

LEONARDO FRANCISCO GONÇALVES DIAS

**UMA ABORDAGEM FÍSICO-QUÍMICA PARA INVESTIGAÇÃO DE METAL-
ORGANIC FRAMEWORKS COM APLICAÇÕES EM BIOMEDICINA**

Relatório de Pós-doutorado realizado na
Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Ciências, Departamento de
Física, Bauru.

Supervisor: Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa-
Filho

CAPES PrInt - 887.936447/2024-00

Bauru

2024

Introdução

Estruturas metalorgânicas (MOFs, do inglês *metal-organic frameworks*) constituem uma classe de materiais supramoleculares híbridos formados por centros metálicos coordenados a ligantes orgânicos. Esses materiais apresentam áreas superficiais excepcionalmente elevadas e poros de tamanho ajustável, além de funcionalidades personalizáveis, o que os torna altamente versáteis para uma ampla gama de aplicações.(Dey et al., 2014)

As propriedades únicas das MOFs possibilitam seu uso em diversos campos. Na área de armazenamento de energia, atuam como adsorventes de alta capacidade para hidrogênio e metano, enquanto suas estruturas porosas são ideais para a captura de dióxido de carbono.(Dutt et al., 2023; Karakasi et al., 2023; Liang et al., 2018) Em remediação ambiental, os MOFs têm sido empregados na remoção de metais pesados da água, além de funcionarem como detectores de gases, graças à sua capacidade seletiva de adsorção.(Al Sharabati et al., 2022; Keskin & Kizilel, 2011; Teixeira de Alencar Filho et al., 2021) Adicionalmente, aplicações biomédicas têm explorado as MOFs para liberação controlada de fármacos, aproveitando sua alta capacidade de carregamento e liberação responsiva a estímulos específicos.(Keskin & Kizilel, 2011; Păun et al., 2023)

Apesar de seu potencial tecnológico, diversos desafios ainda limitam a ampla utilização das MOFs. Entre as principais preocupações estão a toxicidade, a estabilidade em ambientes biológicos e a necessidade de funcionalização para aplicações direcionadas.(Awasthi et al., 2022; Wang et al., 2023) Um obstáculo relevante diz respeito aos reagentes utilizados na síntese das MOFs, especialmente solventes tóxicos como dimetilformamida (DMF) e dietilformamida (DEF).(Al Obeidli et al., 2022; Pioquinto-García et al., 2021) Esses solventes podem sofrer hidrólise durante o processo de síntese, comprometendo a formação da estrutura. A adoção de métodos de síntese em meio aquoso representa uma alternativa mais sustentável, com menor impacto ambiental.(Al Obeidli et al., 2022; Awasthi et al., 2022; Chen & Wu, 2018; Gulcay & Erucar, 2020)

Neste projeto, investigamos os efeitos de diferentes íons metálicos, ligantes orgânicos e condições de síntese verde na formação de estruturas metalorgânicas à base de zinco e cobre. Especificamente, exploramos a influência do imidazol (ImH) e do 2-metilimidazol (CH₂-ImH) nas propriedades estruturais e químicas dessas estruturas. MOFs com ligantes mistos apresentam vantagens significativas em relação às estruturas com único ligante, incluindo

propriedades geométricas e eletrônicas mais ajustáveis.(Bhattacharyya & Maji, 2022) Além disso, a incorporação de ligantes mistos potencializa efeitos sinérgicos, melhorando o desempenho em aplicações como armazenamento de gases, catálise e tratamento de água.(Liu & Pan, 2020; Patial et al., 2021; Viciano-Chumillas et al., 2022)

Utilizando um método de precipitação assistido por refluxo em meio aquoso, obtivemos rendimentos de síntese elevados, de até 92%, para MOFs de zinco com ligantes mistos.(Zheng et al., 2023) A combinação de imidazol e 2-metilimidazol não apenas aumentou a eficiência da síntese, como também melhorou a pureza dos materiais, conforme confirmado por difração de raios X (XRD) e espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS), que indicaram menor oxidação metálica.

Atividades realizadas no período

O projeto focou na síntese de MOFs com núcleos de zinco e cobre através de uma rota aquosa utilizando imidazol e 2-metilimidazol como ligantes. O esquema de síntese proposto está apresentado na Figura 1.

