



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE BIO-MOFS A BASE DE AMINOÁCIDOS E METAIS
ATÓXICOS PARA POTENCIAIS APLICAÇÕES
FARMACOLÓGICAS**

Natália Cristina Zanotelli

Toledo – PR, 2022



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de Bio-MOFs a base de aminoácidos e metais
atóxicos para potenciais aplicações farmacológicas**

Natália Cristina Zanotelli

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/*Campus* Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Dr. Elvio Antônio de Campos

Toledo – PR, 2022

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas daUnioeste.

Zanotelli, Natália Cristinza

Síntese de Bio-MOFs a base de aminoácidos e metais atóxicos para potenciais aplicações farmacológicas / Natália Cristinza Zanotelli; orientador Elvio Antônio de Campos. -- Toledo, 2022.

106 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Toledo) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2022.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DECLARAÇÃO DE APRESENTAÇÃO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA BANCA
EXAMINADORA DE MESTRADO REALIZADA À DISTÂNCIA, DE FORMA SÍNCRONA, POR
VIDEOCONFERÊNCIA**

Eu, discente NATÁLIA CRISTINA ZANOTELLI, declaro, que realizei minha defesa de dissertação à **distância, de forma síncrona e por videoconferência** do trabalho de dissertação intitulado “Síntese de bio-mofs a base de aminoácidos e metais atóxicos para potencial aplicação como liberadores de fármacos”, para banca examinadora realizada na data de 02 de junho de 2022.

Atenciosamente,

Natália Cristina Zanotelli

NATÁLIA CRISTINA ZANOTELLI

UNIOESTE – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Química

Discente de Programa de Pós-graduação da UNIOESTE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DECLARAÇÃO E PARECER DE PARTICIPAÇÃO EM BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSETAÇÃO DE MESTRADO REALIZADA À DISTÂNCIA, DE FORMA SÍNCRONA, POR
VIDEOCONFERÊNCIA**

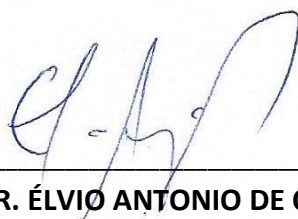
Eu, Prof. Dr. **ÉLVIO ANTONIO DE CAMPOS** declaro, como **ORIENTADOR**, que presidi os trabalhos de DEFESA DE DISSERTAÇÃO à **distância, de forma síncrona e por videoconferência** da banca examinadora de defesa de dissertação da aluna NATÁLIA CRISTINA ZANOTELLI, deste Programa de Pós-Graduação.

Considerando o trabalho entregue, a apresentação e a arguição dos membros da banca examinadora, **formalizo como orientador**, para fins de registro, por meio desta declaração, a decisão da banca examinadora de que a candidata foi considerada: Aprovada, na banca realizada na data de 02 de junho de 2022.

Descreva abaixo observações e/ou restrições (se julgar necessárias):

Nada a declarar.

Atenciosamente,



PROF. DR. ÉLVIO ANTONIO DE CAMPOS

UNIOESTE – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Química

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DECLARAÇÃO E PARECER DE PARTICIPAÇÃO EM BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO REALIZADA À DISTÂNCIA, DE FORMA SÍNCRONA, POR VIDEOCONFERÊNCIA

Eu, Prof. Dr. **LUCAS BOMFIM BOLZON**, declaro que **participei à distância, de forma síncrona e por videoconferência** de defesa de dissertação da candidata NATÁLIA CRISTINA ZANOTELLI, deste Programa de Pós-Graduação.

Considerando o trabalho entregue, apresentado e a arguição realizada, **formalizo como membro**, para fins de registro, por meio desta declaração, minha decisão de que a candidata pode ser considerada: **Aprovada**, na banca realizada na data de 02 de junho de 2022.

Descreva abaixo observações e/ou restrições (se julgar necessárias):

Seguindo as recomendações da banca examinadora.

Atenciosamente,



PROF. DR. LUCAS BOMFIM BOLZON
Universidade Federal da Bahia

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DECLARAÇÃO E PARECER DE PARTICIPAÇÃO EM BANCA EXAMINADORA DE DEFESA
DEDISSERTAÇÃO DE MESTRADO REALIZADA À DISTÂNCIA, DE FORMA SÍNCRONA,
POR VIDEOCONFERÊNCIA**

Eu, Prof. Dr. **RICARDO SCHNEIDER**, declaro que **participei à distância, de forma síncrona e por videoconferência** de defesa de dissertação da candidata NATÁLIA CRISTINA ZANOTELLI, deste Programa de Pós-Graduação.

Considerando o trabalho entregue, apresentado e a arguição realizada, **formalizo como membro**, para fins de registro, por meio desta declaração, minha decisão de que a candidata pode ser considerada: **aprovada** na banca realizada na data de 02 de junho de 2022.

Descreva abaixo observações e/ou restrições (se julgar necessárias):

#####

Atenciosamente,



PROF. DR. RICARDO SCHNEIDER
Universidade Estadual do Oeste do
Paraná Programa de Pós-Graduação em
Química

Membro de Banca Examinadora de Programa de Pós-graduação da UNIOESTE

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

(José de Alencar)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por guiar minha vida até esse momento.

Ao meu namorado Jonas que enfrentou os bons e maus momentos junto a mim, sempre me apoiando. Aos meus pais e minha irmã Júlia que sempre me incentivaram e não me deixaram desanimar. A toda minha família que sempre me apoiou e entendeu todas as dificuldades dessa etapa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Elvio Antônio de Campos que me apoiou em todos os momentos e foi extremamente compreensivo em relação as minha limitações. Foi um imenso prazer ser sua orientanda.

Ao Rodrigo e a Milena que me ajudar em tantas fases da pesquisa. Aos professores Ricardo Schneider, Paulo Rodrigo Stival Bittencourt, Soraya Moreno Palácio, Silvia Denofre de Campos e Ronan Farias Freire de Souza que sempre se mostraram dispostos a me auxiliar com as diversas partes da pesquisa, compartilhando conhecimento, experiências e equipamentos.

A minha grande amiga Liana e a Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Trindade Cursino que me incentivaram a seguir meu objetivo de fazer mestrado.

Aos meus professores e colegas do Programa de Pós Graduação em Química por todo aprendizado e experiências adquiridas nesses dois anos.

A coordenação do mestrado que sempre me deu suporte em todas as etapas.

A Unioeste pela excelente oportunidade e espaço disponibilizado para propiciar meu crescimento profissional e pessoal.

