesmos já que se buscava um recobrimento total na

formação de estruturas tipo core-shell. Na tentativa da obtenção de estruturas tipo core-shell entre o HDL-CMC e a ZIF-8, experimentos preliminares mostraram que seria necessário a obtenção de HDLs com partículas menores ou não agregadas (resultado apresentado posteriormente) e por isso foi sintetizado os HDLs $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$ a partir da hidrólise da uréia e o $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$. Todas as sínteses resultaram em um pó branco microcristalino

5.2.1 Caracterização do HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$ (Hidrólise da Uréia)

O espectro vibracional na região do infravermelho do HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$ obtido está apresentado na Figura 39.

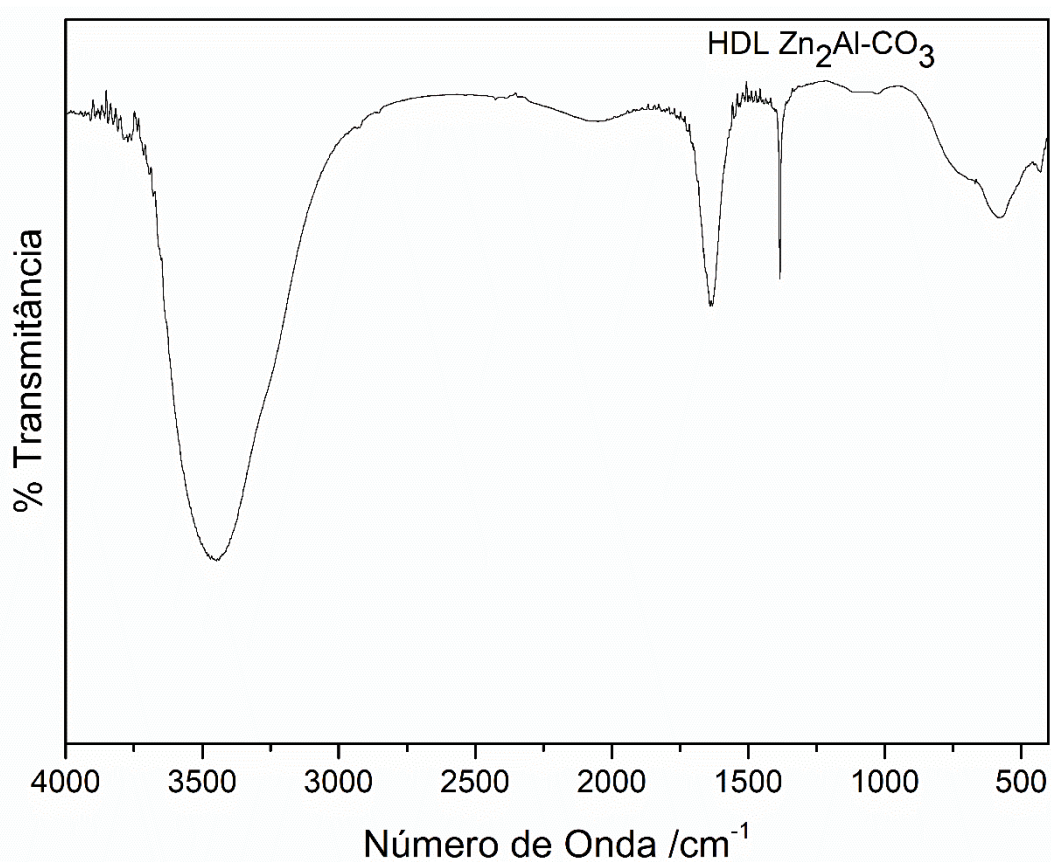


Figura 39-Espectro vibracional na região do infravermelho HDL Zn_2AlCO_3 . Fonte: Autor.

As bandas e respectivas atribuições referentes às frequências vibracionais do material obtido, estão compiladas na Tabela 9.

Tabela 9- Principais frequências na região do infravermelho para o HDL Zn₂Al-CO₃/ureia.⁴⁹

HDL Zn ₂ Al-CO ₃	
Tentativa de Atribuição	Número de onda/ cm ⁻¹
ν OH (M-OH e H ₂ O)	3469vs
ν OH (H ₂ O--CO ₃ ²⁻)	2928vw
δ_{ip} H ₂ O	1640m
ν_{as} CO ₃ ²⁻	1385m
ν_s CO ₃ ²⁻	1070vw
δ_s (HO-Al-OH)	675sh
ν_{as} (M ²⁺ -O-Al)	576w
ν_s (M ²⁺ -O-Al)	----
δ_{as} (H-Zn ²⁺ -OH)	525
ν_s (M ²⁺ -O-Al)	---
δ_{as} (M ²⁺ -O-Al)	430vw
δ (O-M ²⁺ -O)	---

ν = stretching; δ = bending; s= strong, m= medium, w= weak, vw= very weak ; s= symmetric; as= antisymmetric.

Com base nas atribuições contidas na Tabela 9, e na observação do espectro vibracional mostrado na Figura 39, pode-se inferir por esta técnica que muito provavelmente houve a formação da fase desejada, o hidróxido duplo lamelar Zn₂Al-CO₃.

A Figura 40 apresenta os padrões de difração do material obtido.

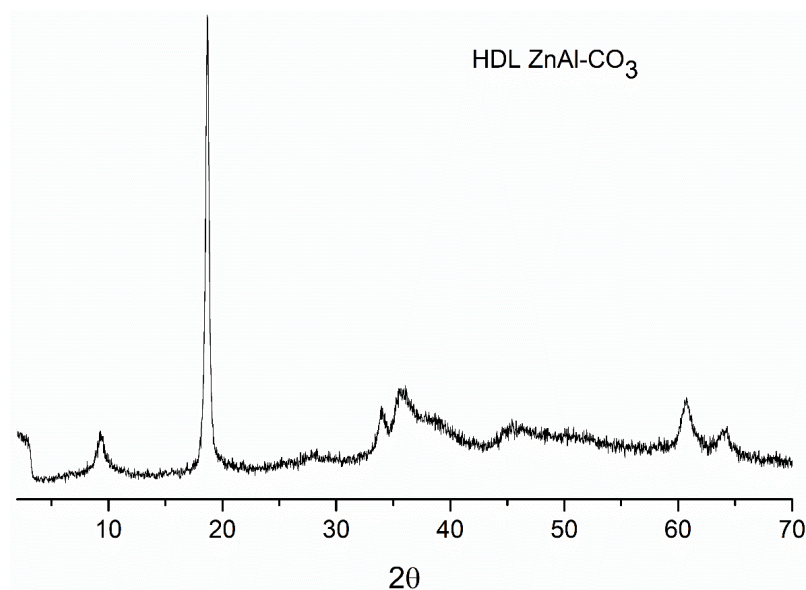


Figura 40-Perfil de difração de raios-X de pó para o HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3/\text{ureia}$. Fonte: Autor.

Os picos abaixo de 30 graus (2θ), são referentes às ordens sucessivas da reflexão basal, derivada da organização das lamelas dos HDLs ao longo do eixo de empilhamento c . Os valores da distância interplanar (d_{hkl}) podem ser calculados substituindo-se os valores de θ , obtidos a partir do difratograma, na equação de Bragg. Para valores de 2θ cima de 30 graus, são observados os picos referentes às reflexões não basais relacionadas à estrutura interna das lamelas.

A amostra pode ser indexada assumindo uma célula hexagonal com simetria romboédrica (3R) e grupo espacial R-3m. As principais reflexões estão na Tabela 10.

Tabela 10- Principais reflexões para o difratograma do HDL- $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3/\text{ureia}$. Fonte: Autor.

Hkl	HDL- $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$
	2θ ($^\circ$)
(003)	9,3
(006)	19
(101)	33,9
(104)	36,6
(110)	60,6
(1013)	64,3

A reflexão (003) fornece a distância interplanar $d_{003} = 0,94 \text{ nm}$ ($9,4 \text{ \AA}$). A reflexão (110) fornece a distância intermetálica a . Portanto, o espaçamento basal encontrado para o material obtido é igual a $0,94 \text{ nm}$ e a distância intermetálica a é de $0,308 \text{ nm}$, sendo $a = 2 \times d_{110}$. O valor do espaçamento basal é superior ao valor usualmente reportado para material obtido pelo método da co-precipitação ($0,75 \text{ nm}$), o que pode indicar que o material possui alto grau de hidratação na região interlamelar. O valor do parâmetro a da célula unitária é compatível com um HDL de razão molar $\text{Zn}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ igual a 2. A amostra não possui alta cristalinidade, o que pode indicar que o tamanho das partículas é pequeno ou o material é desorganizado. Com esta técnica de caracterização, foi possível verificar, novamente, que houve a formação da fase desejada, o HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$.⁴⁹

Para avaliar a morfologia do material, foi utilizada a técnica de MEV-FEG Figura 41.

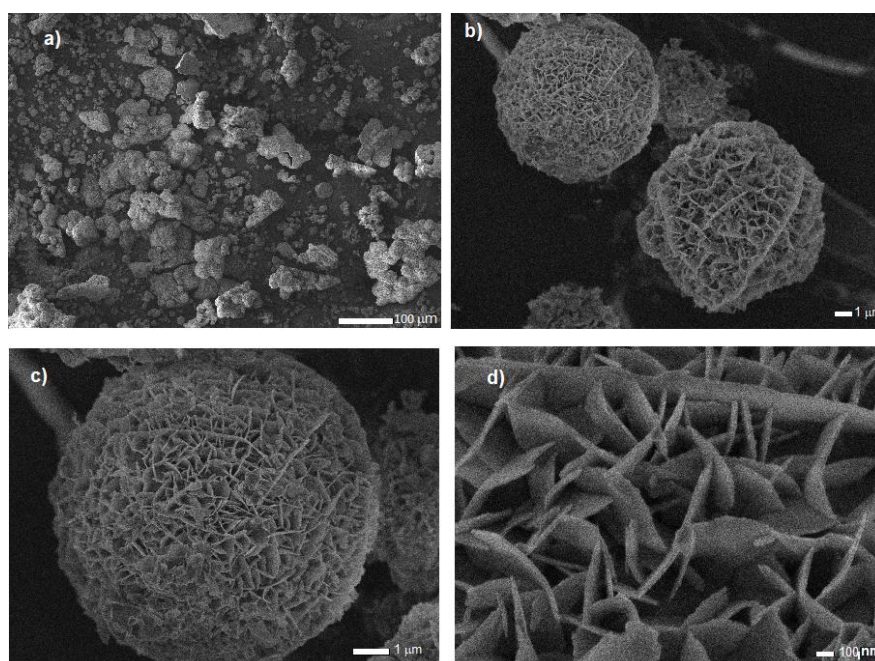


Figura 41-Imagens MEV-FEV do HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3/\text{ureia}$. Em a) X150 b)5,000 c) X10,000 d) X25,000. Fonte: Autor.

As imagens FEG-MEV evidenciaram a formação de um agregado esférico formado por partículas de HDL de dimensões nanométricas, que se organizam em uma estrutura maior, com morfologia esférica e tamanho de aproximadamente 5 µm . O formato conhecido como “*rosas do deserto*” (*desert roses*) remete a diversos HDLs descritos na literatura.^{69,70}

A Figura 42 apresenta as curvas TGA-MS do composto HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3/\text{ureia}$. A curva TG mostra perdas de massa em três etapas, apresentando patamares bem definidos

como mostrado na Tabela 11. A primeira etapa, variando da temperatura ambiente (25°C) até 260°C, está relacionada à liberação de moléculas de água intercaladas e adsorvidas, conforme indicado pela curva MS (liberação de fragmentos $m/z=18$). Pode-se comprovar a descarbonatação em temperaturas acima de 100°C devido à detecção de alguns fragmentos $m/z= 44$, pico que equivale a CO₂. Na segunda etapa há uma perda severa de água (liberação de fragmentos $m/z=18$) acima de 260°C, o que comprova que a integridade da estrutura em camadas é de fato afetada por meio da desidroxilação. Na terceira etapa há perda de fragmentos $m/z=44$ em temperaturas acima de 400°C, este aumento está associado a descarbonatação.

Tabela 11- Atribuição de perdas de massa e picos DSC das curvas TGA-MS do composto obtido. Fonte: Autor.

ΔT (°C)	Perda de Massa (Δm , %)	Atribuição	picos DSC
25-260	5%	saída de H ₂ O*	~100°C (endo)
261-360	15%	Desidroxilação	270, 325°C(endo)
360-940	10%	Descarbonatação	560°C (exo)

*moléculas de água adsorvidas na superfície e intercaladas

Ao término da pirólise do material, o resíduo não foi submetido à análise de DRX para verificação se houve, de fato, a formação de uma mistura de ZnO e ZnAl₂O₄ (espinélio), resíduos típicos da decomposição térmica de HDLs, devido a problemas no equipamento. Desta forma, esta análise será feita no IQUSP pela professora Vera Regina Constantino Leopoldo. A temperatura *onset* (T_{onset}) para o composto obtido é de 285°C, que tem sido utilizada como indicativo da estabilidade térmica de um composto.

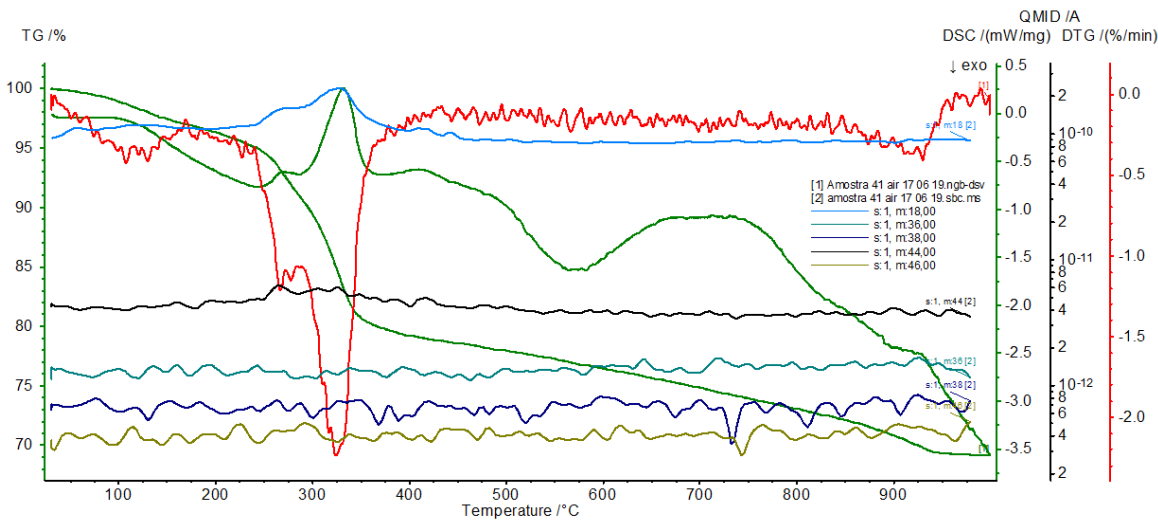


Figura 42-Curvas TGA-MS do composto obtido. Fonte: Autor.

5.3 Caracterização dos compósitos

5.3.1 Fluconazol@ZIF-8 (tentativa de incorporação do fármaco Fluconazol nos poros da MOF)

A tentativa de incorporação do fluconazol nos poros da ZIF-8 foi realizada via *one-pot synthesis* e o esquema de como seria esta incorporação está apresentado na Figura 43. A síntese resultou em um pó branco microcristalino

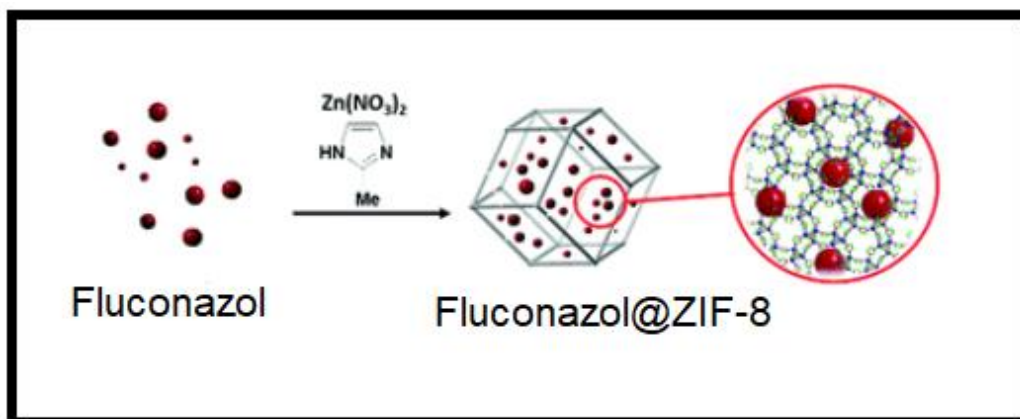


Figura 43-Ilustração esquemática da incorporação do Fluconazol nos poros da ZIF-8. Fonte: Adaptado de Chejn e colaboradores.⁷¹

Os espectros vibracionais na região do infravermelho do composto obtido, do fluconazol livre e da ZIF-8 estão ilustrados na Figura 44.