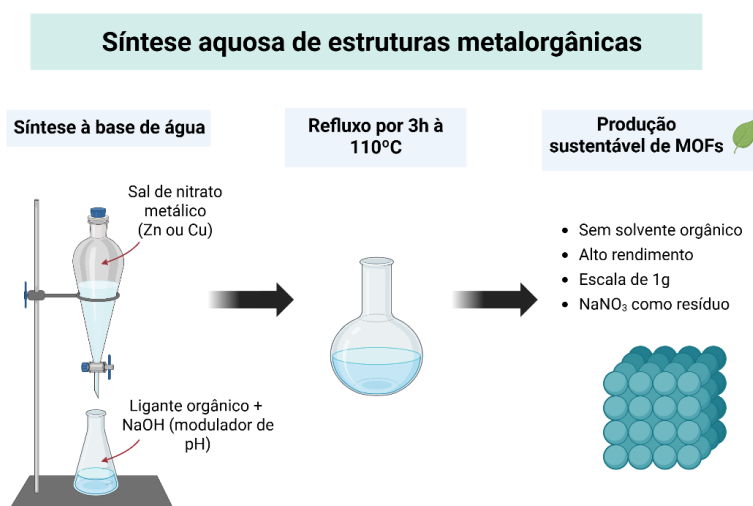


Figura 1. Esquema ilustrativo da metodologia utilizada para a síntese de *metal-organic frameworks* no projeto.

Para o cálculo do rendimento utilizou-se a seguinte equação:

$$\text{Rendimento (\%)} = \left(\frac{\text{Massa do produto após secagem}}{\text{Massa do íon metálico} + \text{massa ligante}} \right) * 100$$

A Tabela 1 apresenta os rendimentos obtidos utilizando uma razão metal: ligante: NaOH de 8.2: 12.3: 36.9.

Tabela 1. Rendimentos de estruturas metalorgânicas à base de zinco e cobre sintetizadas com imidazol (ImH), 2-metilimidazol (CH₂ImH) e pela mistura dos ligantes.

Sistema	Rendimento para 1 ligante (%)	Rendimento utilizando 2 ligantes (%)
MOF baseada em Zn	68.3 (ImH), 92.1 (CH ₂ ImH)	92.6
MOF baseada em Cu	67.6 (ImH), 61.1 (CH ₂ ImH)	75.0

Tabela 2. Sumário das técnicas de caracterização realizadas e os resultados obtidos.

Técnica de caracterização	Resultados obtidos
Difração de Raios-X	MOFs de zinco apresentaram estruturas cristalinas bem definidas, compatíveis com topologias do tipo ZIF-8. MOFs de cobre mostraram picos distintos nas amostras com ligantes mistos, sugerindo a formação de novas fases cristalinas. Observou-se a presença de óxido de cobre, indicando coordenação limitada.
DLS	Tamanhos de partículas na faixa de ~2,3 µm. Dados consistentes com as observações por microscopia eletrônica. MOFs de zinco com ligantes mistos apresentaram distribuição mais homogênea.
Microscopia Eletrônica de Varredura	MOFs de zinco apresentaram morfologia elipsoidal bem definida, especialmente com ligantes mistos. MOFs de cobre apresentaram estrutura tipo agulha, com características secundárias. Evidência visual da influência dos ligantes na morfologia.
UV-Vis	Perfis de absorção similares entre amostras, indicando que ligantes mistos não alteram significativamente a absorção óptica. Bandgap das MOFs de zinco em torno de 1,8 eV, menor que o relatado na literatura (4,8 eV), possivelmente devido à mistura de ligantes.
XPS	Confirmação da presença de Zn e Cu coordenados com nitrogênio dos ligantes. Redução da oxidação superficial nas MOFs de zinco com ligantes mistos, indicando maior pureza. MOFs de cobre apresentaram sinais de nitrato e óxidos metálicos, mesmo após lavagens intensas, coerente com os resultados da difração de raios-X.
AFM-IR	Forneceu correlação entre topografia e composição química local. Bandas vibracionais confirmam a presença e incorporação dos dois ligantes nas estruturas com ligantes mistos. Detecção de heterogeneidade química em nível nanométrico; maior intensidade de bandas associadas à 2-metilimidazol em amostras mistas.
Curvas de adsorção	Adsorção de azul de metileno foi limitada, possivelmente devido à repulsão eletrostática. Adsorção de alaranjado de xilenol seguiu perfil linear, indicando fisissorção eficiente, com parâmetros de Freundlich (n<1) favoráveis. MOFs sintetizados mostraram desempenho superior ao ZIF-8 tradicional na adsorção de alaranjado de xilenol.
Análise Eletroquímica	Voltametria cíclica das MOFs de zinco com ligantes mistos apresentaram melhor estabilidade e manutenção de corrente ao longo do tempo. Impedância Eletroquímica (EIS): Redução da resistência à transferência de carga nas amostras com melhor adsorção eletroquímica (Zn-CH ₂ ImH e Zn-ImH/CH ₂ ImH).