E a todos os envolvidos que de uma forma ou de outra participaram dessa jornada, meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	221
2.1. Objetivo geral	21
2.2. Objetivos específicos.....	21
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
3.1. Redes de coordenação metal-orgânicas.....	22
3.1.1. Síntese de MOFs.....	27
3.1.2. Propriedades e aplicações.....	28
3.1.3. Liberadores de fármacos e sensores biológicos.....	28
3.1.4. Bio-MOFs.....	30
3.2. Aminoácidos.....	32
3.2.1. Aminoácidos e MOFs.....	34
3.3. Fármacos.....	37
3.3.1. Norfloxacin.....	37
3.3.2. Isoniazida.....	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1. SÍNTESES.....	41
4.1.1. Reação entre carbonato de cobalto e ácido glutâmico (Síntese da MOF Co-Glut 1).....	41
4.1.2. Síntese da MOF Co-Glut 2.....	42
4.1.3. Reação entre carbonato básico de cobre e ácido glutâmico (Síntese da MOF Cu-Glut).....	42
4.1.4. Reação entre carbonato básico de zinco e ácido glutâmico (Síntese da MOF de Zn-Glut).....	42
4.1.5. Reações pós sínteses.....	43
4.1.6. Reações em reator encamisado.....	43
4.1.5. Reações em refluxo.....	44
4.2. Caracterização dos materiais	44
4.3. Ensaio microbiológico	45
4.4. Avaliação da citotoxicidade.....	47
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
5.1. Materiais obtidos através da reação dos íons metálicos com ácido glutâmico	48

5.1.1. Aspectos visuais.....	48
5.1.2. Reações de síntese.....	52
5.1.3. Difratomia de raio X.....	54
5.1.4. Espectroscopia UV-VIS.....	59
5.1.5. Espectroscopia no Infravermelho.....	61
5.1.6. Microscopia Eletrônica de Varredura.....	63
5.1.7. Análise Térmica.....	64
5.2. Reações pós síntese	67
5.2.1 Aspectos visuais.....	69
5.2.2. Difratomia de raio X.....	70
5.2.3. Microscopia Eletrônica de Varredura.....	72
5.2.4. Espectroscopia no infravermelho.....	73
5.2.5. Análise Térmica.....	76
5.2.6. Difratomia de monocristal.....	77
5.2.7. Estudo de atividade antimicrobiana.....	80
5.2.8. Ensaio de citotoxicidade	83
6. CONCLUSÃO	85
7. TRABALHOS FUTUROS.....	86
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE ABREVIações

MOF – *Metal Organic Framework*

IUPAC – *International Union of Pure Applied Chemistry*

Bio-MOFs – *Metal Organic Frameworks* construídas por componentes biocompatíveis.

1D – Uma dimensão

2D - Duas dimensões

3D - Três dimensões

pH – potencial hidrogeniônico

ZIFs – *Zeolitic Imidazolate Frameworks*

COFs – *Covalent Organic Frameworks*

BASF - *Badische Anilin & Soda Fabrik*

SBUs – *Secondary Building Units*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidermis – *Staphylococcus epidermis*

Co-Glut – estrutura metal-orgânica de cobalto e ácido glutâmico

Cu-Glut - estrutura metal-orgânica de cobre e ácido glutâmico

Zn-Glut - estrutura metal-orgânica de zinco e ácido glutâmico

Iso-Carb - ácido 4-[(E)-{[(piridin-4-il)formamido]imino}metil]benzóico

Iso-Hid - (E)-N'-(piridin-4-ilmetileno)isonicotinohidrazida

FTIR - espectroscopia vibracional na região do Infravermelho com transformada de Fourier

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

TGA – Análise termogravimétrica

DTA – Análise térmica diferencial

UV-Vis – Ultravioleta e visível

E. coli – *Escherichia coli*

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

DMSO - Dimetilsulfóxido

LD₅₀ – Dose letal para 50% dos organismos testados

$\epsilon_{\text{máx}}$ – Absortividade molar máxima

10Dq – Desdobramento do campo cristalino

Co-Glut-Nor – Composto obtido pela reação da MOF de cobalto e ácido glutâmico com o fármaco norfloxacina

Co-Glut-Iso - Composto obtido pela reação da MOF de cobalto e ácido glutâmico com o fármaco isoniazida

Co-Glut-Iso-Hid - Composto obtido pela reação da MOF de cobalto e ácido glutâmico com o derivado de isoniazida (E)-N'-(piridin-4-ilmetileno)isonicotinohidrazida

Co-Glut-Iso-Carb - Composto obtido pela reação da MOF de cobalto e ácido glutâmico com o derivado de isoniazida ácido 4-[(E)-{[(piridin-4-il)formamido]imino}metil]benzóico

Cu-Glut-Nor - Composto obtido pela reação da MOF de cobre e ácido glutâmico com o fármaco norfloxacina

Cu-Glut-Iso - Composto obtido pela reação da MOF de cobre e ácido glutâmico com o fármaco isoniazida

RMN – Ressonância magnética nuclear

BET – Brunauer, Emmett, Teller

MTT - Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio

MIC – Concentração inibitória mínima

LISTA DE TABELAS

- Tabela 5.1:** Frequências no infravermelho de absorções relacionadas aos estiramentos assimétrico e simétrico de carboxilas do íon glutamato coordenado à íons metálicos. _____ 63
- Tabela 5.2:** Perda de massa relativa aos eventos principais dos compostos de coordenação obtidos com os diferentes íons metálicos. _____ 66
- Tabela 5.3:** Dados cristalográficos da nova estrutura sintetizada. _____ 79
- Tabela 5.4:** Halos de inibição obtidos nos ensaios microbiológicos. _____ 81
- Tabela 5.5:** Valor de LD₅₀ calculado a partir dos ensaios com *Artemia salina*. _____ 83

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1: Representação genérica das unidades básicas de construção e da organização de uma MOF.	22
Figura 3.2: Representação de MOFs com diferentes dimensões.	24
Figura 3.3: Representação de diferentes estruturas obtidas através da reação com os mesmos precursores e solventes diferentes.	25
Figura 3.4: Representação das quatro gerações de MOFs e suas características.	26
Figura 3.5: Esquema representativo das partes que constituem uma molécula genérica de um aminoácido.	33
Figura 3.6: Classificação dos aminoácidos.	34
Figura 3.7: Estrutura do fármaco norfloxacina.	38
Figura 3.8: Estrutura do fármaco isoniazida.	39
Figura 5.1: Representação da estrutura do ácido L-glutâmico.	48
Figura 5.2: Imagens dos compostos precursores utilizados nas sínteses: (a) Ácido glutâmico; (b) Carbonato de cobalto; (c) Carbonato básico de cobre; (d) Carbonato básico de zinco.	49
Figura 5.3: Compostos sintetizados: (a) Co-Glut 1; (b) Co-Glut 1 em segunda preparação; (c) Cu-Glut 1; (d) Cu-Glut 1 em segunda preparação; (e) Zn-Glut 1; (f) Zn-Glut 1'.	50
Figura 5.4: (a) Imagem do meio de reacional da síntese do Co-Glut 2 depois da adição de trietilamina. (b) Precipitado obtido após a síntese.	51
Figura 5.5: Representação da estrutura formada para o composto Co-Glut a partir da ficha cristalográfica CCDC-179785. (a) Estrutura ao longo dos eixos b e c; (b) Apresentação das interações intermoleculares a curta distância.	53
Figura 5.6: Difratoogramas de raio X: (a) Compostos com cobalto; (b) Compostos com cobre; (c) Compostos com zinco; (d) Comparação dos compostos obtidos com os metais cobalto, cobre e zinco.	55
Figura 5.7: Representação dos principais planos cristalográficos presente na estrutura Co-Glut a partir da ficha cristalográfica CCDC-179785. (a) Planos 012, 002, 001; (b) Planos 121, 020; (c) Planos 100, 112.	56
Figura 5.8: Representação da estrutura de coordenação do composto de cobalto obtido segundo ficha cristalográfica CCDC-179785.	58
Figura 5.9: Espectros de UV-VIS. (a) Co-Glut; (b) Cu-Glut.	59