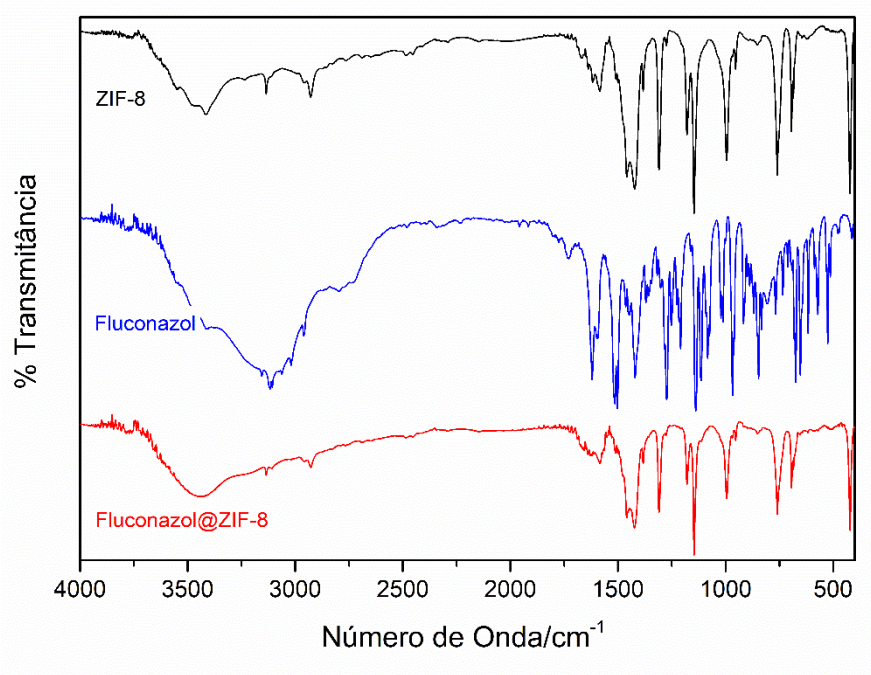


Figura 44-Espectro vibracional na região do infravermelho do composto obtido(vermelho), fluconazol(azul) e da ZIF-8(preto). Fonte: Autor.

Com base em uma análise comparativa entre os espectros vibracionais mostrados na Figura 44, pode-se inferir que o fármaco não foi incorporado nas cavidades da ZIF-8. O espectro do fluconazol é rico em bandas que não puderam ser observadas no espectro do composto obtido (que está idêntico ao apresentado para ZIF-8) a partir da tentativa de incorporação *in situ*. A hipótese mais provável diz ao fato de que foi usada uma relação zinco:2-metilimidazol muito alta (1:400), o que deve ter acarretado na coordenação preferencial e imediata do ligante imidazólico.

5.3.2 ZIF-8@HDL Zn₂Al-CMC Método I

Nomenclatura X@Y, onde o X é o núcleo (*core*) e Y a casca (*shell*)

A tentativa da obtenção de estruturas do tipo *core-shell* entre a ZIF-8 e o HDL Zn₂Al-CMC está ilustrada na Figura 45. O objetivo principal nesta síntese foi o recobrimento completo do HDL por ZIF-8, ou seja, teríamos atuando um *core* de HDL e um *shell* de ZIF-8. O método sintético utilizado neste caso foi o hidrotérmico assistido por micro-ondas. A síntese resultou em um pó de coloração areia, microcristalino

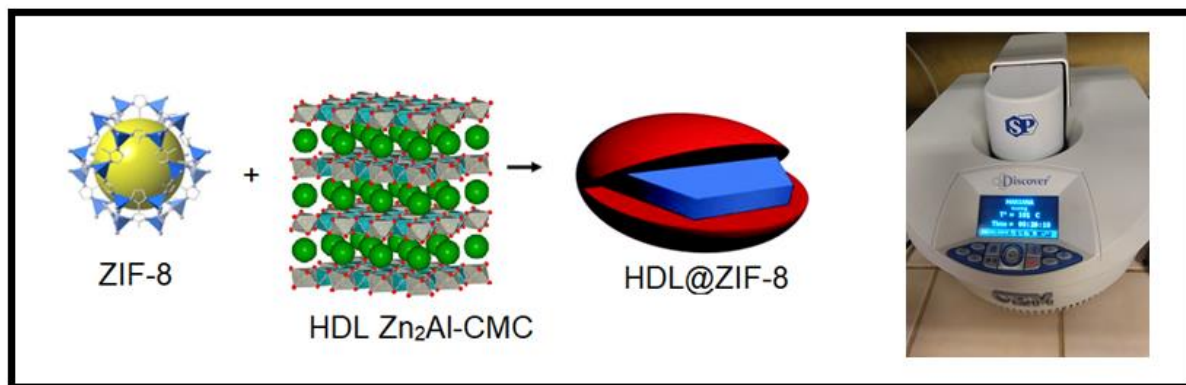


Figura 45-Ilustração esquemática da síntese entre a ZIF-8 e o HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$ para formação de uma estrutura tipo core-shell HDL@ZIF-8, em azul HDL (core) e em vermelho a ZIF-8 (shell). Fonte: Autor.

O material $\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$ foi escolhido para revestir a MOF porque entumece facilmente em água (inchamento osmótico), o que promove a esfoliação parcial do material. Ao término da reação tivemos um indício de que alguma reação química havia ocorrido, visto que a ZIF-8 é um pó branco e o HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$ também é um pó de coloração esbranquiçada, pois o material obtido apresentou coloração areia, como podemos observar na Figura 46. O tratamento em reator de micro-ondas a 140°C por 30 min e 299 W de potência pode ter decomposto a CMC.

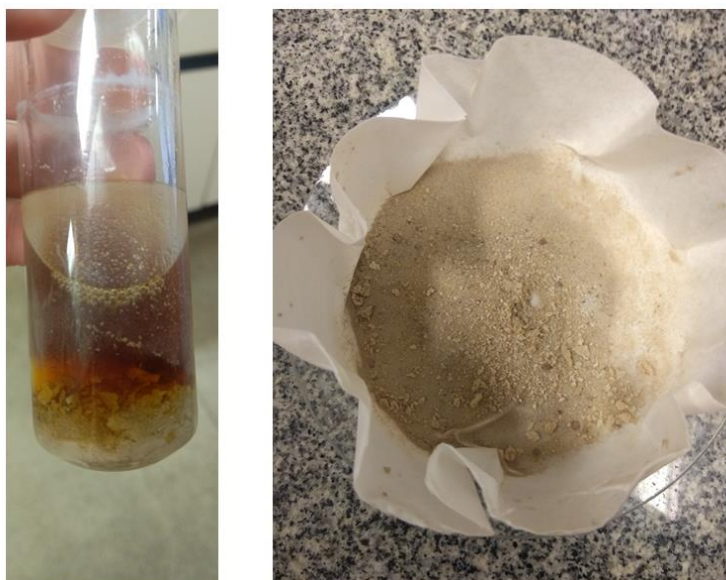


Figura 46-Reação entre a ZIF-8 e o HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$, do lado esquerdo temos o reator/tubo de micro-ondas contendo a mistura reacional após a síntese e do lado direito o composto obtido após filtração e sucessivas lavagens. Fonte: Autor

Os espectros vibracionais na região do infravermelho do composto obtido, da ZIF-8 e do HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$ estão ilustrados na Figura 47.

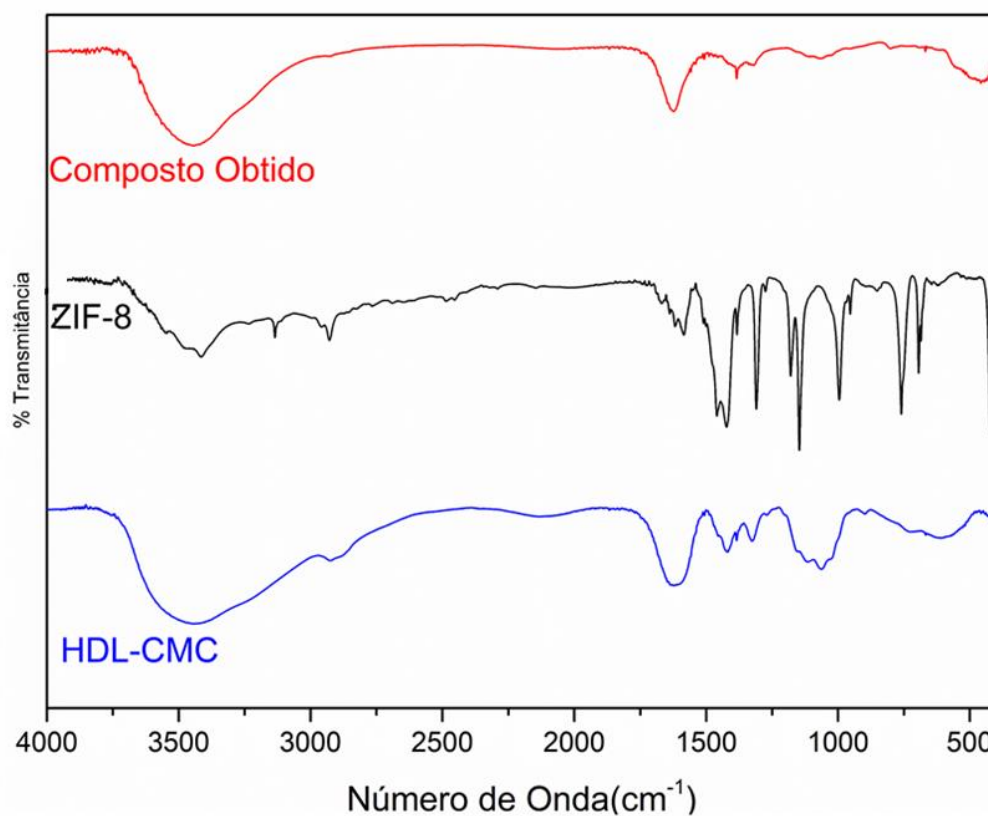


Figura 47-Espectro vibracional na região do infravermelho do composto obtido(vermelho), HDL Zn₂Al-CMC(azul) e da ZIF-8(preto). Fonte: Autor.

As principais bandas referentes a estrutura da ZIF-8 já foram apresentadas neste trabalho. As principais bandas referentes ao HDL-CMC (que foi fornecido pela professora Dr^a Vera Regina Leopoldo Constantino), bem como principais bandas do composto obtido com as respectivas atribuições, estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12- Principais frequências na região do infravermelho do composto obtido e as frequências do HDL-CMC encontradas na literatura.⁴⁹

Atribuição	Número de onda/ cm ⁻¹	
	Composto obtido	HDL-CMC
ν OH	3449	3600-3300 (bb)
ν_{as} CH ₂	---	2922
ν_s CH ₂	---	2869
ν_{as} COO ⁻	1622	1585
δ_{sc} CH ₂ e δ_{ip} COH	---	1448 (sh)
ν_s COO ⁻	---	1412
δ CH ₂ e δ CCH, δ HCO, δ COH	1386	1374 (sh)
δ_w CH ₂ e δ CCH, δ HCO, δ COH	1320	1320
δ_{tw} CH ₂ e δ CCH, δ HCO, δ COH	---	1264
ν_{as} C-C e ν_{as} C-O	1119	1150
ν C-O	1066	1095 (sh)
δ C-O	---	1046(sh)
δ C-O	---	1019
ν C-O	---	995 (sh)
δ C-H	806	895
δ_{rk} CH ₂ e δ_{oop} COH	---	703

Desta forma, com base nas atribuições das bandas da ZIF-8 e do HDL-CMC, bem como a observação do espectro do composto obtido, pode-se inferir por esta técnica que não houve a formação de estruturas do tipo *core-shell* entre a ZIF-8 e o HDL-CMC, posto que o espectro no IV do composto obtido não apresenta bandas características da MOF, mas apresenta bandas características do ZnO como: 1057 cm⁻¹ atribuída ao estiramento Zn-OH, 1322 cm⁻¹ atribuída ao estiramento C=O, 442 cm⁻¹ atribuída ao estiramento Zn-O.

A Figura 48 apresenta os padrões de difração do material obtido, do ZnO (ICSD: 26170), da ZIF-8 (CSD:FAWCEN), HDL-Zn₂Al-CO₃ (ICSD: 190041).

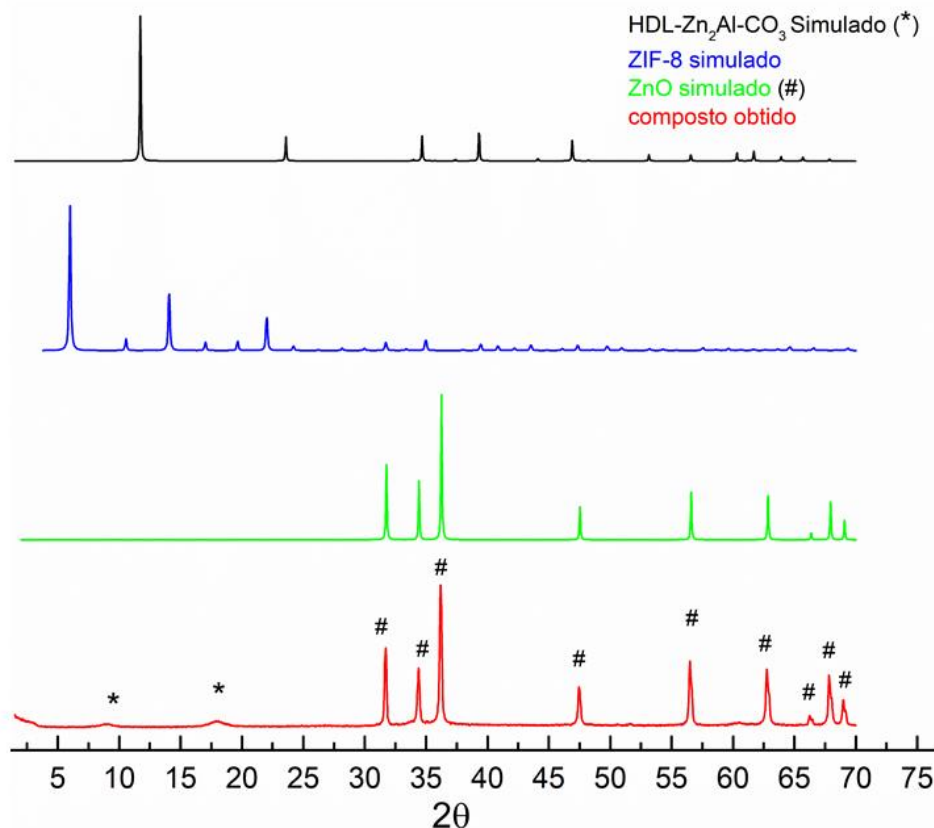


Figura 48- Perfil de difração de raios-X de pó do complexo obtido(vermelho), da ZIF-8 simulado(azul), do HDL-CMC (preto) e do óxido de Zinco (verde). No composto obtido * representa picos do HDL e # representa picos do ZnO. Fonte: Autor.

No geral, os difratogramas de pó dos HDLs apresentam três regiões distintas que fornecem informações sobre: (i) o espaçamento basal c_0 do sistema, (ii) a distância a entre os metais nas camadas de hidróxidos e (iii) o polimorfismo do sistema. O difratograma do composto obtido, apresentado na Figura 48 mostra uma mistura de fases. O primeiro pico, na região de ângulo baixo, com $2\theta = 9.15^\circ$ e o segundo pico com $2\theta = 18.18^\circ$ podem ser atribuídos ao HDL, mas o restante dos picos ao que tudo indica, são do ZnO (ICSD 26170). Nem o ligante 2-metilimidazol conseguiu estabilizar os íons Zn^{2+} através da coordenação.

Para avaliar a morfologia e o tamanho das partículas referentes ao material obtido nesta etapa do trabalho, a técnica de MEV-FEG, Figura 49.

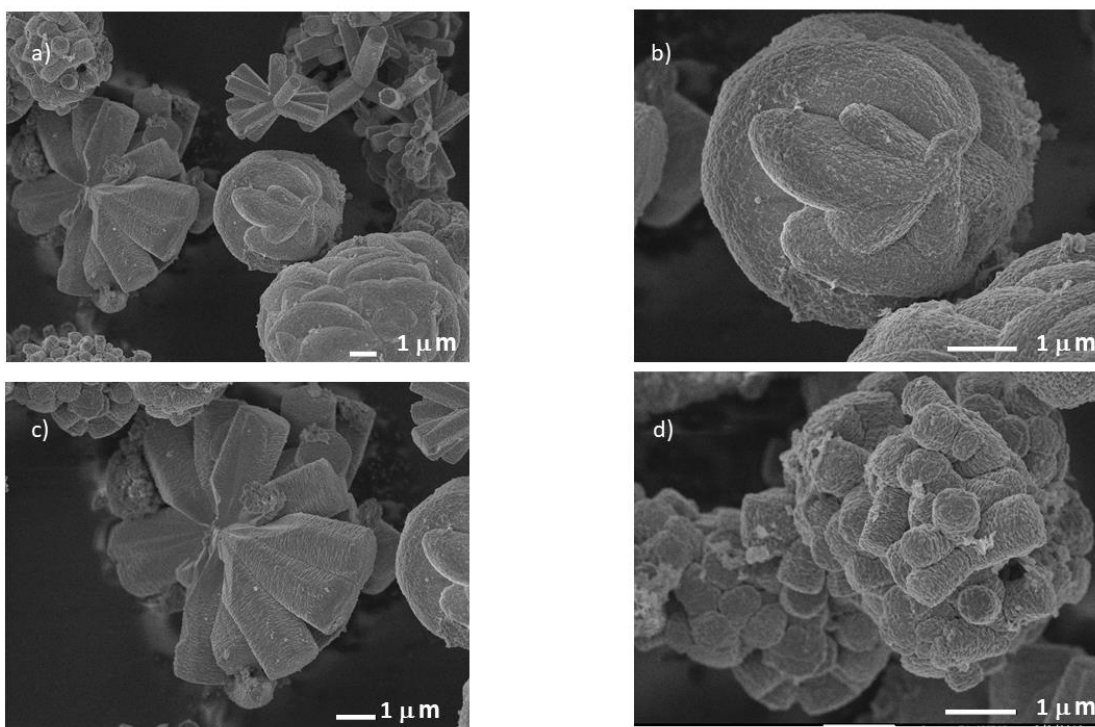


Figura 49- Imagens MEV-FEG do composto obtido. Em a) X7,000 b)X18,000 c) X10,000 d) X18,000. Fonte: Autor.