As análises de XPS de AFM-IR foram realizadas no Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano), através das propostas 20240718 e 20242593, respectivamente. Os resultados de AFM-IR, curvas de adsorção de análise eletroquímica contemplam apenas as amostras baseadas em zinco devido ao menor grau de oxidação.

Lista de publicações e participação em eventos

- Uma publicação contendo os resultados das atividades realizadas no período foi submetida para a revista *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* (Submission ID 7e72e5c9-cb62-4ec0-8c2d-2b0d6bd1d9fa). O artigo foi avaliado como *major revision* pelos pareceristas e atualmente está em processo de adequação pelos autores para resubmissão.
- Durante os dias 22 e 24 de maio de 2024 o bolsista participou do I curso em Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios X (XPS) e Ultravioleta (UPS), organizado pelo Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano), em Campinas.
- No dia 25 de junho de 2024 o bolsista participou de um treinamento de acondicionamento, rotulagem e recolhimento de resíduos químicos, promovido pela Faculdade de Ciências (FC) – UNESP, Campus Bauru.
- Um artigo foi publicado na revista *Coordination Chemistry Reviews* fruto do estágio de pós-doutorado na Universidade da Sorbonne (DOI: 10.1016/j.ccr.2024.215751).
- Um artigo foi publicado na revista *Biointerphases* com resultados obtidos durante o doutorado (DOI: 10.1116/6.0003611).

Conclusões

O presente projeto de pós-doutorado alcançou com êxito seus objetivos ao desenvolver uma rota de síntese verde, em meio aquoso, para a produção de estruturas metalorgânicas (MOFs) baseadas em zinco e cobre, utilizando imidazol e 2-metilimidazol como ligantes. A metodologia empregada demonstrou alta eficiência, com rendimentos superiores a 90% para os sistemas de zinco com ligantes mistos, eliminando o uso de solventes tóxicos comumente descritos na literatura.

As análises físico-químicas realizadas permitiram uma avaliação da estrutura, morfologia, estabilidade e funcionalidade dos materiais obtidos. As MOFs de zinco com ligantes mistos apresentaram alta pureza, cristalinidade, comportamento eletroquímico estável e bom desempenho em testes de adsorção, especialmente para o corante alaranjado de xilenol, superando inclusive referências como o ZIF-8.

Adicionalmente, o projeto gerou produtos científicos relevantes, como um artigo submetido com base nos resultados experimentais, bem como participação em eventos de capacitação e divulgação científica. As atividades desenvolvidas durante este período contribuíram significativamente para o avanço do conhecimento em síntese sustentável de MOFs e consolidaram a competência técnica do pesquisador nas técnicas aplicadas, além de fortalecer colaborações institucionais estratégicas com centros de referência como o LNNano (CNPEM).

Com o desdobramento direto dos avanços obtidos ao longo destes seis meses, foi submetido e aprovado um novo projeto (2024/09023-8) junto à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), o que evidencia a relevância e continuidade científica da linha de pesquisa estabelecida durante este estágio.

Referências

- Al Obeidli, A., Ben Salah, H., Al Murisi, M., & Sabouni, R. (2022). Recent advancements in MOFs synthesis and their green applications. In *International Journal of Hydrogen Energy* (Vol. 47, Issue 4, pp. 2561–2593). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.10.180>
- Al Sharabati, M., Sabouni, R., & Husseini, G. A. (2022). Biomedical Applications of Metal–Organic Frameworks for Disease Diagnosis and Drug Delivery: A Review. *Nanomaterials*, *12*(2), 277. <https://doi.org/10.3390/nano12020277>
- Awasthi, G., Shivgotra, S., Nikhar, S., Sundarrajan, S., Ramakrishna, S., & Kumar, P. (2022). Progressive Trends on the Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. *Polymers*, *14*(21), 4710. <https://doi.org/10.3390/polym14214710>
- Bhattacharyya, S., & Maji, T. K. (2022). Multi-dimensional metal-organic frameworks based on mixed linkers: Interplay between structural flexibility and functionality. *Coordination Chemistry Reviews*, *469*, 214645. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214645>
- Chen, W., & Wu, C. (2018). Synthesis, functionalization, and applications of metal–organic frameworks in biomedicine. *Dalton Transactions*, *47*(7), 2114–2133. <https://doi.org/10.1039/C7DT04116K>
- Dey, C., Kundu, T., Biswal, B. P., Mallick, A., & Banerjee, R. (2014). Crystalline metal–Organic frameworks (MOFs): Synthesis, structure and function. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, *70*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1107/S2052520613029557>
- Dutt, S., Kumar, A., & Singh, S. (2023). Synthesis of Metal Organic Frameworks (MOFs) and Their Derived Materials for Energy Storage Applications. *Clean Technologies*, *5*(1), 140–166. <https://doi.org/10.3390/cleantechnol5010009>