- Figura 5.10:** Espectros de infravermelho. (a) Compostos com cobalto; (b) Compostos com cobre; (c) Compostos com zinco. _____ 59
- Figura 5.11:** Microscopia eletrônica de varredura (a) Co-Glut; (b) Cu-Glut; (c) Zn-Glut. _____ 64
- Figura 5.12:** Curvas termogravimétricas dos compostos obtidos e respectivos precursores. (a) Compostos com cobalto; (b) Compostos com cobre; (c) Compostos com zinco. _____ 65
- Figura 5.13:** Compostos obtidos pela reação dos compostos do tipo MOF com antibióticos: (a) Co-Glu-Nor; (b) Co-Glu-Iso; (c) Cu-Glu-Nor; (d) Cu-Glu-Iso. _____ 69
- Figura 5.14:** Difractogramas de raio X: (a) Co-Glut e antibióticos; (b) Visão aproximada do difratograma do Co-Glut-Iso; (c) Cu-Glut e isoniazida; (d) Cu-Glut e norfloxacin. 71
- Figura 5.15:** Microscopia eletrônica de varredura (a) Co-Glut-Nor; (b) Co-Glut-Iso; (c) Co-Glut-Iso-Carb; (d) Co-Glut-Iso-Hid. _____ 73
- Figura 5.16:** Espectros de infravermelho. (a) Co-Glut e norfloxacin; (b) Co-Glut e isoniazida. _____ 75
- Figura 5.17:** Curvas termogravimétricas dos compostos obtidos e respectivos precursores. (a) Co-Glut com norfloxacin; (b) Co-Glut com isoniazida. _____ 77
- Figura 5.18:** Representação da estrutura formada para o composto Co-Glut-Nor. (a) Unidade básica da estrutura; (b) Formação da estrutura 3D a partir da interação entre as cadeias 2D; (c) Apresentação da estrutura 2D formada a partir da coordenação entre centros metálicos. _____ 78

Síntese de Bio-MOF a base de aminoácidos e metais atóxicos para potenciais aplicações farmacológicas

Natália Cristina Zanotelli

RESUMO

Através de metodologia simples, barata e sustentável foi estabelecida uma nova rota sintética para a síntese das estruturas tipo MOF a partir dos metais cobre, cobalto e zinco utilizando como ligante o aminoácido ácido glutâmico. O sucesso da síntese verde foi comprovado pelas técnicas de difratometria de raio X, espectroscopia de infravermelho e análise térmica, obtendo o mesmo perfil da literatura. Dessa forma, com os promissores materiais obtidos por uma rota ambientalmente amigável foi proposta a substituição do ligante água por uma molécula de fármaco. Embora com o fármaco isoniazida a reação não manteve a estrutura de uma MOF, com os dois derivados de isoniazida os resultados obtidos mostram a formação de um composto diferente do original e cristalinos. Porém, o destaque é a nova estrutura sintetizada com o fármaco norfloxacin, estrutura caracterizada por difratometria de monocristal, difratometria de raio X, análise térmica e espectroscopia de infravermelho. O novo polímero de coordenação apresenta o centro metálico cobalto coordenado a quatro ligantes do fármaco, formando uma estrutura de duas dimensões, essas que ao interagir entre si originam uma estrutura tridimensional e porosa, abrindo uma gama de possibilidades para o material, além de uma alternativa a resistência antimicrobiana. Potenciais aplicações farmacológicas também são possíveis para os demais materiais uma vez que os ensaios preliminares de atividade antimicrobiana realizados com as bactérias *E. coli* e *P. aeruginosa* evidenciaram um potencial superior ao fármaco utilizado como controle, além do teste de citotoxicidade utilizando o microcrustáceo *Artemia salina* que mostra a segurança dos materiais em pequenas doses.

Palavras chave: sustentável; norfloxacin; polímero de coordenação; atividade antimicrobiana; estrutura tridimensional.

Bio-MOF synthesis based on non-toxic amino acids and metals for potential pharmacological applications

Natália Cristina Zanotelli

ABSTRACT

Through a simple, cheap and sustainable methodology, a new synthetic route was designed for the synthesis of MOF structures with copper, cobalt and zinc metals and using amino acid glutamic acid as a ligand. The success of the green synthesis was confirmed by the techniques of X-ray diffractometry, infrared spectroscopy and thermal analysis, obtaining the same profile as in the literature. Thus, with the promising materials obtained by an environmentally friendly route, it was proposed to replace the water ligand with a drug molecule. Although with the drug isoniazid the reaction did not maintain the structure of a MOF, with the two isoniazid derivatives the results obtained show the formation of a different compound and crystalline. However, the highlight is the new structure synthesized with the drug norfloxacin, a structure characterized by single crystal diffraction, X-ray diffractometry, thermal analysis and infrared spectroscopy. The new coordination polymer presents the cobalt metallic center coordinated to four drug ligands, forming a two-dimensional structure, which, when interacting with each other, give rise to a three-dimensional and porous structure, opening a range of possibilities for the material, in addition to an alternative antimicrobial resistance. Potential pharmacological applications are also possible for all materials since the preliminary tests of antimicrobial activity carried out with the bacteria *E. coli* and *P. aeruginosa* showed a superior potential to the drug used as a control, in addition to the cytotoxicity test using the microcrustacean *Artemia salina* which shows the safety of materials in small doses.

Keywords: sustainable; norfloxacin; coordination polymer; antimicrobial activity; three-dimensional structure.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a compreensão do universo nano tecnológico levou a descoberta de propriedades e possibilidades que os pesquisadores acreditavam até então não ser possível. O desenvolvimento e crescente interesse nas MOFs, *Metal Organic Frameworks*, é um dos melhores exemplos do avanço da ciência. Esses compostos altamente porosos, estáveis e com propriedades variáveis permeiam as mais diversas áreas do conhecimento devido às suas características únicas, como a facilidade de alteração estrutural e propriedades para atender a uma demanda específica. Embora ainda não exista um consenso na comunidade científica quanto a definição e classificação das MOFs os pesquisadores reconhecem suas possibilidades com expressivos trabalhos publicados para o uso e desenvolvimento dessas estruturas.