As imagens MEV-FEG evidenciaram a formação de um material constituído por uma mistura de fases como os experimentos de DRX já haviam mostrado. É possível observar partículas com uma morfologia bem característica de óxido de zinco (c) quando formado em pH neutro-ácido⁷⁷, além de um material lamelar associado à fase do HDL (b).

Para uma análise morfológica mais detalhada, foi também utilizada a microscopia eletrônica de transmissão. As imagens MET encontram-se na Figura 50

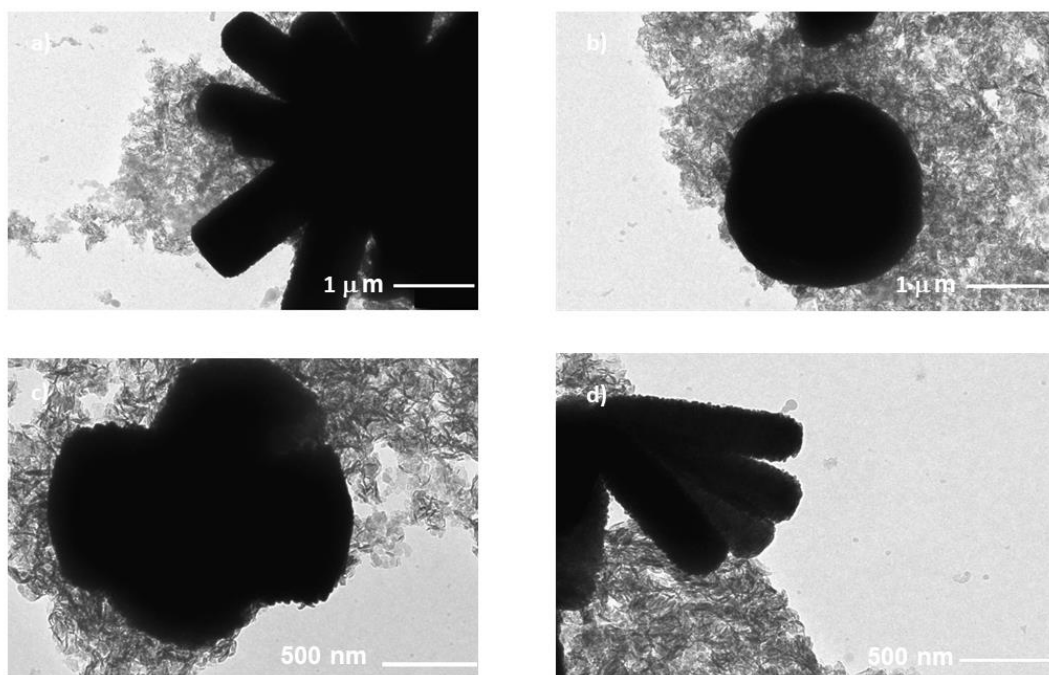


Figura 50-Imagens MET do composto obtido. Fonte: Autor.

As imagens MET confirmaram a formação de duas fases, uma delas associada ao ZnO (a,d) e outra referente à fase lamelar (b,c).

5.3.3 ZIF-8@HDL Zn₂Al-CMC Método II

A tentativa da obtenção de estruturas do tipo core-shell entre a ZIF-8 e o HDL Zn₂Al-CMC está ilustrada na Figura 51. O objetivo principal nesta síntese foi o recobrimento completo do HDL por ZIF-8, ou seja, teríamos atuando no *core* o HDL e no *shell* a ZIF-8. O método sintético utilizado neste caso foi o hidrotérmico. A síntese resultou em um pó branco microcristalino

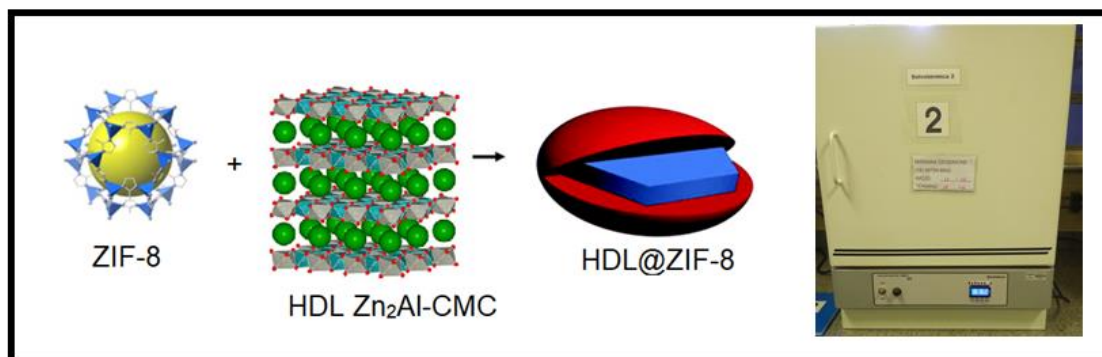


Figura 51-Ilustração esquemática da síntese entre a ZIF-8 e o HDL Zn₂Al-CMC para formação de uma estrutura tipo core-shell HDL@ZIF-8. Fonte: Autor.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho do composto obtido, da ZIF-8 e do HDL-CMC estão ilustrados na Figura 52.

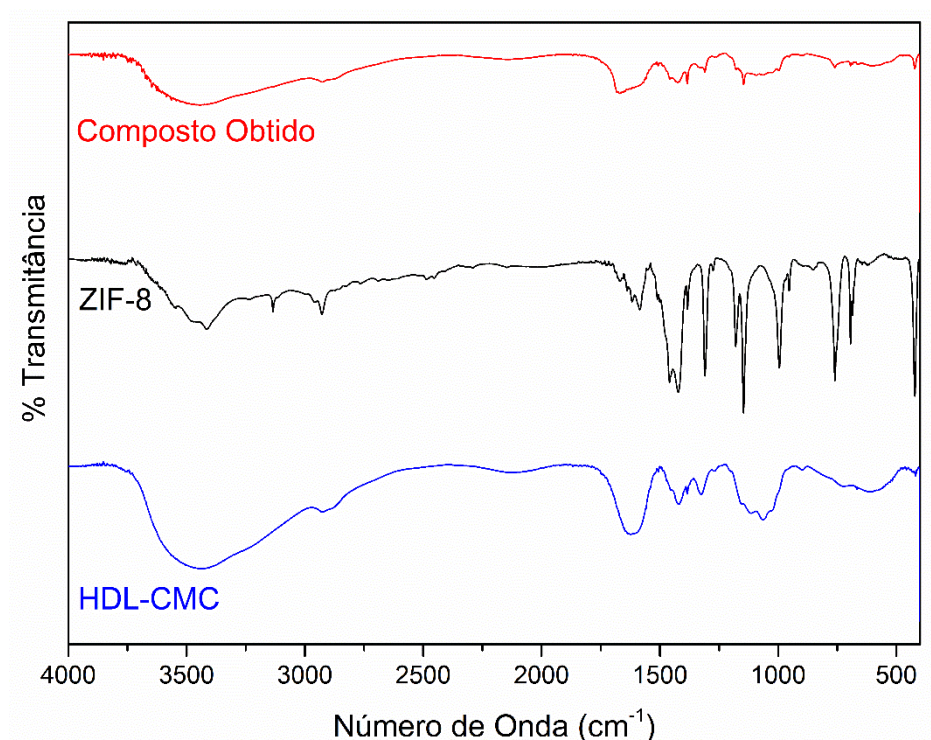


Figura 52-Espectros vibracionais no infravermelho da ZIF-8 (preto), do HDL-CMC (azul) e do composto obtido (vermelho). Fonte: Autor.

Com base nas atribuições da ZIF-8 e do HDL-CMC que já foram descritos neste trabalho, e na observação do espectro vibracional do composto obtido, pode-se inferir por esta técnica que houve a formação de um compósito entre as estruturas da ZIF-8 e do HDL-CMC. Pode-se observar mudanças no espectro vibracional do composto obtido devido a presença de bandas da ZIF-8, pouco intensas devido à concentração da mesma no compósito obtido que pode ser observado no MEV a seguir. A ordem da adição dos reagentes faz diferença na formação deste compósito. Quando o íon metálico é adicionado primeiro, como analisado na síntese anterior (método I), o resultado obtido é a formação de óxido de zinco, além do HDL-CMC. Já quando o ligante é adicionado primeiro, (método II), a ZIF-8 é formada, resultando em um compósito entre o HDL-CMC e a MOF.

Para avaliar a morfologia do material, foi utilizada a técnica de MEV-FEG, Figura 53.

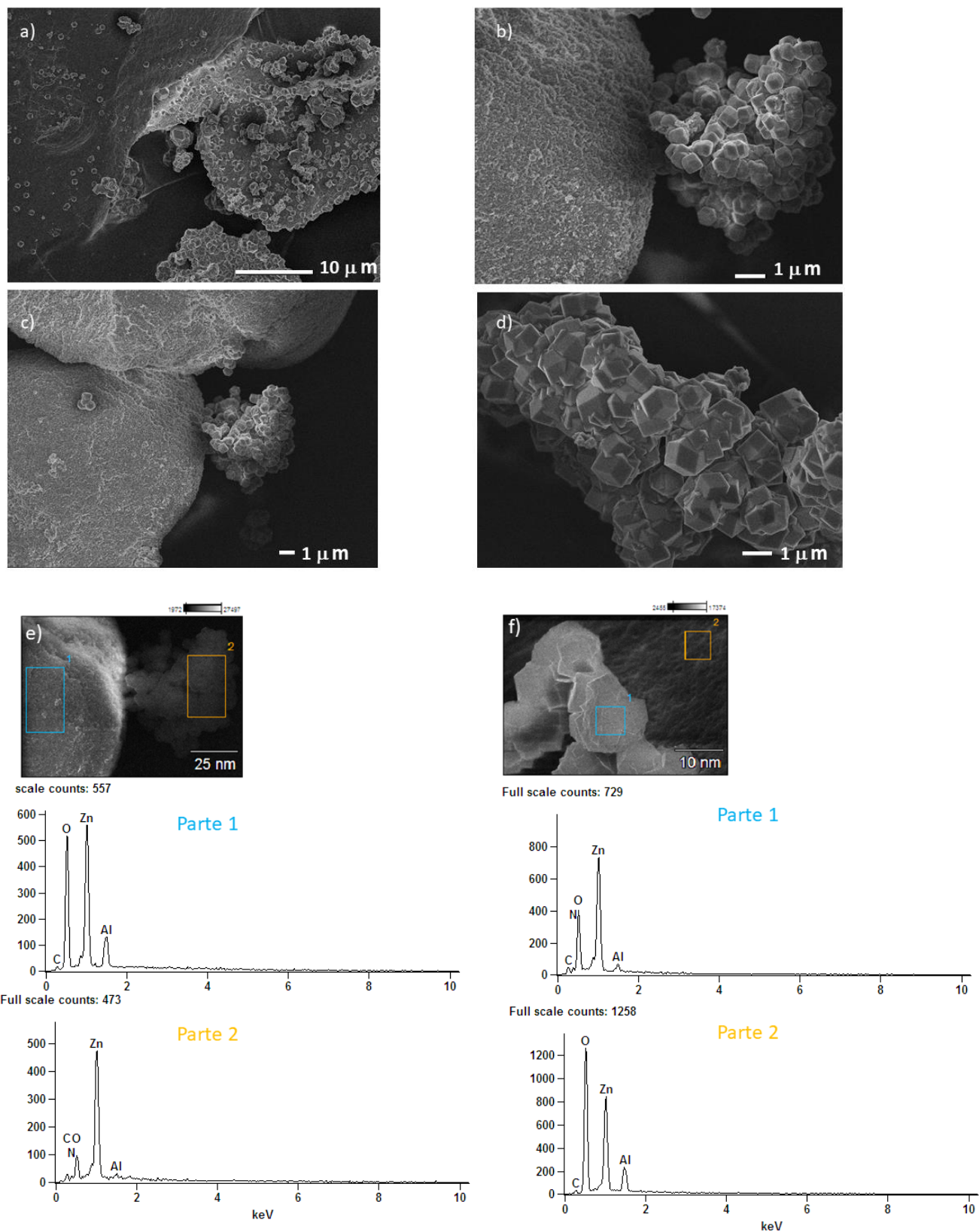


Figura 3- Imagens MEV-FEG e EDS do composto obtido. Fonte: Autor.

As imagens MEV-FEG confirmaram a hipótese levantada a partir dos dados de espectroscopia vibracional. Como pode ser observado nas imagens da Figura 53, houve nesse caso a formação de um material híbrido composto pela ZIF-8 e o hidróxido duplo lamelar Zn_2Al -CMC. Este foi um grande avanço na pesquisa, visto que pode ser observada pela primeira vez uma possibilidade real de interação entre as partículas dos dois materiais (ZIF-8 e o HDL-CMC). No entanto, como também revela a figura, tratam-se de partículas de tamanhos muito diferentes e, por essa razão, mesmo havendo interação, não havia possibilidade de recobrimento completo do HDL-CMC pela ZIF-8 (a tentativa de diminuição do tamanho das partículas de HDL foi apresentada anteriormente neste trabalho e se justifica neste momento). As análises via espectroscopia por energia dispersiva (EDS) são apresentadas nas figuras 53e, 53f e confirmam a presença de elementos Zinco e nitrogênio que compõem a ZIF-8.

5.4 Caracterização de Estruturas do Tipo *Core-Shell*

5.4.1 Bio-MOF-1@HDL Zn_2Al -Cl

A tentativa da obtenção de estruturas do tipo *core-shell* entre a bio-MOF-1 e o HDL Zn_2Al -Cl está ilustrada na Figura 54. O objetivo principal nesta síntese foi o recobrimento completo da bio-MOF-1 (*core*, em vermelho) pelo HDL (*shell*, em azul). A síntese resultou em um pó branco microcristalino

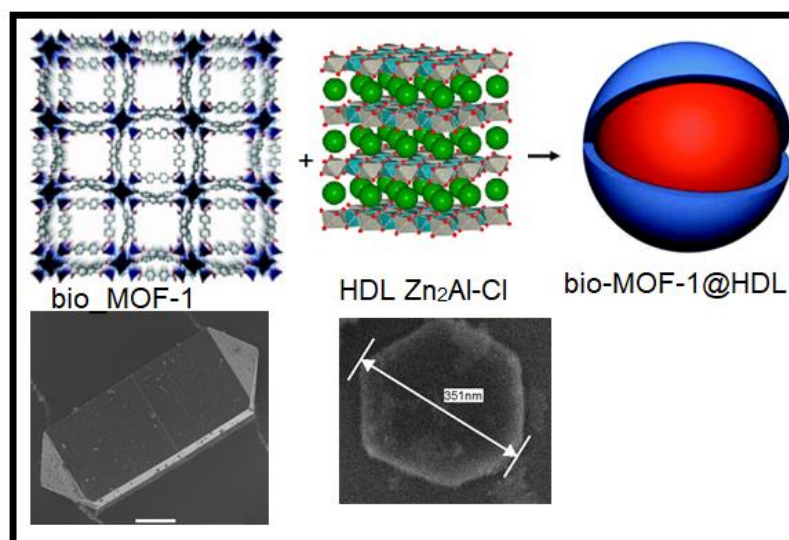


Figura 54- Ilustração esquemática da síntese entre bio-MOF-1 e o HDL Zn_2Al -Cl para formação de uma estrutura tipo *core-shell* bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.

Para esta síntese foi realizado o protocolo de troca de solvente da bio-MOF-1. Foi trocado DMF por etanol e para isso, foi retirado todo o DMF presente no vial contendo os cristais da bio-MOF-1 e adicionado etanol que permaneceu por 5 minutos em contato com os cristais. Em seguida, este etanol foi retirado do vial, descartado e uma nova alíquota desse solvente foi adicionada, permanecendo por mais 5 minutos em contato com os cristais da MOF. Este procedimento foi repetido por 3 vezes com tempo de contato de 5 minutos e 3 vezes com tempo de contato de uma hora. Transcorrido esse período de tempo, o etanol foi retirado do vial, descartado e uma última alíquota foi adicionada, permanecendo durante a noite em contato com os cristais da bio-MOF-1.

Para comprovar a eficácia do protocolo de troca de solvente, foi realizada uma análise de RMN de ^1H das amostras após a digestão com ácido clorídrico deuterado. O espectro de RMN de ^1H para a bio-MOF-1 antes da troca de solvente, ou seja, ainda com moléculas de DMF nos poros, pode ser observado na Figura 55.