- Gulcay, E., & Erucar, I. (2020). Metal-organic frameworks for biomedical applications. In *Two-Dimensional Nanostructures for Biomedical Technology* (pp. 173–210). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817650-4.00006-1>
- Karakasi, S., Frontistis, Z., Moustakas, K., Tsanaktsidis, C., & Karayannis, V. (2023). Metal-organic frameworks (MOFs) as novel adsorbents for alternative fuel gas storage - A short review. *Technical Annals*, *1*(4), 0–10. <https://doi.org/10.12681/ta.36839>
- Keskin, S., & Kizilel, S. (2011). Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, *50*(4), 1799–1812. <https://doi.org/10.1021/ie101312k>
- Liang, Z., Qu, C., Guo, W., Zou, R., & Xu, Q. (2018). Pristine Metal–Organic Frameworks and their Composites for Energy Storage and Conversion. *Advanced Materials*, *30*(37), 1–39. <https://doi.org/10.1002/adma.201702891>
- Liu, J., & Pan, Y. (2020). Mixed-metal systems for the synthesis of MOFs. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications* (pp. 45–68). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816984-1.00004-4>
- Patial, S., Raizada, P., Hasija, V., Singh, P., Thakur, V. K., & Nguyen, V.-H. (2021). Recent advances in photocatalytic multivariate metal organic frameworks-based nanostructures toward renewable energy and the removal of environmental pollutants. *Materials Today Energy*, *19*, 100589. <https://doi.org/10.1016/j.mtener.2020.100589>
- Păun, C., Motelică, L., Ficai, D., Ficai, A., & Andronescu, E. (2023). Metal-Organic Frameworks: Versatile Platforms for Biomedical Innovations. *Materials*, *16*(18), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ma16186143>
- Pioquinto-García, S., Rosas, J. M., Loredó-Cancino, M., Giraudet, S., Soto-Regalado, E., Rivas-García, P., & Dávila-Guzmán, N. E. (2021). Environmental assessment of metal-organic framework DUT-4 synthesis and its application for siloxane removal. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, *9*(6). <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.106601>
- Teixeira de Alencar Filho, J. M., Sampaio, P. A., Silva de Carvalho, I., Rocha da Silva, A., Pereira, E. C. V., Araujo e Amariz, I., Nishimura, R. H. V., Cavalcante da Cruz Araújo, E., Rolim-Neto, P. J., & Rolim, L. A. (2021). Metal organic frameworks (MOFs) with therapeutic and biomedical applications: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, *31*(10), 937–949. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1924149>
- Viciano-Chumillas, M., Liu, X., Leyva-Pérez, A., Armentano, D., Ferrando-Soria, J., & Pardo, E. (2022). Mixed component metal-organic frameworks: Heterogeneity and complexity at the service of application performances. *Coordination Chemistry Reviews*, *451*, 214273. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214273>
- Wang, A., Walden, M., Ettliger, R., Kiessling, F., Gassensmith, J. J., Lammers, T., Wuttke, S., & Peña, Q. (2023). Biomedical Metal–Organic Framework Materials: Perspectives and Challenges. *Advanced Functional Materials*. <https://doi.org/10.1002/adfm.202308589>
- Zheng, Z., Nguyen, H. L., Hanikel, N., Li, K. K. Y., Zhou, Z., Ma, T., & Yaghi, O. M. (2023). High-yield, green and scalable methods for producing MOF-303 for water harvesting from desert air. *Nature Protocols*, *18*(1), 136–156. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00756-w>