Mesmo com destaque na área de adsorção e separação de gases e substâncias de interesse comercial, esses compostos de coordenação têm atraído o interesse para a área da saúde ao atuarem no desenvolvimento de novas estratégias para a cura, tratamento e identificação das mais diversas enfermidades. Dessa forma, a pesquisa utilizando MOFs permeia um campo que ganhou força nas últimas décadas, o reposicionamento de fármacos. Segundo a IUPAC, a técnica de reposicionamento de fármacos nada mais é do que utilizar uma molécula para outro fim ou de uma maneira diferenciada a qual foi originalmente proposta [1]. Essa estratégia além de possibilitar novos tratamentos ou propriedades tende a diminuir o custo e o tempo de desenvolvimento dos produtos, além de contribuir de maneira eficiente para tratamentos alternativos, alvo de grande relevância no setor farmacológico [2,3].

Com o elevado número de pesquisas e frentes de pesquisa no setor farmoquímico, um problema de âmbito internacional se mostra recorrente, a resistência dos micro-organismos aos antibióticos [4]. Com o uso indiscriminado e por muito tempo de um mesmo princípio ativo, na forma como foi originalmente estudado, muitas bactérias e fungos acabaram por evoluir e adquirir uma resistência aos principais meio de ação dos antibióticos comercialmente disponíveis [5]. Conseqüentemente, a busca por novos fármacos ou novas formas de interação de substâncias com capacidades antimicrobianas é um setor em ascensão [6]. As MOFs ganham espaço como uma alternativa a forma de liberação e interação de fármacos

já conhecidos, através do reposicionamento, o que leva a uma abordagem totalmente diferente ao nosso organismo, dificultando o reconhecimento pelas bactérias, possibilitando efeitos antimicrobianos pronunciados e com menor risco de efeitos adversos pela administração de baixas doses e liberação controlada [4, 7].

É com esse panorama que o presente trabalho busca sintetizar Bio-MOFs, estruturas que não apresentem prejuízos ao organismo humano, formadas essencialmente por metais atóxicos, aminoácidos e fármacos, de forma que a degradação da estrutura possa liberar lentamente seus constituintes e aumentar sua ação no organismo, criando um mecanismo diferenciado para a ação do fármaco no organismo, que diminua os riscos envolvidos nos tratamentos e contorne a resistência aos antibióticos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Sintetizar estruturas do tipo polímero de coordenação a partir do ácido glutâmico e de carbonatos dos metais biocompatíveis cobalto, cobre e zinco e utilizar esses compostos em reações com fármacos que apresentem capacidade de atuarem como ligantes, a fim de se obter novas estruturas com capacidade antimicrobiana.

2.2. Objetivos específicos

1. Obter estruturas poliméricas, preferencialmente do tipo MOF, a partir dos carbonatos metálicos e do ácido glutâmicos em meio aquoso através de metodologia simples e barata.

2. Caracterizar os materiais obtidos por técnicas espectroscópicas, difratometria de raio X, análise térmica e microscopia eletrônica de varredura.

3. Promover reações entre essas eventuais estruturas obtidas e os antibióticos norfloxacin, isoniazida e derivados da isoniazida.

4. Testar a capacidade antimicrobiana e avaliar a citotoxicidade dos compostos por meio de ensaios preliminares.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Redes de coordenação metal-orgânicas.

Pertencentes a uma classe de polímeros de coordenação, as MOFs, *Metal-Organic Frameworks* ou redes de coordenação metal-orgânicas, caracterizam-se pela sua estrutura onde um centro metálico ou *cluster* encontra-se coordenado a um ligante orgânico, como ilustrado na FIG. 3.1, formando uma espécie de ponte entre os átomos metálicos [8-14]. Através da interação entre as unidades de construção forma-se uma grande estrutura organizada, porosa e que se repete ao longo de, ao menos, uma dimensão [13, 15, 16].

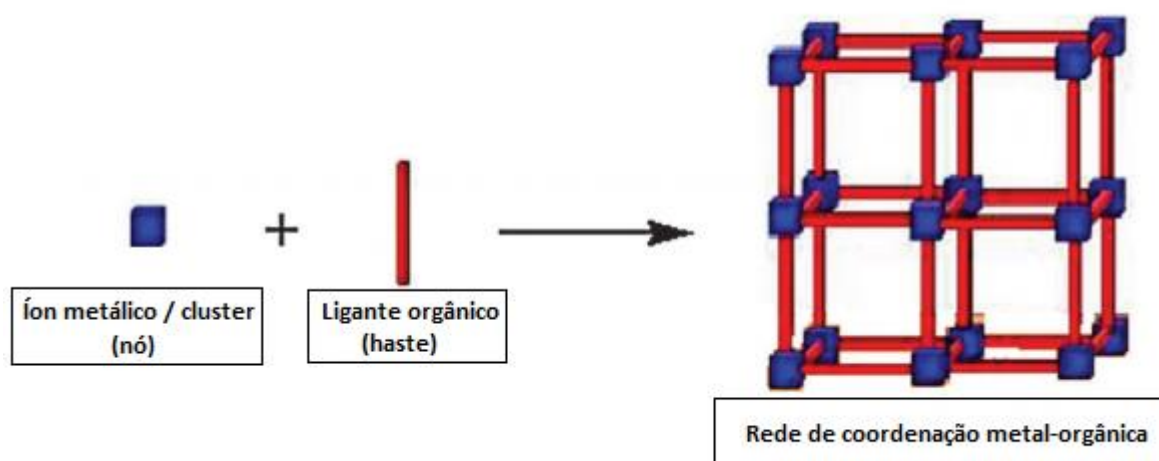


Figura 3.1: Representação genérica das unidades básicas de construção e da organização de uma MOF.

Fonte: Adaptado de Dhakshinamoorthy e Garcia, 2012 [17].

A topologia e as propriedades do composto formado dependem, em sua maioria, dos chamados blocos de construção, ou seja, o ligante e o centro metálico escolhidos para a formação da estrutura [18-22].

Dessa forma, para ser caracterizado como MOF, o material deve possuir um centro metálico capaz de se coordenar a ligantes diferentes, geralmente metais com orbitais “d” semipreenchidos, ou um cluster metálico capaz de se coordenar ao ligante orgânico [23, 24]. Os ligantes, para a formação desse tipo de estrutura, devem possuir ao menos dois pontos de coordenação, onde cada irá coordenar a um centro metálico, formando uma rede estrutural e não um complexo de coordenação [22,25]. A ligação

formada entre esses metais e os ligantes orgânicos é essencialmente covalente do tipo ácido/base de Lewis, onde o ligante atua como base, ao doar par de elétrons, e o centro metálico como ácido, recebendo elétrons [16, 20, 24].