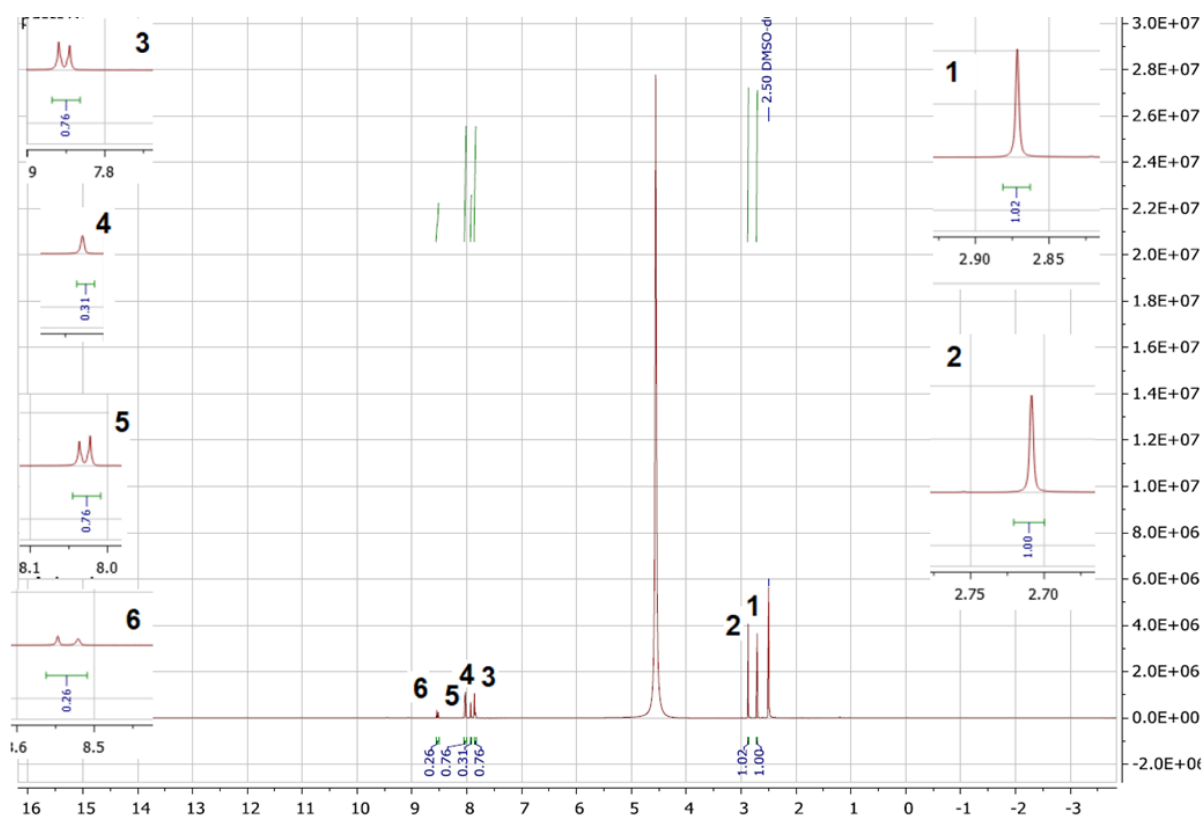


Figura 55- Espectro de RMN de ^1H para a bio-MOF-1 com DMF ocluso nos poros. Fonte: Autor.

O espectro de ressonância da Figura 55 apresenta, como esperado, sinais associados à presença do solvente dimetilformamida em 7,95 ppm (s) referente a CH; 2,89 ppm (s) referente a CH_3 ; 2,73 ppm (s) referente a CH_3 . Após o protocolo de troca de solvente, nova análise foi realizada, como mostra a Figura 56 que apresenta o espectro de ressonância de hidrogênio da bio-MOF-1 contendo moléculas de etanol oclusas nos poros.

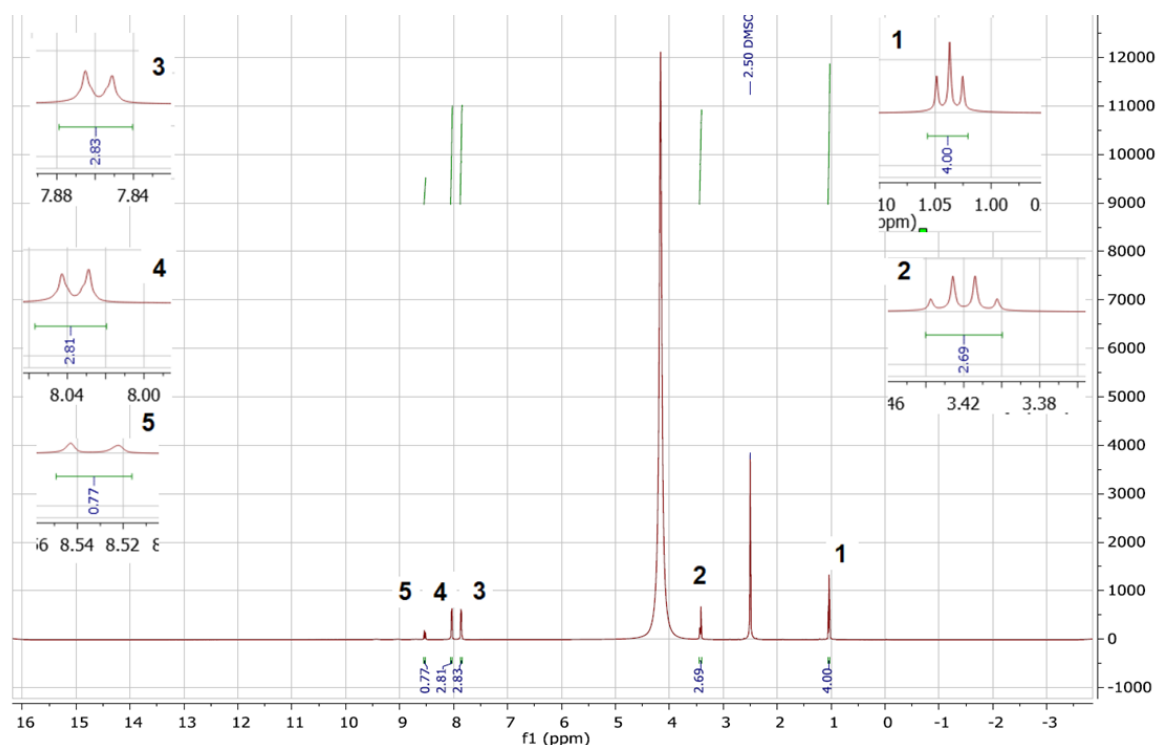


Figura 56-Espectro de RMN de ^1H para a bio-MOF-1 com etanol ocluso nos poros. Fonte: Autor.

Conforme esperado, o espectro apresenta sinais relativos à presença do etanol: 1,06 ppm (t) referente a CH_3 ; 3,44 ppm (q) referente a CH_2 , 4,63 ppm (s) referente a OH , bem como o desaparecimento dos sinais característicos do DMF, o que comprova que o processo de troca de solvente foi realizado com sucesso.

No que diz respeito ao experimento de produção da estrutura core-shell, ao término da reação, foi observado um primeiro indício visual de que o material desejado pudesse ter sido formado, uma vez que a coloração amarela típica da bio-MOF-1 não pode ser mais observada. Ou seja, parecia ter sido mesmo recoberta pelas partículas brancas do hidróxido duplo lamelar (ver Figura 57).



Figura 57-Variação das cores entre os compostos bio-MOF-1, HDL-Zn₂Al-Cl e bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.

Outro indício da formação da estrutura desejada foi obtido pela análise dos compostos no microscópio óptico, como ilustram as imagens da Figura 58.

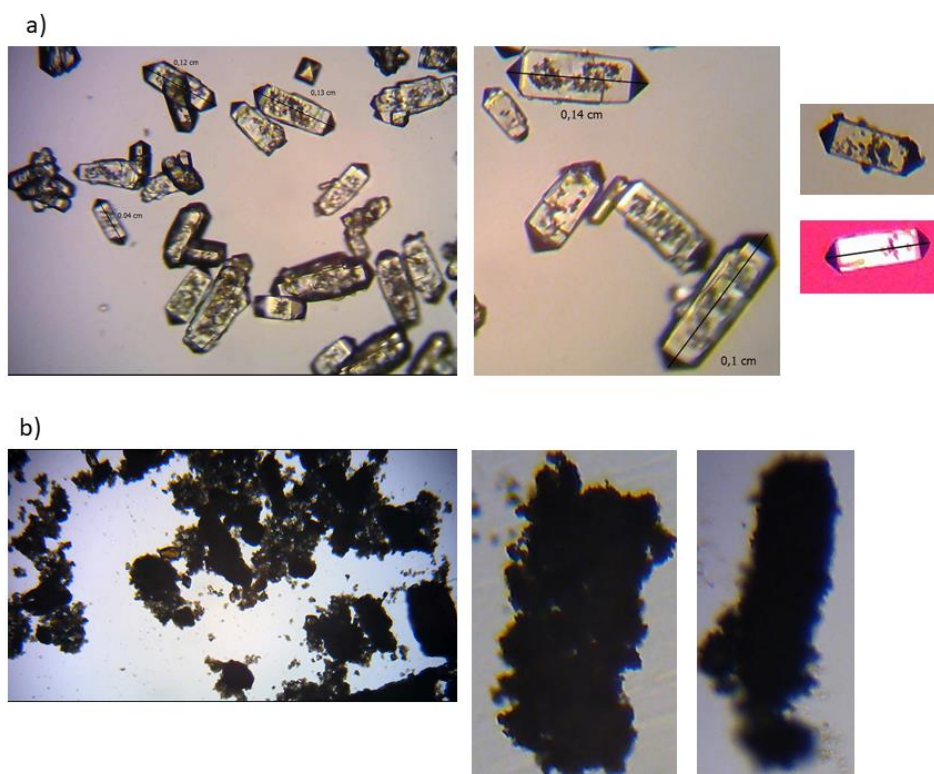


Figura 58- Imagens de microscopia óptica da bio-MOF-1 a) antes da adição do HDL; b) após adição do HDL ao meio reacional. Fonte: Autor.

Como apresentado na Figura 58, a bio-MOF-1 antes da adição do HDL ao meio reacional apresenta seus cristais com morfologia característica, como já apresentado anteriormente nas caracterizações deste material. Após a adição do HDL, é possível observar que a morfologia da bio-MOF-1 ainda é mantida, mas podemos perceber agora um recobrimento com o desaparecimento inclusive da parte translúcida anteriormente visualizada.

A Figura 59 apresenta os padrões de difração do material obtido, bio-MOF-1@HDL (em roxo), da bio-MOF-1 após troca de solvente (em laranja) e do HDL Zn₂Al-Cl (em verde).

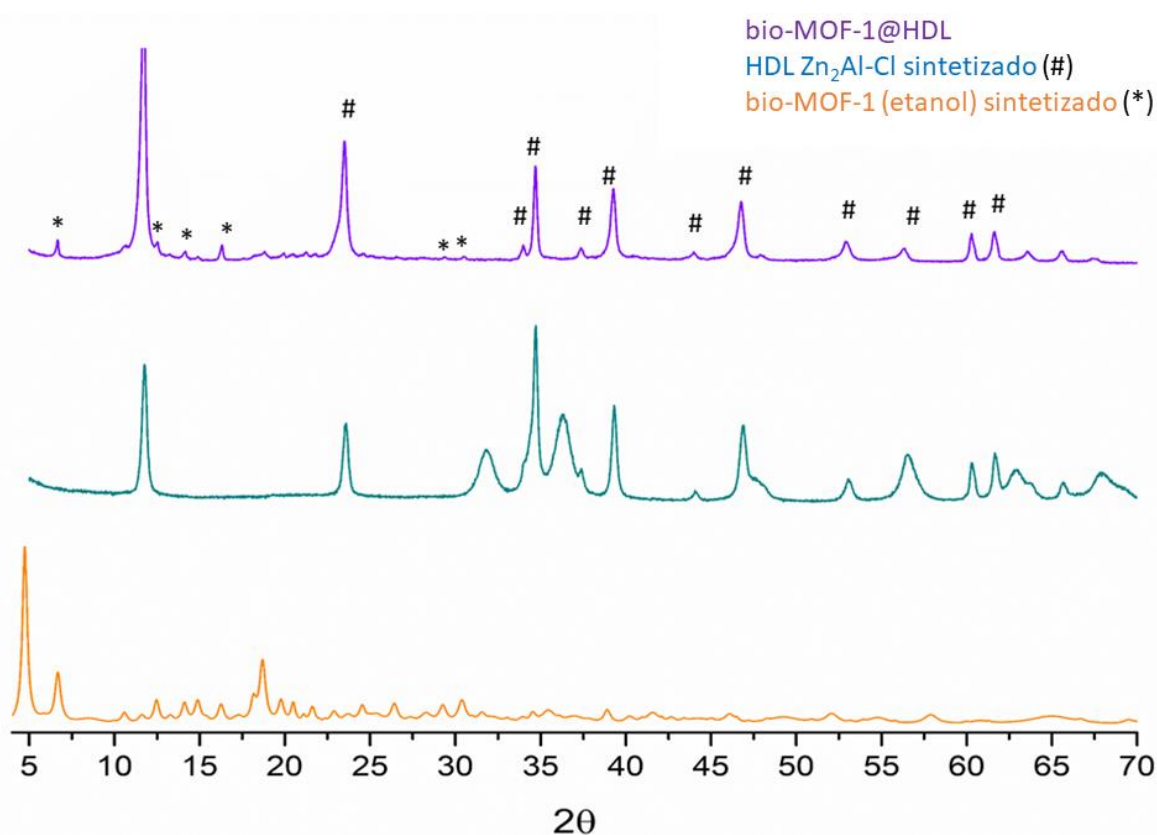


Figura 59- Perfil de difração de raios-X de pó do bio-MOF-1@HDL(roxos), do HDL Zn₂Al-Cl(verde) e da bio-MOF-1(laranja). No composto obtido * representa picos da bio-MOF-1e # representa picos do HDL. Fonte: Autor.

Os difratogramas apresentados na Figura 59 mostram que o composto obtido, bio-MOF-1@HDL, possui os picos característicos de ambos os constituintes, bio-MOF-1 e HDL. Os picos pertencentes a bio-MOF-1 aparecem com uma diminuição de intensidade pois a mesma está atuando como *core*, ou seja, está recoberta com HDL o que justifica esta diminuição.

Para avaliar a morfologia do material obtido nesta etapa do trabalho, a técnica de MEV-FEG foi utilizada, como mostra a Figura 60.