O centro metálico utilizado influenciará fortemente nas propriedades magnéticas e estruturais do composto formado, uma vez que seu ambiente de coordenação rege a geometria da rede formada [22, 25, 26]. A escolha do ligante utilizado também é essencial uma vez que seu tamanho, funcionalidade, flexibilidade e a força da coordenação entre os grupos e o metal influenciam diretamente no êxito da síntese e em propriedades como formato e dimensionalidade da rede, além de propriedades específicas como maleabilidade, tamanho de poro, resistência térmica e possíveis aplicações [14, 21, 23, 27, 28].

Através da dimensão da rede formada é possível caracterizar as estruturas em três categorias: estruturas de uma dimensão, duas dimensões ou de três dimensões, como apresentado na FIG. 3.2 [13, 29]. São chamadas de MOF 1D, ou de uma dimensão os compostos formados pela ligação de um centro metálico a dois ligantes [25, 30]. As estruturas de duas dimensões ou 2D são caracterizadas pela ligação entre o centro metálico e no mínimo 3 ligantes, originando uma estrutura que cresce e se repete ao longo de duas dimensões [30]. As MOFs 3D são construídas através da coordenação de um centro metálico a 4 ou mais ligantes, formando uma rede que se estende ao longo das três dimensões [30]. É possível observar ainda o fenômeno de interpenetração, que ocorre quando as redes de coordenação se entrelaçam, o que pode garantir uma maior estabilidade, porém tende a diminuir a área superficial e o tamanho do poro disponível para reação [31].

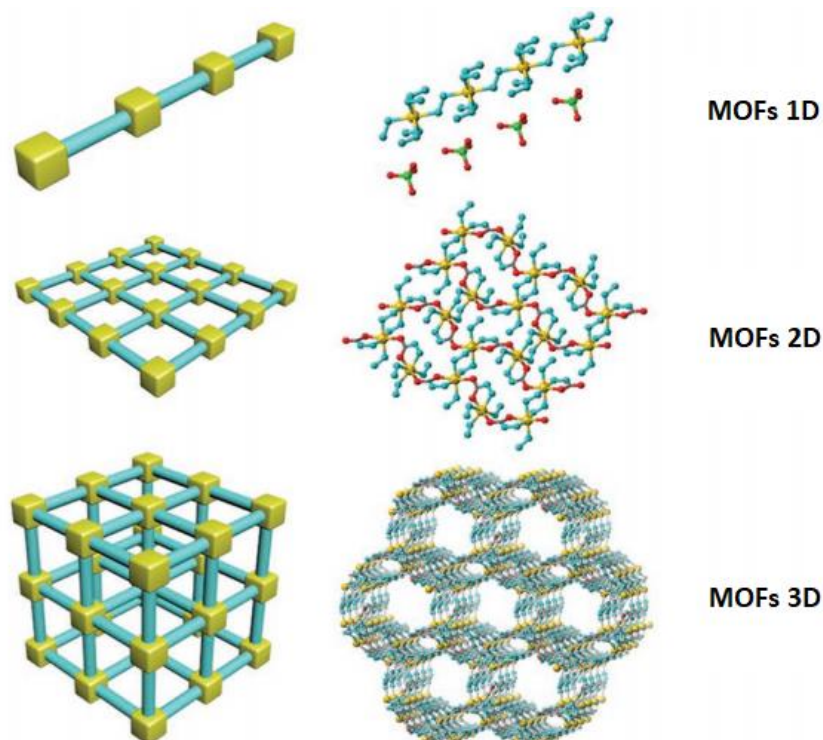


Figura 3.2: Representação de MOFs com diferentes dimensões.

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2017) [32].

Além da estrutura química dos ligantes e do centro metálico escolhido, a estrutura formada depende diretamente das condições da síntese [20, 33]. Fatores como concentração dos reagentes, temperatura, pressão, pH, presença de contra-íon, tempo de reação e solvente adequado são cruciais na formação da estrutura desejada [12, 19, 22, 25]. Uma síntese utilizando água e dimetilformamida como solvente pode resultar em uma estrutura diferente de uma síntese utilizando como solvente a dimetilacetamida, partindo-se dos mesmos precursores para o centro metálico e o ligante orgânico escolhido, como ilustrado na FIG. 3.3 [34].

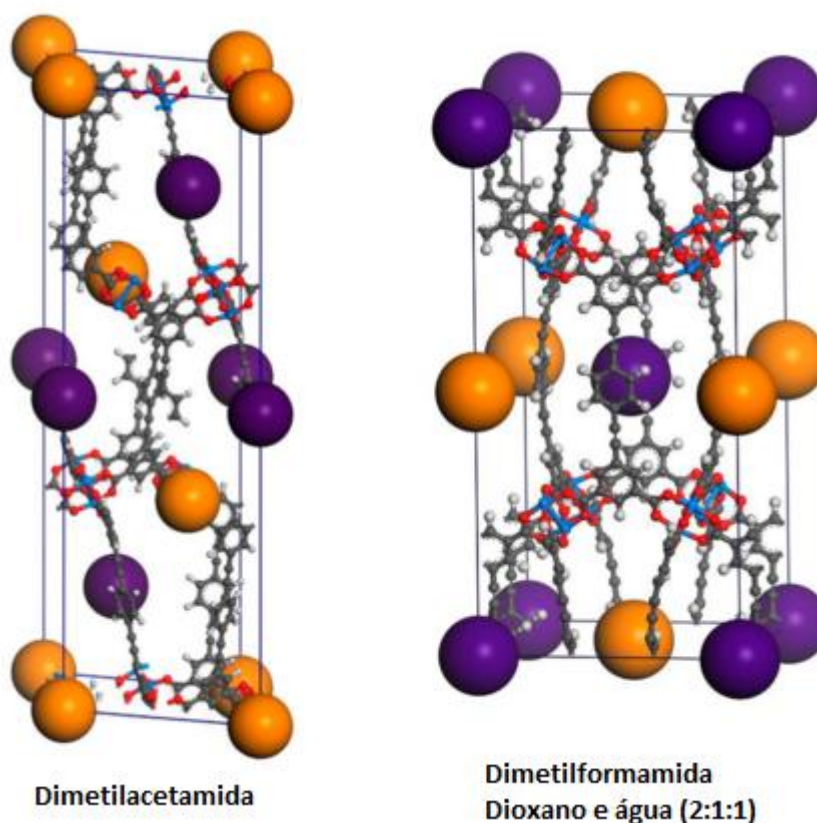


Figura 3.3: Representação de diferentes estruturas obtidas através da reação com os mesmos precursores e solventes diferentes.

Fonte: Adaptado de Frahm et al. (2014) [34].

Dessa forma, após a síntese os compostos podem ser categorizados conforme a FIG. 3.4, em MOFs de primeira, segunda, terceira ou quarta geração, a depender de sua integridade estrutural [20, 22]. As estruturas de primeira geração colapsam ao remover as moléculas presentes no poro da estrutura. MOFs de segunda geração mantêm a integridade estrutural e porosidade mesmo com a remoção do solvente e MOFs de terceira geração que além de manter o arranjo após a remoção do solvente também possuem uma estrutura maleável capaz de adaptar-se a uma nova molécula “hospedeira”, ou reagir a estímulos como variação de pH, presença de água, temperatura e pressão [20, 26, 35]. Os compostos de quarta geração são aqueles que sofrem modificações após a síntese sem alterar sua topologia, mesmo com a introdução de um novo grupamento que passa a fazer parte de sua estrutura [36].

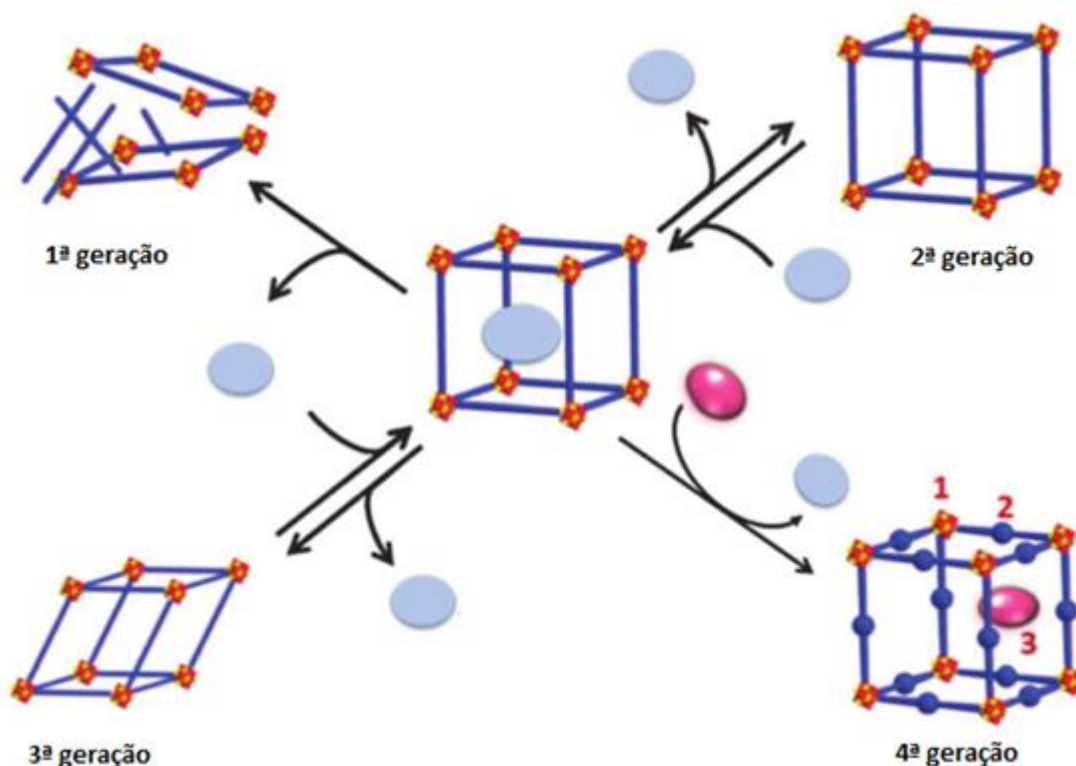


Figura 3.4: Representação das quatro gerações de MOFs e suas características.

Fonte: Adaptado de Liu et al. (2014) [36].

Com todos esses fenômenos envolvidos e a gama de precursores e solventes utilizados, as estruturas obtidas são inúmeras [16, 37]. Pensando em simplificar, essas estruturas são categorizadas pela estrutura cristalina formada e classificadas de acordo com a topologia do primeiro composto sintetizado.

Em relação a nomenclatura ainda não há um consenso, porém é comum a utilização de um acrônimo de três letras relativo ao local de descoberta, tipo de material ou estrutura, seguido de um número inteiro indicando a ordem cronológica de descoberta da estrutura [31, 38]. Como exemplo há as MOFs do tipo MIL-n nomeadas devido a sua descoberta no *Matériaux de l'Institut Lavoisier*, as ZIFs MOFs com estruturas similares a zeólitas, e as COFs redes covalentes, denominadas devido ao tipo de material [39, 40]. As topologias das estruturas formadas podem também apresentar uma denominação característica a um mineral com estrutura semelhante ou a própria fórmula empírica [31].

3.1.1. Síntese de MOFs

De forma geral as sínteses dessa classe de estrutura são simples, de baixo custo e com excelentes rendimentos [41]. As técnicas para a síntese desses compostos evoluíram ao longo dos anos [28]. O processo mais comum de automontagem ou *self-assembly* vêm sendo gradualmente aprimorado por métodos solvotérmicos, eletroquímicos, sonoquímicos e com auxílio de micro-ondas [14, 20, 22, 27, 42]. A BASF por exemplo, produz em alta escala uma MOF de cobre a base de métodos eletroquímicos [23, 29].

Outras formas bastante estudadas para produção de MOFs são as rotas mecanoquímicas, utilizando reatores de fluxo, técnica de *spray-drying* ou fluxo contínuo utilizando aerossol [4, 43]. Aliados a essas novas técnicas estão o planejamento computacional e a química supramolecular que atualmente são indispensáveis para regular ou prever as estruturas passíveis de síntese [10, 16, 20].

O método solvotérmico continua a ser o mais utilizado, porém apresenta algumas desvantagens como a utilização de temperaturas elevadas, tempo prolongado de síntese, uso de solventes tóxicos, formação de fases impuras e baixos rendimentos [22, 44, 45]. Dessa forma, otimizar as características do processo ou utilizar reagentes e métodos alternativos pode contornar esses empecilhos [15]. Uma preocupação do ponto de vista ambiental é utilizar precursores menos nocivos e que produzam uma quantidade menor e menos tóxica de resíduos [22, 46].

Uma inovação no desenvolvimento das MOFs é a síntese reticular, a qual prevê a utilização de *clusters* metálicos, também denominados SBUs (Unidades de Construção Secundárias) introduzidos pelo trabalho do professor Omar Yaghi em 2006 [12, 37]. A utilização dos mesmos preconiza que a geometria e os modos de coordenação já bem definidos pelas ligações fortes no cristal pode facilitar a formação de uma rede porosa estendida através da coordenação com os ligantes orgânicos [4, 24, 42]. O resultado final costuma ser um pó insolúvel passível de transformações de acordo com sua utilização, seja em forma de *pellets*, discos, pérolas, extrudatos entre outros [40].