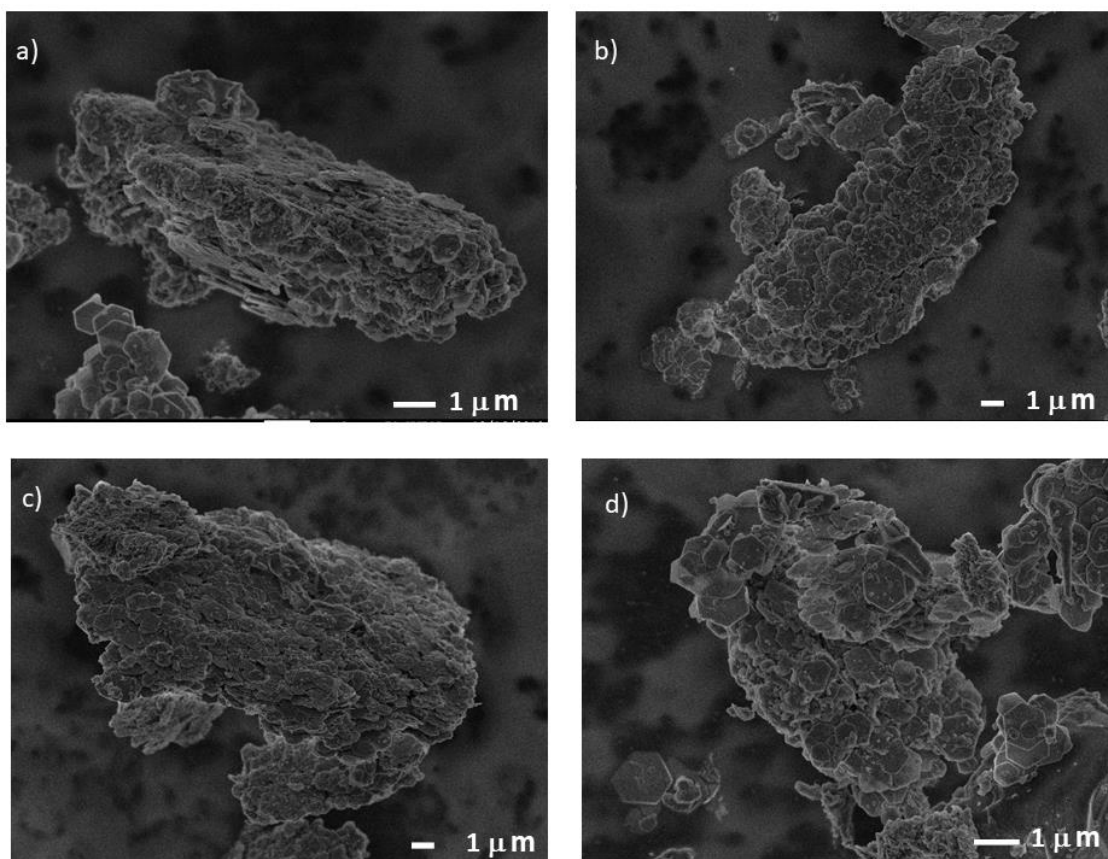
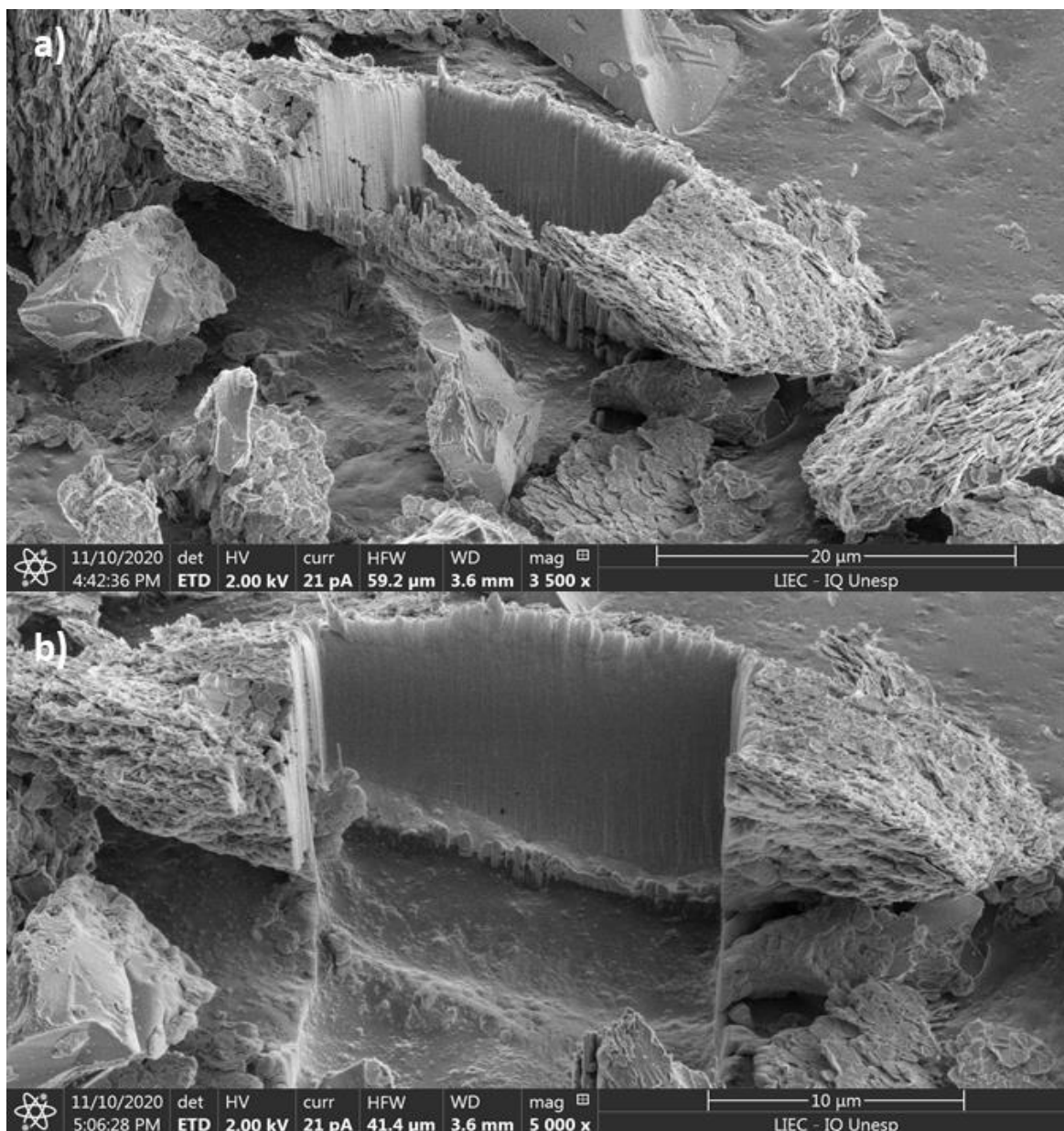


Figura 0-Imagens MEV-FEG do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.

A partir das imagens MEV-FEG obtidas, pode ser confirmada a obtenção com sucesso da estrutura *core-shell* bio-MOF-1@HDL, com as partículas hexagonais do HDL recobrindo as partículas da bio-MOF-1. O HDL interage com a bio-MOF-1 por interações eletrostáticas visto que a bio-MOF-1 é aniônica e o HDL catiônico. Como pode ser observado na figura, partículas de HDL recobrem a bio-MOF-1, mantendo aparentemente a morfologia original da MOF.

A fim de se comprovar que o HDL recobriu a bio-MOF-1 e não apenas se aglomerou de forma que pode lembrar a morfologia da bio-MOF-1, fez-se uso da técnica FIB (do inglês *focused ion beam*), onde a amostra é bombardeada por um feixe de íons Gálio que faz um corte na mesma, sendo assim é possível observar a parte interna do material. O resultado desta análise está representado na Figura 61.



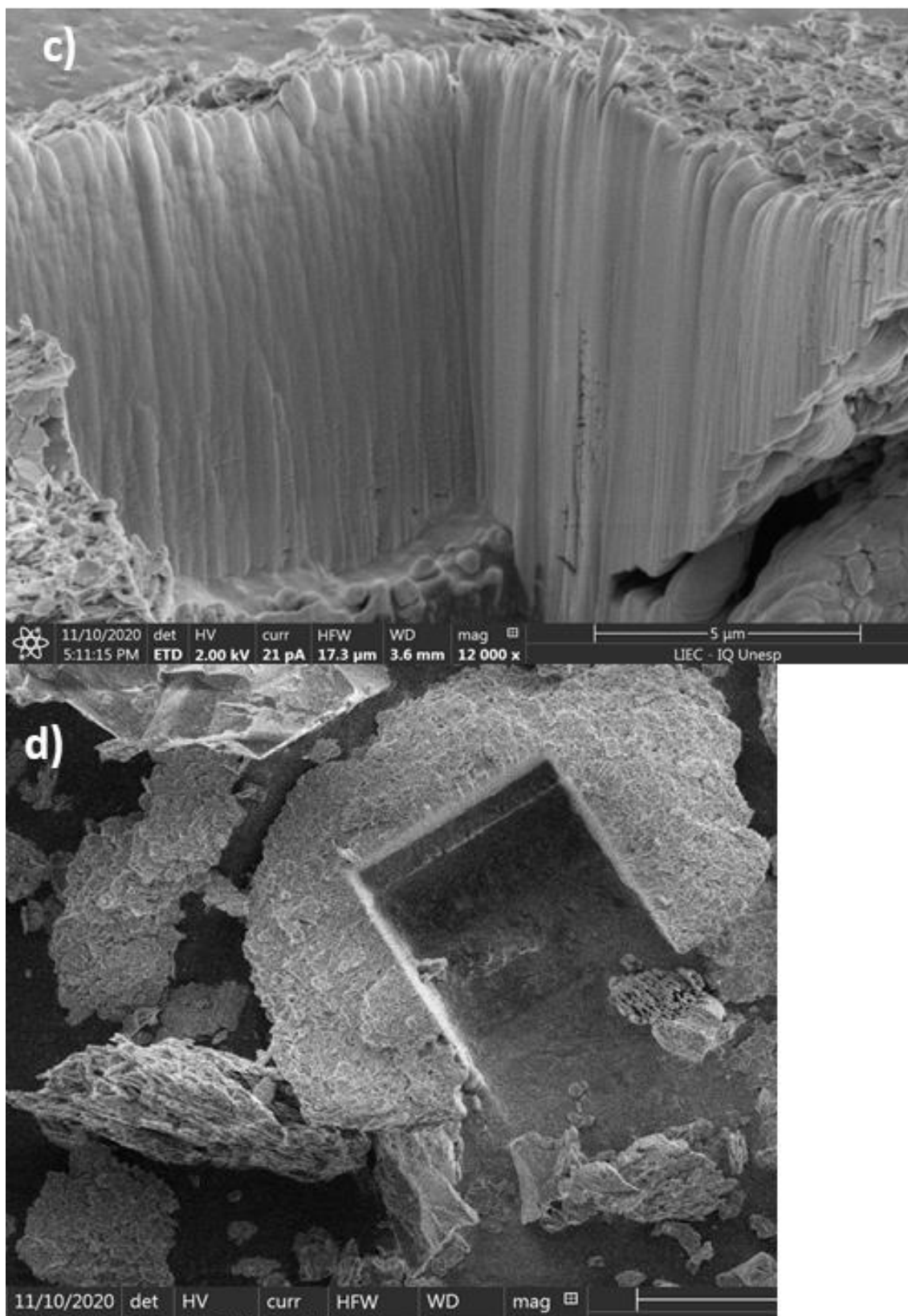


Figura 61-Imagens FIB do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.

A partir das imagens apresentadas na Figura 61, é possível observar as estruturas de HDL na superfície do material. Em *a*) temos o corte sendo feito e já podemos perceber que há diferença na estrutura interna (mais lisa-bio-MOF-1) da externa (inúmeros HDLs). Em *b*) esta diferença

fica ainda mais evidente com o corte quase finalizado o que fica ainda mais evidenciado quando aproximamos as imagens na imagem c) onde conseguimos perceber com ainda mais nitidez a presença dos HDLs nas parte externa do material que é completamente diferente da estrutura interna, que é composta por bio-MOF-1. Na literatura, foi possível localizar um trabalho onde os autores realizam FIB em uma estrutura composta apenas de bio-MOF-1 e comparando a parte interna obtida com aquela da Figura 61 com esta encontrada na literatura é evidenciado a semelhança.⁷⁸ Portanto, podemos afirmar que houve a formação de uma estrutura do tipo *core-shell* entre a bio-MOF-1 e o HDL.

A fim de se ter imagens com maior resolução, a técnica de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) foi utilizada. A microscopia eletrônica de transmissão utiliza elétrons para formar imagens. Na TEM, um feixe de elétrons é incidido na amostra de interesse e sua parte transmitida é ampliada por um conjunto de lentes magnéticas antes de colidir contra uma tela fluorescente produzindo a imagem. Devido à alta energia dos elétrons utilizados nessa técnica, que é da ordem de 200 KeV, a resolução conseguida pode chegar a 0,2 nm, até 100 vezes maior que a dos microscópios eletrônicos de varredura. A Figura 63 apresenta imagens TEM realizadas para a bio-MOF-1@HDL.

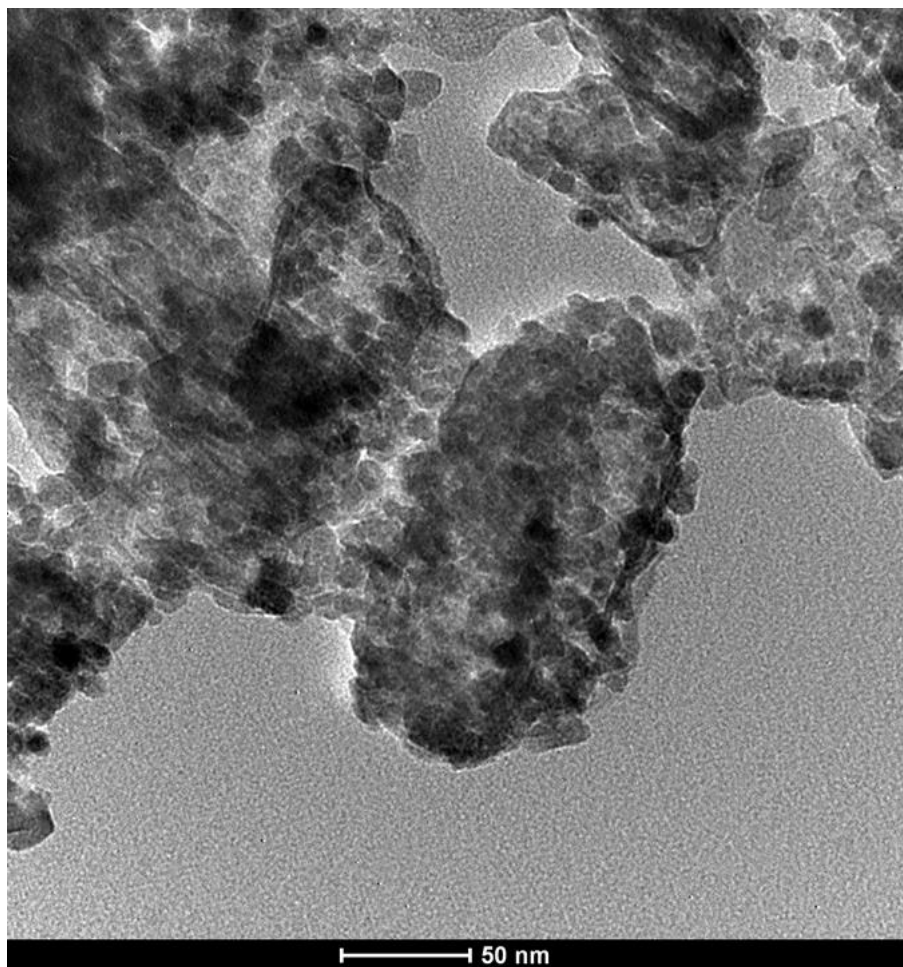


Figura 62- *Imagens TEM do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.*

Por meio da análise de TEM, apresentada acima, podemos observar a formação do core-shell entre a bio-MOF-1 e o HDL.

As curvas TG e DTA do material compósito bio-MOF-1@HDL são apresentadas na Figura 63.

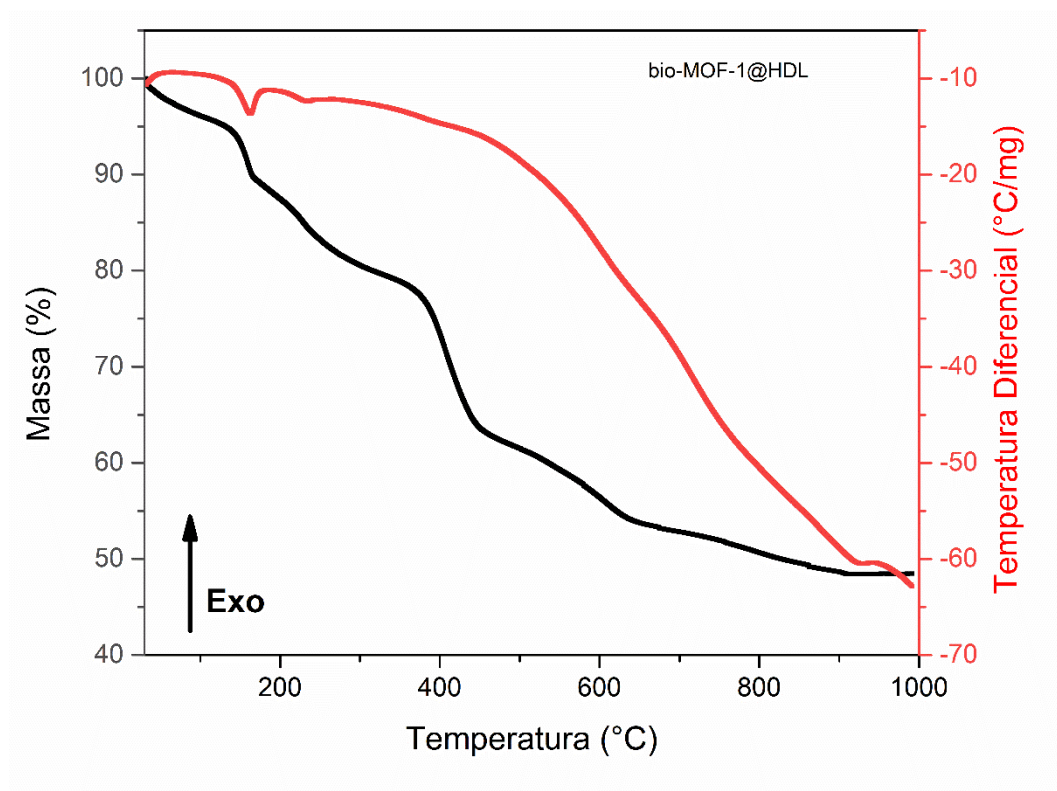


Figura 63-Curvas TG e DTA do bio-MOF-1@HDL. Fonte: Autor.

A análise térmica confirmou os resultados obtidos pelas outras técnicas de caracterização empregadas, posto que foi possível verificar o comportamento térmico dos dois materiais envolvidos na formação do compósito. A Figura 63 apresenta o perfil de decomposição característica da bio-MOF-1 com uma perda inicial de massa de 6%, entre 140 e 163 °C, decorrente da saída de moléculas de etanol e de água ocluídas nos poros do material. Entre 368 e 451 °C, houve uma perda de massa de 15%, característica da decomposição térmica dos ligantes adenina e BPDC.