Outra novidade na síntese desses compostos de coordenação são as denominadas alterações pós-sintéticas, que visam inserir diferentes grupamentos na estrutura já formada sem alterar sua topologia e conseqüentemente obter materiais

de alta complexidade e funcionalidade [15, 42, 47]. As principais alterações consistem basicamente em modificações no grupo funcional do ligante, adição de outro centro metálico e na substituição de um dos compostos coordenados ao metal por outro [48]. Com isso, a depender da modificação, é possível facilitar processos de separação ao alterar os grupos funcionais capazes de interagir com os compostos adsorvidos nos poros, ou ainda conferir uma multifuncionalidade ao material ao adicionar compostos com propriedades alternativas aos precursores [22, 33, 43].

3.1.2. Propriedades e aplicações

Mesmo com uma gama de estruturas já sintetizadas e a grande possibilidade de formação de novas estruturas, compostos de coordenação do tipo MOF vêm ganhando espaço na comunidade científica, o que pode ser facilmente comprovado pelo vertiginoso aumento de trabalhos publicados nas últimas décadas [11, 13, 49, 50, 51]. Esse grande interesse advém das propriedades únicas desses materiais como a elevada área superficial, tamanho de poro variável, baixa densidade, estrutura organizada e ajustável de acordo com os precursores e condições de reação, alta cristalinidade e no geral, uma excelente estabilidade térmica e química [8, 11-13, 20, 21, 27, 37, 39]. A facilidade de obtenção e o baixo custo facilitam e possibilitam o expressivo número de pesquisas com essa classe de compostos [12, 41, 43, 52].

Com esse conjunto de propriedades e características as MOFs são utilizadas e pesquisadas em diversos setores [13]. O destaque na utilização dessa classe de material está na adsorção e separação de gases, a qual apresenta diversos resultados promissores na literatura [11, 14, 20]. Porém, esses compostos também encontram aplicações nas áreas de catálise heterogênea, óptica não-linear, condutividade de prótons, armazenamento de energia, desenvolvimento de diversos tipos de sensores, conversão de energia solar em energia elétrica, remoção de moléculas tóxicas ou potencialmente nocivas e diversas aplicações biomédicas [8, 19, 21, 30, 37, 39, 41, 43, 46, 53, 54, 55].

3.1.3. Liberadores de fármacos e sensores biológicos

Dentre as atuais pesquisas com as MOFs um ramo tem se destacado, a utilização desses compostos como liberadores de fármacos e sensores biológicos [9, 26, 50, 53, 55-57]. Esses compostos passaram a ser preferidos em relação a carreadores como zeólitas, nanopartículas de ouro ou prata e lipossomas devido às

suas estruturas adaptáveis, tamanhos reduzidos, facilidade de incorporação de fármacos em grandes quantidades juntamente com suas biocompatibilidade e possibilidade de liberação controlada [4, 12, 14, 15, 20, 21, 41, 57]. Aliado a isso estão as novas descobertas sobre a estabilidade e conformação estrutural desse tipo de polímero, o que trouxe à tona a maior vantagem, a de tornar a estrutura passível de resposta a um certo estímulo, conferindo uma liberação lenta e possivelmente específica a uma determinada condição [15, 23, 26, 35, 56, 57]. Conseqüentemente, essas estruturas apresentam-se como uma promissora alternativa a novos tratamentos que visam uma maior eficácia e menor custo.

Um estudo pioneiro na utilização de MOFs como liberadores de fármaco foi o de Horcajada et al (2006) ao utilizar a MOF MIL-100 e MIL-101, à base de cromo e tereftalato, para adsorver o ibuprofeno, um potente agente contra dor e com possível atividade antitumoral [58]. Nos primeiros estudos a liberação ocorreu de forma relativamente rápida, porém, com elevada capacidade de adsorção, 1,4 g de fármaco por grama da MOF MIL-101 [58]. Buscando compreender os mecanismos da adsorção e fatores envolvidos no processo, o mesmo grupo relata uma liberação controlada no trabalho desenvolvido em 2008 utilizando as estruturas com ferro, MIL-53, e cromo, MIL-53, onde a liberação do ibuprofeno ocorreu de forma controlada por até 3 semanas [59].

Outros estudos de sucesso são os estudos de Li et al (2017) com a adsorção de ibuprofeno e lansoprazol em MOFs à base de ciclodextrinas, e o trabalho de Wang e colaboradores (2015) com MOFs a base de zinco capazes de adsorver compostos voláteis com elevada capacidade antimicrobiana [44, 60]. A grande possibilidade de atuação de MOFs como agentes antitumorais é revelada pelas pesquisas de Lázaro e colaboradores (2018), Brandão e Guieu, 2020, Noorian e colaboradores (2020) e Wu e Yang (2017) evidenciando resultados promissores contra diferentes tipos de linhagens cancerígenas [30, 61-63]. Embora os tratamentos ainda estejam em fase de estudo, os resultados promissores e a capacidade de melhorar o tratamento de diversas enfermidades torna o estudo das MOFs cada vez mais relevante [26].

Liang e colaboradores (2020) trouxeram à tona a capacidade de encapsular enzimas em MOFs para utilizá-las como catalisadores, e Li e colaboradores (2016) utilizaram esses compostos híbridos para adsorver vírus e fabricar vacinas passíveis de utilização e armazenamento em temperatura ambiente [64, 65].

A possibilidade de atuação como sensores biológicos também ganhou espaço entre as MOFs, sendo incluídos como ligantes ou nos poros presentes na estrutura compostos capazes de absorver e emitir radiação, permitindo assim diagnósticos por imagens e também moléculas passíveis de reações eletroquímicas atuando como sensores [13, 19, 51, 53, 57]. O estudo de Yin et al. (2016) por exemplo, traz a construção de um biossensor colorimétrico construído à base da estrutura ZIF-8 e encapsulando em seus poros a hemoglobina bovina [66]. O êxito do estudo reside na rapidez e alta capacidade de detecção de peróxido de hidrogênio, atuando como um sensor eletroquímico [66].

Entretanto, o uso de MOFs em pesquisas relacionadas ao contato com o organismo humano chamou a atenção nos últimos anos a um ponto de extrema importância, a segurança dessas estruturas ao contato e metabolização no organismo [22, 30]. São conhecidos os efeitos nocivos que alguns metais podem provocar no organismo humano, sem contar na bioacumulação que pode gerar sérios problemas ao longo do tempo [15]. Adicionalmente os ligantes e solventes utilizados na sínteses desses compostos de coordenação também podem apresentar risco a saúde [67, 68].

Dessa forma, uma classe diferente de MOFs vem sendo idealizada e construída principalmente na última década, as Bio-MOFs, que tem por objetivo fundamental reduzir ou eliminar os riscos inerentes ao contato desse tipo de estrutura com o organismo humano [4, 13, 15, 63].

3.1.4. Bio-MOFs

Juntamente com a premissa da química verde, de produzir compostos menos nocivos e utilizando materiais e insumos com menor toxicidade, surgiram as estruturas denominadas Bio-MOFs [49, 69, 70].