No que diz respeito à presença do hidróxido duplo lamelar, logo a partir de 30°C, pode ser observada uma perda de massa de 17% (até 251 °C), associada à evaporação residual do solvente e perda de água intercalada no HDL. Entre 251 e 376 °C, a perda de massa de 6% está relacionada a desidroxilação das lamelas e liberação de cloreto (na forma de HCl) intercaladas do HDL. Entre 453°C e 627°C, há uma perda de massa de 9%, correspondente à saída de cloretos remanescentes. Finalmente, entre 627°C e 907°C, a perda de massa de 6% está associada a eliminação de ânions cloreto provenientes do ZnCl₂ que não foi incorporado no HDL. ^{79,80,81}

A estabilidade térmica dos HDLs é relativamente mais baixa quando comparada com a das MOFs. Neste caso, acima de 251°C já se inicia o processo de desidroxilação das lamelas, ou seja, o material já começa a se decompor, enquanto a bio-MOF-1 se

manteve estável termicamente até 333°C conforme resultados anteriores. É de se esperar então, que a decomposição da estrutura do *core-shell* obtido nessa etapa do trabalho esteja na faixa da decomposição térmica do HDL

5.4.2 HDL Zn₂Al-Cl@UiO-66

A tentativa da obtenção de estruturas do tipo *core-shell* entre a UiO-66 e o HDL Zn₂Al-Cl está ilustrada na Figura 64. O objetivo principal nesta síntese foi o recobrimento completo do HDL (em azul) pela UiO-66 (vermelha). A síntese resultou em um pó branco microcristalino

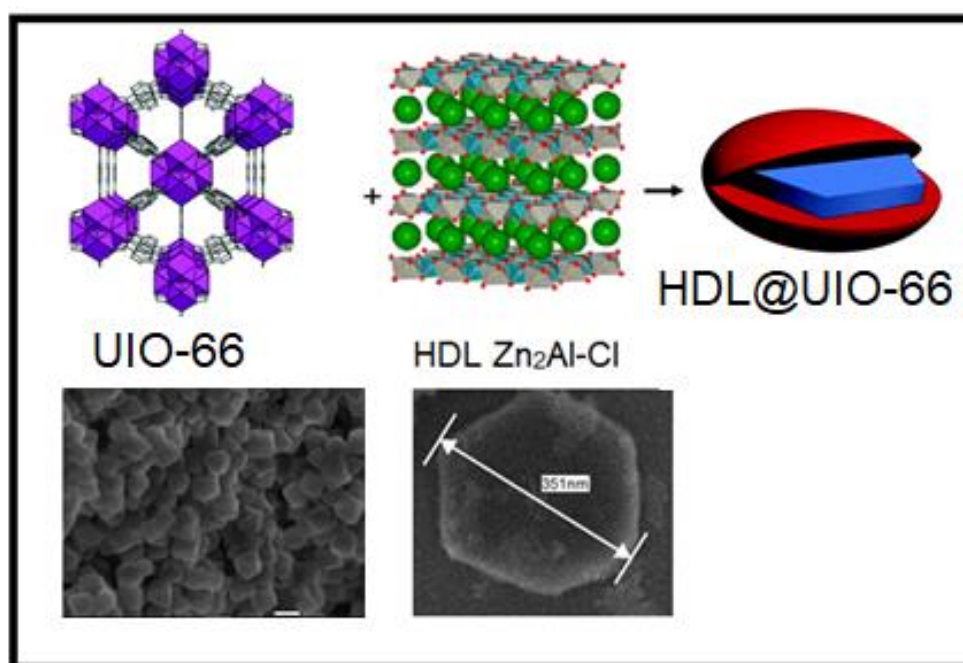


Figura 64- Ilustração esquemática da síntese entre UiO-66 e o HDL Zn₂Al-Cl para formação de uma estrutura tipo *core-shell* HDL@UiO-66. Fonte: Autor.

A Figura 65 apresenta os padrões de difração do material obtido (HDL@UiO-66) em azul, do HDL em verde e da UiO-66 em vermelho.

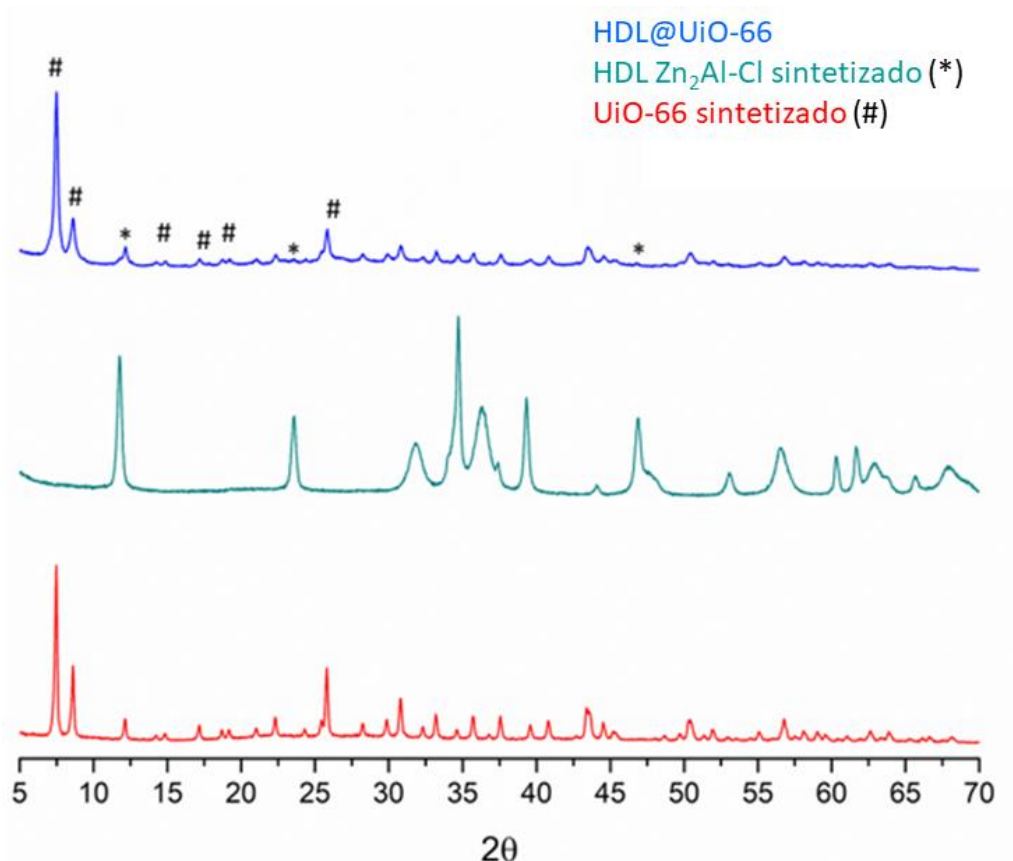


Figura 5-Perfil de difração de raios-X de pó do HDL@UiO-66 (azul), do HDL Zn₂Al-Cl (verde) e da UiO-66 (vermelho). No composto obtido * representa picos da HDL e # representa picos da UiO-66. Fonte: Autor.

Os difratogramas, apresentados na Figura 65 mostram que o composto obtido HDL@UiO-66 possui picos característicos da UiO-66 e do HDL. Os picos pertencentes ao HDL aparecem com uma diminuição de intensidade, pois o mesmo está atuando como *core*, ou seja, está recoberto com partículas da MOF. Os picos compreendidos entre 27,5° e 47,5° não podem ser atribuídos especificamente a nenhum dos dois materiais constituintes, pois ambos apresentam nesta região uma quantidade significativa de picos, sendo, portanto difícil a indexação.

Para avaliar a morfologia do material obtido nesta etapa do trabalho, a técnica de MEV-FEG foi utilizada, como pode ser visto na Figura 66.

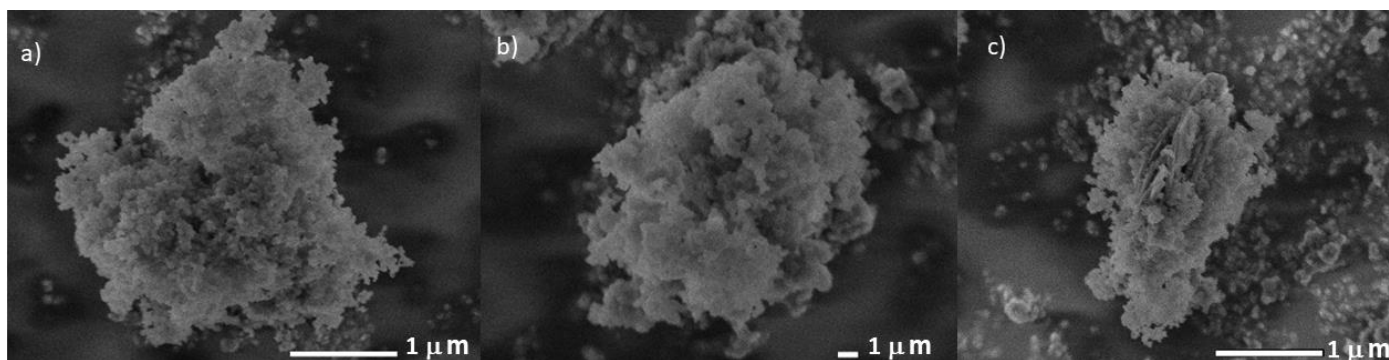


Figura 66- Imagens MEV-FEG do HDL@UiO-66. Fonte: Autor.

A partir das imagens MEV-FEG obtidas do HDL@UiO-66, foi possível observar a presença dos dois tipos de materiais, sendo as partículas hexagonais do HDL recobertas pelas partículas da MOF. Sugere-se que a interação entre os constituintes da estrutura deve se dar por interações eletrostáticas visto que a UiO-66 é uma MOF aniônica (no pH utilizado no experimento) e o HDL, um material catiônico.

Anteriormente, foi realizada outra síntese, com os mesmos procedimentos aqui apresentados, mas foi alterada a proporção de HDL e UiO-66, neste caso foi inserido menos UiO-66 no meio reacional e pudemos perceber um menor recobrimento do HDL, como mostra a Figura 67.

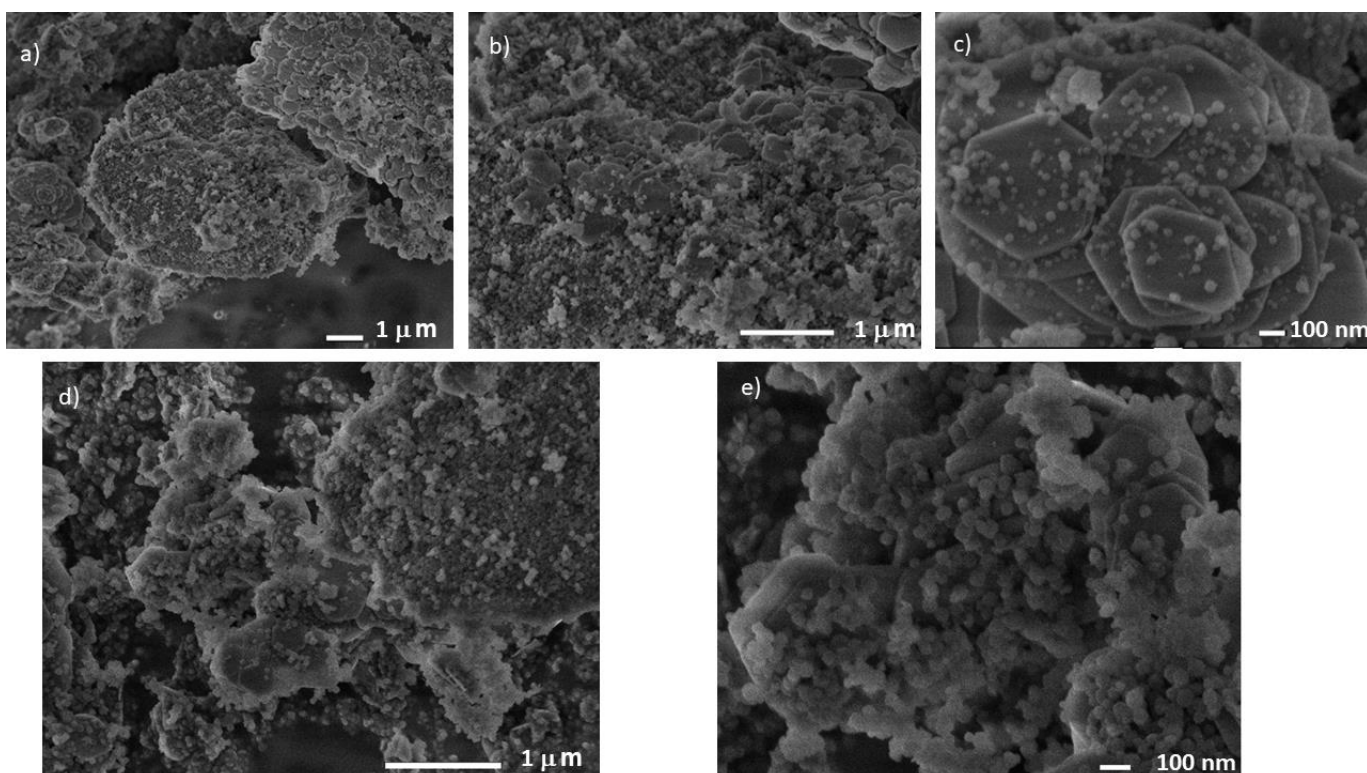


Figura 67- Imagens MEV-FEG do HDL@UiO-66. Fonte: Autor.

Nas imagens da Figura 67, é possível ver nitidamente as partículas hexagonais do HDL e as partículas de tamanho nanométrico da MOF recobrindo o mesmo. Neste caso podemos considerar o composto obtido como um compósito pois não temos um recobrimento completo, como o caso apresentado na Figura 66. O material não foi investigado pela técnica FIB pois se trata de um material que contém partículas muito pequenas (UiO-66 nanométrica), não sendo possível enxergá-las com nitidez no equipamento.

As curvas TG e DTA do HDL@UiO-66 são apresentadas na Figura 68.

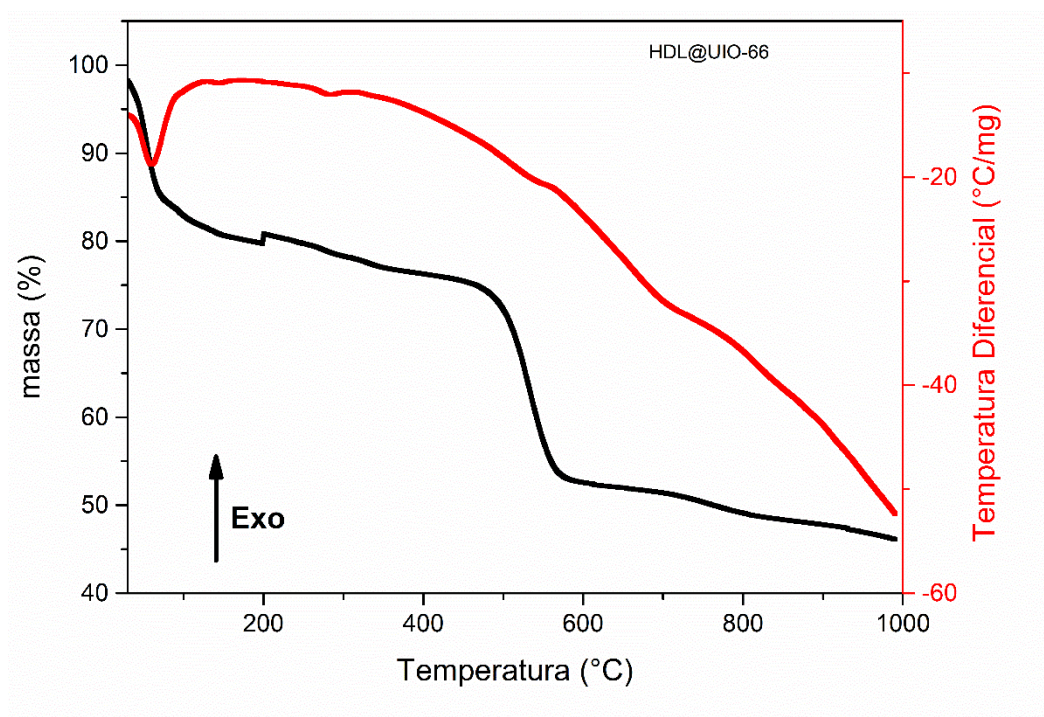


Figura 68-Curvas TG e DTA do HDL@UiO-66. Fonte: Autor.

A análise da Figura 68 apresenta o perfil de decomposição térmica da UiO-66 e do HDL. Em um intervalo de temperatura da temperatura ambiente até 200°C, perda de massa de 20%, associamos à evaporação de solvente residual e perda de água adsorvida e intercalada no HDL e, também, a água presente na UiO-66. De 200°C até 449°C, perda de massa de 7%, associamos a desidroxilação das lamelas do HDL e à liberação de espécies de cloro intercaladas a lamela, bem como à saída de moléculas de DMF oclusas nos poros da MOF e a desidroxilação dos oxo-clusters de zircônio da UiO-66. De 449°C até 574°C, perda de massa de 29%, associamos à saída de cloro remanescente do HDL e a saída do ligante orgânico da UiO-66. Acima de 574°C, perda de massa de 5%, associamos a eliminação de ânions cloro proveniente do sal cloreto de zinco, não incorporado ao HDL. ^{52,79,80,81,.}

A estabilidade térmica dos HDLs é relativamente mais baixa quando comparada com as MOFs. Neste caso, acima de 200°C já se inicia o processo de desidroxilação das lamelas, ou seja, o material já começa a se decompor, enquanto a UiO-66 se manteve estável termicamente até 453°C conforme apresentado em resultados apresentados anteriormente. É de se esperar então, que a decomposição do *core-shell* obtido entre a UiO-66 e o HDL esteja na faixa da decomposição térmica do HDL.

5.4.3 HDL Zn₂Al-Cl@MIL-100(Fe)

A tentativa da obtenção de estruturas do tipo *core-shell* entre a MIL-100(Fe) e o HDL Zn₂Al-Cl está ilustrada na Figura 69. O objetivo principal desta estratégia foi o recobrimento completo do HDL (em azul na figura) pela MIL-100(Fe) (em vermelho), ou seja, teríamos atuando como *core* da estrutura, o HDL e a MIL-100(Fe) como casca. A síntese resultou em um pó branco microcristalino

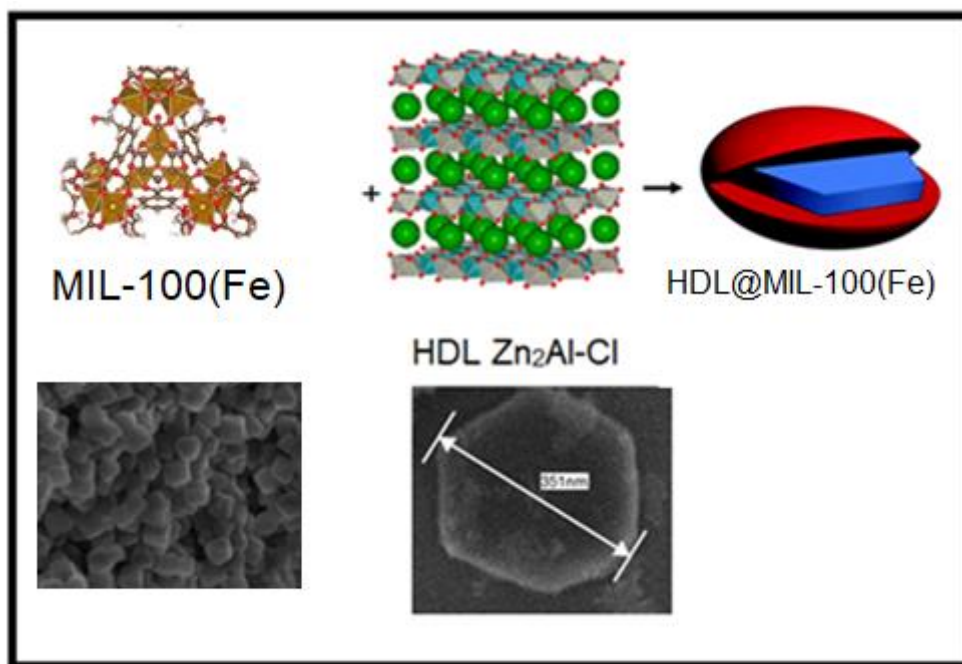


Figura 69-Ilustração esquemática da síntese entre MIL-100(Fe) e o HDL Zn₂Al-Cl para formação de uma estrutura tipo *core-shell* HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.

A Figura 70 apresenta os padrões de difração do material obtido (HDL@MIL-100(Fe) em azul, do HDL em verde e da MIL-100(Fe) em ciano.

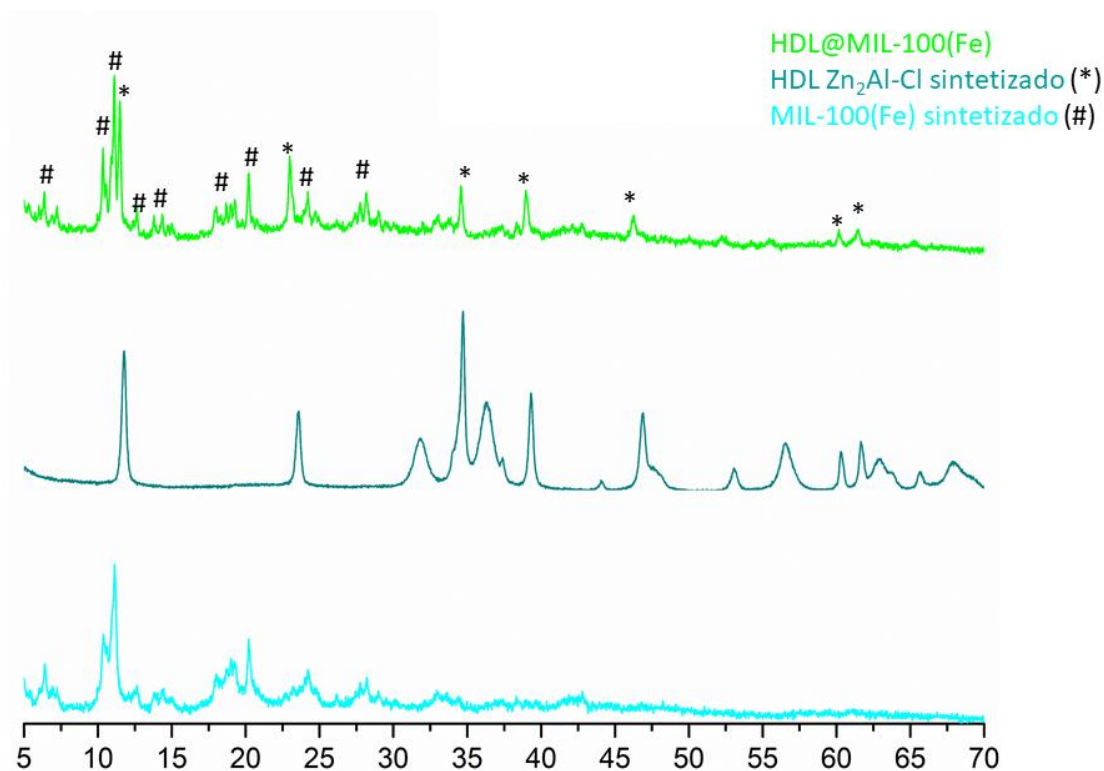


Figura 0- Perfil de difração de raios-X de pó do HDL@MIL-100(Fe) (verde), do HDL Zn₂Al-Cl (verde) e da MIL-100(Fe) (ciano). No composto obtido * representa picos da HDL e # representa picos da MIL-100(Fe).
Fonte: Autor.

Os difratogramas, apresentados na Figura 70 mostram que o composto obtido HDL@MIL-100(Fe) possui picos característicos tanto da MIL-100(Fe) quanto do HDL. Os picos pertencentes ao HDL aparecem com uma diminuição de intensidade, pois o mesmo deve estar atuando como *core*, ou seja, está recoberto com a MIL-100(Fe).

Para avaliar a morfologia do material obtido nesta etapa do trabalho, a técnica de microscopia eletrônica MEV-FEG foi utilizada. As imagens estão ilustradas na Figura 71.

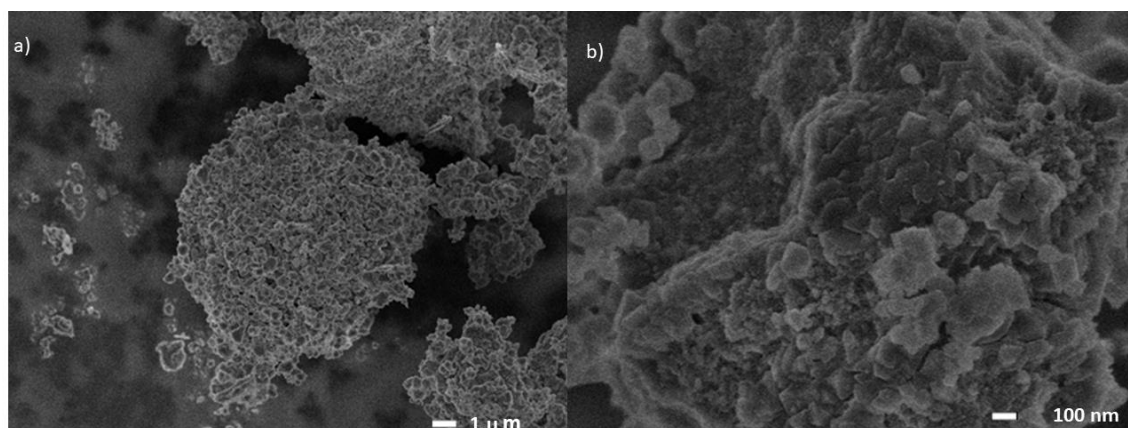


Figura 71- Imagens MEV-FEG do HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.

A partir das imagens MEV-FEG obtidas para o compósito, é possível observar a presença dos dois materiais, corroborando com os dados de difratometria de raios-X, as partículas hexagonais maiores do HDL sendo recobertas por partículas da MIL-100(Fe). É sugerido nesse caso que o hidróxido duplo lamelar deve interagir com a MOF de ferro através de interações eletrostáticas visto que a MIL-100(Fe) é aniônica e o HDL catiônico.

Obs. – Em um outro procedimento realizado, apenas alterando a proporção de HDL em relação à MOF (neste caso foi usada uma pequena quantidade da MIL-100(Fe) no meio reacional), foi possível observar um menor recobrimento das partículas de HDL, como mostra a Figura 72.

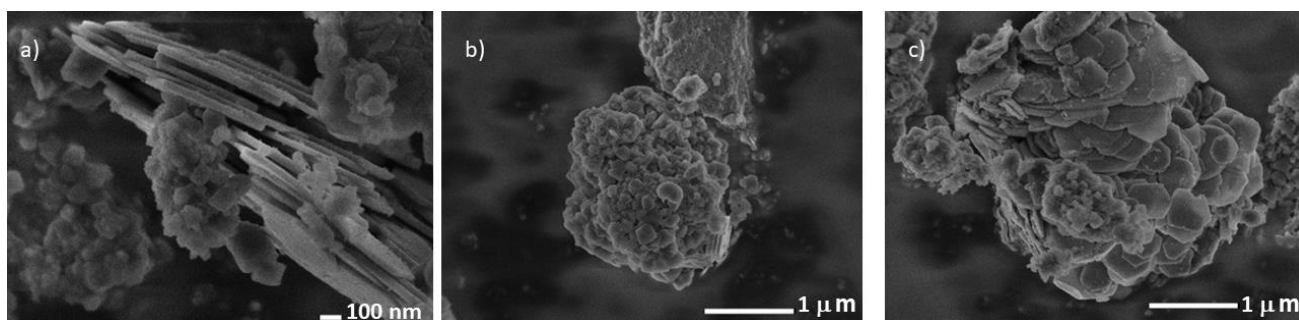


Figura 72-Imagens MEV-FEG do HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.

Nas imagens apresentadas na Figura 72, é possível nitidamente visualizar as partículas hexagonais do HDL e o seu recobrimento parcial pelas partículas nanométricas da MIL-100(Fe). Neste caso, podemos considerar o material obtido como um compósito, pois não temos um recobrimento completo. O material não foi investigado pela técnica FIB pois se trata de um material que contém partículas muito pequenas (partículas de MIL-100(Fe) nanométricas), não sendo possível visualizá-las com nitidez pelo equipamento.

As curvas TG e DTA do HDL@MIL-100(Fe) são apresentadas na Figura 73.

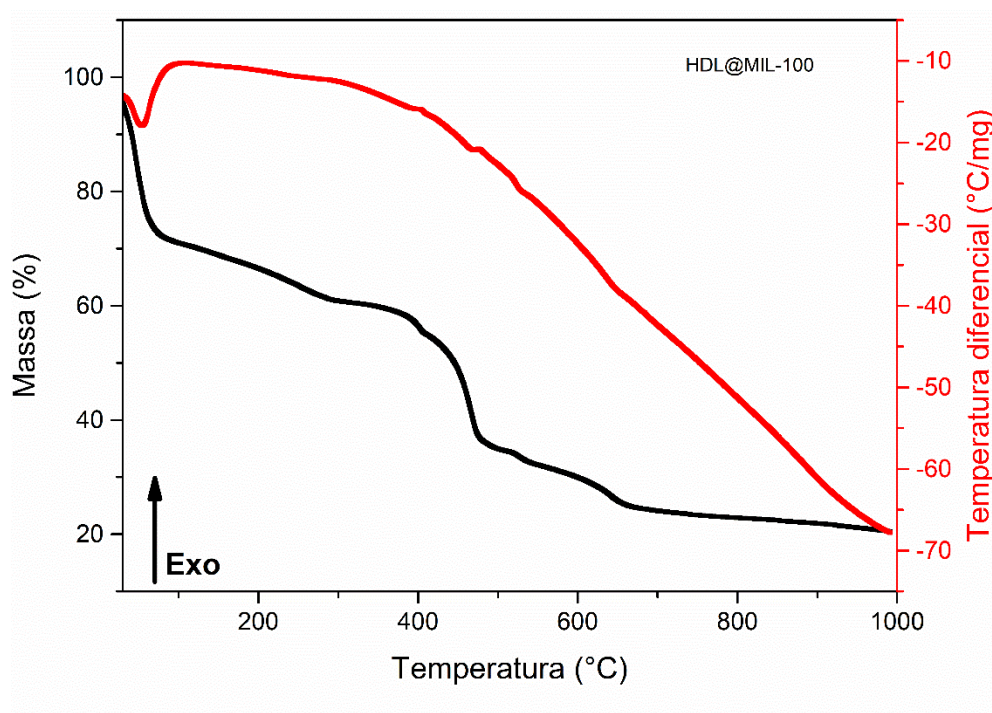


Figura 73- Curvas TG e DTA do HDL@MIL-100(Fe). Fonte: Autor.

A Figura 73 apresenta o perfil de decomposição térmica do material constituído das duas fases, a MIL-100(Fe) e o HDL. Em um intervalo de temperatura compreendido da temperatura ambiente até 200°C com perda de massa de 30%, associamos a evaporação de solvente residual e perda de água adsorvida e intercala no HDL e também a água presente na MIL-100. De 200 até 480 °C (perda de massa de 34%), podemos associar à desidroxilação das lamelas do HDL e à liberação de espécies de cloro intercaladas na lamela bem como a saída de moléculas de água coordenadas aos trímeros de Fe. De 480 até 902 °C (15% de perda de massa), evidencia-se à liberação de cloro remanescente do HDL (na forma de HCl) e à eliminação do ligante orgânico da MIL-100(Fe), associamos também a eliminação de ânions cloro proveniente do sal cloreto de zinco, não incorporado ao HDL.^{48, 63,67,52,79,80,81.}

A estabilidade térmica dos HDLs é consideravelmente mais baixa quando comparada com as das MOFs. Neste caso, acima de 200°C já se inicia o processo de desidroxilação das lamelas, ou seja, o material já começa a se decompor, enquanto a MIL-100(Fe) se manteve estável termicamente até 426°C conforme apresentado em resultados apresentados anteriormente. É de se esperar então, que a decomposição do *core-shell* obtido entre a MIL-100 e o HDL esteja na faixa da decomposição térmica do HDL.

6- Conclusões

Os estudos realizados nesta Dissertação tinham por finalidade desenvolver estruturas do tipo *core-shell* entre MOFs e HDLs visando aplicações futuras em *drug delivery*. Além disso, tínhamos também como objetivo paralelo, tentar sintetizar uma MOF inédita constituída de íons zinco (II) e o fármaco fluconazol como ligante.

Quatro diferentes MOFs, a saber ZIF-8, UiO-66, bio-MOF-1 e MIL-100(Fe), foram escolhidas para a construção das estruturas *core-shell* e a formação das fases desejadas foi comprovada por difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia vibracional no infravermelho. Portanto, todas as MOFs foram obtidas com sucesso neste trabalho. No que diz respeito aos hidróxidos duplos lamelares (HDLs), foram usados três materiais diferentes constituídos pelos íons zinco e alumínio, tendo como grupos interlamelares a carboximetilcelulose ($\text{Zn}_2\text{Al-CMC}$), íons carbonato ($\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$) e íons cloreto ($\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$). A maioria desses materiais bidimensionais foi preparado pelo grupo da professora Vera Constantino do IQ-USP, São Paulo.

A primeira tentativa de estrutura do tipo *core-shell* se deu por meio da interação entre a ZIF-8 e o HDL-CMC, onde o resultado obtido evidenciou um não recobrimento completo do HDL pela MOF, tendo sido nesse caso obtida a formação de um compósito entre os dois materiais. Vale ressaltar que o potencial zeta da ZIF-8 é positivo enquanto a superfície do HDL-CMC é negativamente carregada, e a interação, portanto, do tipo eletrostática entre os dois materiais permitiu a preparação do composto híbrido.

Com o intuito de se obter partículas menores de HDL para tentar um maior recobrimento por parte da ZIF-8, foi realizada em nosso laboratório- *APPLIED MOF's*, coordenado pela professora Dr^a Regina Célia Galvão Frem- a síntese do HDL $\text{Zn}_2\text{Al-CO}_3$ por meio da hidrólise da ureia. A síntese foi realizada com sucesso, tendo sido o HDL obtido caracterizado por difração de raios-X, análise térmica, espectroscopia no infravermelho e microscopia eletrônica de varredura. No entanto, como o potencial zeta deste HDL apresentou um valor positivo, optou-se nesse caso para a utilização de MOFs, cuja superfície fosse carregada negativamente, a UiO-66 (em $\text{pH} > 5,5$) e a bio-MOF-1. No entanto, os ensaios envolvendo a interação deste HDL com as referidas MOFs não apresentaram bons resultados e por essa razão, não foram apresentados nesta Dissertação.

Optou-se então pelo HDL intercalado por íons cloreto ($\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$), com potencial zeta positivo, para ser utilizado nas novas tentativas de obtenção das estruturas *core-shell*. E finalmente obtivemos sucesso, principalmente no que diz respeito ao material formado pela interação entre o HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e a bio-MOF-1, tendo sido formada uma linda estrutura do tipo *core-shell*. Do que seja do nosso conhecimento, esse tipo de estudo ainda

é inédito na literatura. Além disso, os estudos, ainda em sua fase inicial, envolvendo esse mesmo hidróxido duplo lamelar e as MOFs UiO-66 e MIL-100(Fe) também apresentaram resultados satisfatórios. Sendo assim, uma etapa importante do trabalho foi concluída com sucesso.

A segunda etapa da pesquisa, que consistia na criação de um material inédito envolvendo íons Zn (II) e o fármaco fluconazol como ligante, foi realizada com sucesso. O DRX de pó revela alta cristalinidade para o composto obtido e o perfil de difração não condiz com nenhum dos difratogramas reportados na literatura para compostos de coordenação envolvendo esses dois componentes. No entanto, há que se realizar, ainda, outros experimentos para confirmar se esse composto trata-se realmente de uma rede metalorgânica, particularmente isotermas de adsorção de nitrogênio para comprovar a existência de porosidade no material. Por outro lado, ensaios paralelos preliminares para a tentativa de incorporação do fármaco fluconazol nos poros de uma MOF conhecida de íons Zn (II), a ZIF-8, não apresentaram resultados satisfatórios e outras tentativas devem ser realizadas, ajustando principalmente a proporção molar fármaco:metal.

7- Perspectivas

- Complementar a caracterização das estruturas *core-shell* obtidas no trabalho para a redação do artigo;
- Incorporar dois fármacos diferentes nos materiais preparados e estudar o perfil de dupla liberação em água e em meio fisiológico;
- Determinar a viabilidade celular (citotoxicidade) dos materiais obtidos frente a linhagem normal de fibroblasto pulmonar humano MRC-5 (ATCC CCL-171);
- Realizar uma nova tentativa de incorporação do fluconazol nos poros da ZIF-8, via metodologia *one-pot synthesis*, usando 10 mg do fármaco e uma relação molar zinco : 2-metilimidazol igual a 1 : 40;
- Realizar avaliação textural não só nas estruturas *core-shell* preparadas nesse trabalho, como também nos compósitos e no composto inédito obtido entre íons zinco(II) e o fármaco fuconazol.

8- Referências

1. Batten, S. R. *et al.* Terminology of metal – organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013)*. **85**, 1715–1724 (2013).

2. Sun, Y. *et al.* Catalytic oxidation performances of typical oxygenated volatile organic compounds (acetone and acetaldehyde) over MAIO (M = Mn , Co , Ni , Fe) hydrotalcite-derived oxides. **327**, 389–397 (2019).
3. Gu, Z., Atherton, J. J. & Xu, Z. P. Hierarchical layered double hydroxide nanocomposites: Structure, synthesis and applications. *Chem. Commun.* **51**, 3024–3036 (2015).
4. Wang, X., Ma, S., Sun, D., Parkin, S. & Zhou, H. A Mesoporous Metal - Organic Framework with Permanent Porosity. 16474–16475 (2006).
5. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly. **402**, 276–279 (1999).
6. Schoedel, A. Porosity in Metal – Organic Compounds. (2017). doi:10.1002/9781119053859.ch9
7. Li, H. M. E. daoudi; M. O. & O. M. Y. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly. **402**, 276–279 (1999).
8. Corma, A. & Garcia, H. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.* 4606–4655 (2010).
9. Rubio-martinez, M. *et al.* Chem Soc Rev New synthetic routes towards MOF production at scale. 3453–3480 (2017). doi:10.1039/c7cs00109f
10. Ebelegi, A., Nimibofa, A., Inengite, A. K. & Donbebe, W. Metal-organic Frameworks as Novel Adsorbents : A Preview Metal-organic Frameworks as Novel Adsorbents : A Preview. (2017). doi:10.12691/env-5-2-5
11. Yitong,, H., Hong, Y. & Xinwen, G. synthesis methods and crystallization. in (ed. King, K.) 0–22 (2020). doi:10.5772.77471
12. Gropp, C. *et al.* Standard Practices of Reticular Chemistry. (2020). doi:10.1021/acscentsci.0c00592
13. Kaur, H., Mohanta, G. C., Gupta, V., Kukkar, D. & Tyagi, S. Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **41**, 106–112 (2017).
14. Lee, Y. R. *et al.* ZIF-8: A comparison of synthesis methods. *Chem. Eng. J.* **271**, 276–280 (2015).
15. Jian, M. *et al.* Water-based synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 with high morphology level at room temperature. *RSC Adv.* **5**, 48433–48441 (2015).
16. Kitagawa, S., Kitaura, R. & Noro, S. Coordination Polymers Functional Porous Coordination Polymers Angewandte. 2334–2375 (2004). doi:10.1002/anie.200300610
17. Krause, S. & Hosono, N. Die Chemie verformbarer poröser Kristalle – Strukturdynamik und Gasadsorptionseigenschaften Angewandte. 15438–15456 (2020). doi:10.1002/ange.202004535
18. Liu, J., Chen, L., Cui, H., Zhang, J. & Zhang, L. Chem Soc Rev Applications of metal – organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis. 6011–6061 (2014). doi:10.1039/c4cs00094c
19. Perry IV, J. J., Perman, J. A. & Zaworotko, M. J. Design and synthesis of metal–organic

- frameworks using metal–organic polyhedra as supermolecular building blocks. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1400 (2009).
20. Cook, T. R., Zheng, Y. & Stang, P. J. Metal – Organic Frameworks and Self-Assembled Supramolecular Coordination Complexes : Comparing and Contrasting the Design , Synthesis , and Functionality of Metal – Organic Materials. (2020). doi:10.1021/cr3002824
 21. Eddaoudi, M. *et al.* Modular Chemistry : Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust Metal - Organic Carboxylate Frameworks. **34**, 319–330 (2001).
 22. Frem, R. C. G. *et al.* Quim. Nova, **41**, 1178–1191 (2018).
 23. Sudik, A. C., Côtø, A. P., Wong-foy, A. G., Keeffe, M. O. & Yaghi, O. M. A Metal-Organic Framework With a Hierarchical System os Pores and Tetrahedral Building Blocks. 2528–2533 (2006). doi:10.1002/anie.200600175
 24. Cohen, S. M. Postsynthetic Methods for the Functionalization of Metal À Organic Frameworks. 970–1000 (2012). doi:10.1021/cr200179u
 25. Sanchez, C., Shea, K. J., Kitagawa, S., Tanabe, K. K. & Cohen, S. M. Hybrid materials themed issue report w. (2011). doi:10.1039/c0cs00031k
 26. Sanchez, C. *et al.* Why hybrid porous solids capture greenhouse gases? *Chem Soc Rev* **40**, 550–562 (2011).
 27. Meng, J. *et al.* advances in metal-organic framework coatings: versatile synthesis and broad applications. *chem soc rev* (2020). doi:10.1039/c9cs00806c
 28. Rocha, M. A. Materiais híbridos nanoestruturados à base de hidróxidos duploes lamelares e o fármaco sulindaco. *Tese(doutorado em química) Univ. São Paulo, USP* (2015).
 29. Orive, G., Hernández, R. M., Gascón, A. R., Domínguez-Gil, A. & Pedraz, J. L. Drug delivery in biotechnology : present and future. *Curr. Opin. Biotechnol.* **14**, 659–664 (2003).
 30. Soc, C., Carbonell, C., Imaz, I. & Maspoch, D. Chem Soc Rev Nanoscale metal – organic materials. 291–305 (2011). doi:10.1039/c0cs00042f
 31. Tan, L. L. *et al.* Ca²⁺, pH and thermo triple-responsive mechanized Zr-based MOFs for on-command drug release in bone diseases. *J. Mater. Chem. B* **4**, 135–140 (2016).
 32. Tamames-Tabar, C. *et al.* A Zn azelate MOF: Combining antibacterial effect. *CrystEngComm* **17**, 456–462 (2015).
 33. Wang, L., Zheng, M. & Xie, Z. Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery: A conventional platform with new promise. *J. Mater. Chem. B* **6**, 707–717 (2018).
 34. Ma, Z. & Moulton, B. Recent advances of discrete coordination complexes and coordination polymers in drug delivery. *Coord. Chem. Rev.* **255**, 1623–1641 (2011).
 35. Cunha, V. R. R. *et al.* HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES: NANOPARTÍCULAS INORGÂNICAS PARA ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO DE ESPÉCIES DE INTERESSE BIOLÓGICO E TERAPÊUTICO. *Quim. Nova* **33**, 159–171 (2010).

36. Crepaldi, E. L. & Valim, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: Síntese, estrutura, propriedades e aplicações. *Quim. Nova* **21**, 300–311 (1998).
37. Hochstetter., C. Untersuchung über die Zusammensetzung einiger Mineralien. *Journal für Prakt. Chemie* **27**, 375–378
38. Hermann., R. Untersuchungen russischer Mineralien. *J. für Prakt. Chemie* **40**, 7 (1847).
39. FRONDEL, C. CONSTITUTION AND POLYMORPHISM OF THE PYROAURITE AND SJÖGRENITE GROUPS. *Am. Mineral.* **26**, 295–315 (1941).
40. Constantino, V. R. L. & Pinnavaia, T. J. Basic Properties of $Mg_{2+1-x}Al_3+x$ Layered Double Hydroxides Intercalated by Carbonate, Hydroxide, Chloride, and Sulfate Anions. *Inorg. Chem.* **34**, 883–892 (1995).
41. Cavani, F.; Trifiró, F.; Vaccari, A. Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties and applications. *Catal. Today* **11**, 173–301 (1991).
42. Allmann, R. The Crystal Structure of Pyroaurite *. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **24**, 972–977 (1967).
43. Morais, A. F. Preparação e estudo de nanotubos luminescentes de hidróxidos duplos lamelares (LDH) contendo íons terras raras. (2016).
44. Cunha, V. R. R., De Souza, R. B., Da Fonseca Martins, A. M. C. R. P., Koh, I. H. J. & Constantino, V. R. L. Accessing the biocompatibility of layered double hydroxide by intramuscular implantation: Histological and microcirculation evaluation. *Sci. Rep.* **6**, 1–10 (2016).
45. Pan, Y., Liu, Y., Zeng, G., Zhao, L. & Lai, Z. Rapid synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals in an aqueous system. *Chem. Commun.* **47**, 2071–2073 (2011).
46. An, J., Geib, S. J. & Rosi, N. L. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework. *Journal Am. Chem. Soc.* **131**, 8376–8377 (2009).
47. Choi, K. M. *et al.* Supercapacitors of nanocrystalline metal-organic frameworks. *ACS Nano* **8**, 7451–7457 (2014).
48. Márquez, A. G. *et al.* Green Microwave Synthesis of MIL-100 (Al , Cr , Fe) Nanoparticles for Thin- Film Elaboration. **100**, 5165–5174 (2012).
49. Magri, V. R., Duarte, A., Perotti, G. F. & Constantino, V. R. L. Investigation of Thermal Behavior of Layered Double Hydroxides Intercalated with Carboxymethylcellulose Aiming Bio-Carbon Based Nanocomposites. *ChemEngineering* **3**, 55 (2019).
50. Perotti, G. F. Nanocompósitos Orgânico -Inorgânicos de Polímero Biodegradável e Estruturas Lamelares. 184 (2013).
51. Miyata, S. P H Y S I C O - C H E M I C A L PROPERTIES OF SYNTHETIC HYDROTALCITES IN RELATION TO COMPOSITION w + i. *Clays Clay Miner.* **28**, 50–56 (1980).
52. Dou, Y. *et al.* TiO₂@layered double hydroxide core-shell nanospheres with largely enhanced photocatalytic activity toward O₂ generation. *Adv. Funct. Mater.* **25**, 2243–2249 (2015).

53. Seo, Y. K. *et al.* Formation of a nanohybrid composite between mesostructured cellular silica foam and microporous copper trimesate. *Microporous Mesoporous Mater.* **155**, 75–81 (2012).
54. Feng, L. *et al.* Uncovering Two Principles of Multivariate Hierarchical Metal-Organic Framework Synthesis via Retrosynthetic Design. *ACS Cent. Sci.* **4**, 1719–1726 (2018).
55. Butova, V. V., Budnyk, A. P., Bulanova, E. A., Lamberti, C. & Soldatov, A. V. Hydrothermal synthesis of high surface area ZIF-8 with minimal use of TEA. *Solid State Sci.* **69**, 13–21 (2017).
56. An, J., Shade, C. M., Chengelis-czegan, D. A. & Rosi, N. L. Zinc-Adeninate Metal - Organic Framework for Aqueous Encapsulation and Sensitization of Near-infrared and Visible Emitting Lanthanide Cations. **1**, 1220–1223 (2011).
57. Wang, C. *et al.* Dye @ bio-MOF - 1 Composite as a Dual-Emitting Platform for Enhanced Detection of a Wide Range of Explosive Molecules. 1–10 (2017). doi:10.1021/acsami.7b04172
58. Nasrabadi, M. & Ghasemzadeh, M. A. metal – organic frameworks for the delivery of the drug ciprofloxacin and an evaluation of their antibacterial activities. 16033–16040 (2019). doi:10.1039/c9nj03216a
59. Wu, H. *et al.* Unusual and Highly Tunable Missing-Linker Defects in Zirconium Metal – Organic Framework UiO-66 and Their Important Effects on Gas Adsorption. (2013).
60. Valenzano, L. *et al.* Disclosing the Complex Structure of UiO-66 Metal Organic Framework : A Synergic Combination of Experiment and Theory. 1700–1718 (2011).
61. Winarta, J. *et al.* A Decade of UiO-66 Research : A Historic Review of Dynamic Structure , Synthesis Mechanisms , and Characterization Techniques of an Archetypal Metal – Organic Framework. (2020). doi:10.1021/acs.cgd.9b00955
62. Øien, S. *et al.* Detailed Structure Analysis of Atomic Positions and Defects in Zirconium Metal – Organic Frameworks. 5370–5372 (2014).
63. Simon, M. A. *et al.* Hydrothermal Synthesis of HF- Free MIL-100 (Fe) for Isoniazid-Drug Delivery. **100**, 1–11 (2019).
64. Fang, Y., Yang, Z. & Li, H. MIL-100 (Fe) and its derivatives : from synthesis to application for wastewater decontamination. **100**, 4703–4724 (2020).
65. Mohammad, N., Abdi, J., Oveisi, M. & Alinia, M. Metal-organic framework (MIL-100 (Fe)): Synthesis , detailed photocatalytic dye degradation ability in colored textile wastewater and recycling. *Mater. Res. Bull.* **100**, 357–366 (2018).
66. Mahugo, R. *et al.* Observation of Ag Nanoparticles in / on Ag @ MIL-100 (Fe) Prepared Through Different Procedures. **7**, 1–12 (2019).
67. Seo, Y. *et al.* Microporous and Mesoporous Materials Large scale fluorine-free synthesis of hierarchically porous iron (III) trimesate MIL-100 (Fe) with a zeolite MTN topology. *Microporous Mesoporous Mater.* **157**, 137–145 (2012).
68. Spectral characterization of fluconazole. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **14**, 247–255 (1996).
69. Tichit, D., Layrac, G. & Gérardin, C. Synthesis of layered double hydroxides through

continuous flow processes : A review. **369**, 302–332 (2019).

70. Journal, A. I. *et al.* Layered double hydroxide nanoparticles as an appealing nanoparticle in gene / plasmid and drug delivery system in C2C12 myoblast cells. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* **47**, 436–442 (2019).
71. Schejn, A. *et al.* Fe₃O₄@ZIF-8: magnetically recoverable catalysts by loading Fe₃O₄ nanoparticles inside a zinc imidazolate framework. 10136–10140 (2015). doi:10.1039/c5dt01191d
72. Krivovichev, S. V. *et al.* Crystal chemistry of natural layered double hydroxides. 2. Quintinite-1 M : first evidence of a monoclinic polytype in M²⁺ - M³⁺ layered double hydroxides . *Mineral. Mag.* **74**, 833–840 (2010).
73. Sideris, P. J., Nielsen, U. G., Gan, Z. & Grey, C. P. Mg/Al ordering in layered double hydroxides revealed by multinuclear NMR spectroscopy. *Science (80-.)*. **321**, 113–117 (2008).
74. Di Bitetto, A., André, E., Carteret, C., Durand, P. & Kervern, G. Probing the Dynamics of Layered Double Hydroxides by Solid-State ²⁷Al NMR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. C* **121**, 7276–7281 (2017).
75. Vucelic, M., Jones, W. & Moggridge, G. D. Cation ordering in synthetic layered double hydroxides. *Clays Clay Miner.* **45**, 803–813 (1997).
76. Meyer, P. D. T. J. & Sauvage, H. W. R. J. *Editorial Board. Applied and Environmental Microbiology* **80**, (2014).
77. Ghosh, R. *et al.* One-pot synthesis of multifunctional ZnO nanomaterials: study of superhydrophobicity and UV photosensing property. *Appl. Nanosci.* **0**, 0 (2019).
78. Usman, K. A. S., Buenviaje, S. C. & Razal, J. M. Synthesis and characterization of zinc adeninate metal-organic frameworks (bioMOF1) as potential anti-inflammatory drug delivery material Synthesis and Characterization of Zinc Adeninate Metal- Organic Frameworks (bioMOF1) as Potential Anti- Inflammatory Drug Delivery Material. **020018**, (2018).
79. Tokudome, Y., Tarutani, N. & Takahashi, M. interconnected hierarchical channels : enhanced sorption affinity for anionic species †. 7702–7708 (2013). doi:10.1039/c3ta11110e
80. Unesp, I. D. Q., Prof, R. & Degni, F. XAS/WAXS Time-Resolved Phase Speciation of Chlorine LDH Thermal Transformation: Emerging Roles of Isovalent Metal Substitution. (2013).
81. Pilatau, A., Czajka, K. M., Petraconi, G., Medeiros, H. S. & Kisiela, A. M. Evaluation Criteria for the Assessment of the Influence of Additives - (AlCl₃ and - ZnCl₂) on Pyrolysis of Sunflower Oil Cake. 2595–2607 (2017). doi:10.1007/s12649-017-0021-z