As Bio-MOFs são formadas a partir de compostos endógenos ou elementos que apresentem elevada biocompatibilidade e reduzida toxicidade [4, 28, 30, 69, 71]. Assim, esses tipos de compostos buscam minimizar os possíveis efeitos adversos causados pela ingestão ou contato com determinadas substâncias e como consequência utilizá-los em sistemas biológicos com uma eficiência similar ou maior às estruturas até então conhecidas e que possibilitem uma gama de aplicações ainda maior [4, 13, 22].

Para a construção das estruturas típicas das Bio-MOFs os centros metálicos utilizados são metais atóxicos ou com uma toxicidade reduzida, o que evita a

bioacumulação no organismo e possíveis efeitos adversos como quelação [15, 57, 63, 72]. Exemplos desses metais são Ca, Zn, Mg, Cu e Co, metais presentes no organismo humano e que apresentam uma dose letal muito alta, não apresentando riscos à saúde humana nas doses administradas [15, 22, 25, 44].

Já as possibilidades para os ligantes orgânicos utilizados nas Bio-estruturas são inúmeras [30]. Atualmente, a preferência é por compostos bióticos como bases nitrogenadas, aminoácidos, peptídeos e carboidratos, ou ainda compostos biocompatíveis como é o caso das ciclodextrinas, vitaminas, porfirinas e dos polissacarídeos [4, 9, 13, 22, 30, 57, 69].

Dessa forma, esses materiais apresentam, em teoria, um menor risco ao contato humano a curto e a longo prazo, e tendem a facilitar sua incorporação pelo organismo humano após a ruptura da estrutura, evitando efeitos adversos provenientes da interação entre os compostos liberados e o organismo, mesmo durante sua metabolização [35, 52].

Exemplos de sucesso podem ser facilmente encontrados na literatura como o trabalho de Wang e colaboradores que sintetizaram uma estrutura a base de íons de Fe^{3+} e ácido gálico para encapsular proteínas, estrutura essa que mostrou-se eficiente em terapia fotodinâmica para tratamento de células tumorais com alta eficiência terapêutica e efeitos colaterais mínimos [73].

Miller e colaboradores também sintetizaram uma Bio-MOF à base de ferro, porém utilizando como ligante o ácido nicotínico, um agente endógeno com diferentes propriedades terapêuticas, que foi liberado lentamente em condições fisiológicas simuladas, através da degradação do composto de coordenação [74].

Na linha da liberação controlada, Cai e colaboradores propuseram a Bio-MOF denominada ZnBTCA, construída a partir de íons Zn^{2+} e dos ligantes adenina e do ligante benzeno-1,3,5-tricarboxil [75]. O composto por eles sintetizado não apresenta toxicidade, porém facilita a interação com o DNA e a partir do estabelecimento dessa interação ocorre a liberação controlada de um potente agente anticancerígeno contra células de câncer de ovário resistentes, anteriormente adsorvido no poro da estrutura [75].

Ainda utilizando como centro metálico o zinco, Tamames-Tabar e colaboradores sintetizaram a BioMIL-5, um bio-composto a base de íons Zn^{2+} e ácido azelaico que combina a atividade antimicrobiana e dermatológica de seus

constituintes, resultando em um potente agente contra micro-organismos tópicos como *S. aureus* e *S. epidermis* [76].

Shouei e colaboradores ao sintetizar uma Bio-MOF a base de zinco e guanina, encapsularam em seu interior moléculas de polianilina de forma a utilizar o composto formado como agente antimicrobiano e na depleção do fármaco ciprofloxacino, ambos através de reações fotocatalíticas utilizando luz visível [71].

Todavia, a pesquisa com esse tipo de estrutura ainda é considerada recente e os estudos relacionados à toxicidade e à ação desses compostos no organismo humano carecem de maior desenvolvimento [22, 30, 35]. Além disso, a busca por novas estruturas biocompatíveis, capazes de atuar sem prejuízo, que facilitem a liberação de fármacos e os faça de forma controlada, diminuindo as doses necessárias, é um campo em crescimento, visto que há muitas possibilidades ainda não exploradas [4, 15].

Como consequência, a demanda para a produção dessas Bio-MOFs é crescente e a pesquisa relacionada a essas estruturas, além de recente, apresenta inúmeras possibilidades ainda não exploradas [22, 30]. Assim como nas MOFs em geral, as possibilidades de estruturas e utilizações com base nos diferentes constituintes, solventes e condições reacionais são inúmeras. Um dos destaques atuais da na literatura é a utilização de aminoácidos para a construção desses compostos.

3.2. Aminoácidos

Os aminoácidos são compostos essenciais a manutenção do organismo humano, desempenhando funções primordiais uma vez que são os constituintes básicos, ou monômeros das proteínas, responsáveis por toda informação genética do organismo, além de mediar a maioria das reações endógenas [13, 50, 53].

Existem 20 aminoácidos primários naturais conhecidos, sendo os essenciais não produzidos pelo organismo humano e os não essenciais estruturas sintetizadas pelo organismo [16]. Além disso, há estruturas denominadas aminoácidos especiais, formadas pela reação química dos aminoácidos primários.

Sua estrutura é caracterizada por quatro porções diferentes, ilustradas na FIG. 3.5. Em uma extremidade há um grupamento amino e outra um grupamento carboxilato, a presença de um hidrogênio no carbono alfa, e um grupamento ligado ao

carbono alfa denominado cadeia lateral, que irá diferenciar a estrutura de cada aminoácido [13].

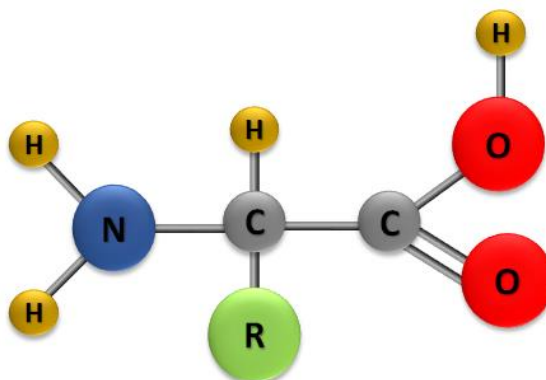


Figura 3.5: Esquema representativo das partes que constituem uma molécula genérica de um aminoácido.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Conseqüentemente, a diferença entre a cadeia lateral de cada aminoácido irá gerar propriedades diferenciadas, o que leva a funções diferentes no organismo [50]. Por isso, os aminoácidos podem ser classificados em quatro grupos: aminoácidos com grupamento apolar ou hidrofóbico, os menos solúveis, como a glicina, triptofano e fenilalanina; aminoácidos com grupamento polar não carregado, compostos solúveis como a cisteína, asparagina e tirosina; aminoácidos básicos, com cadeia lateral polar carregada positivamente, representados pela lisina, histidina e arginina; e os aminoácidos ácidos, como o ácido glutâmico e ácido aspártico, que possuem uma cadeia lateral carregada negativamente [16].

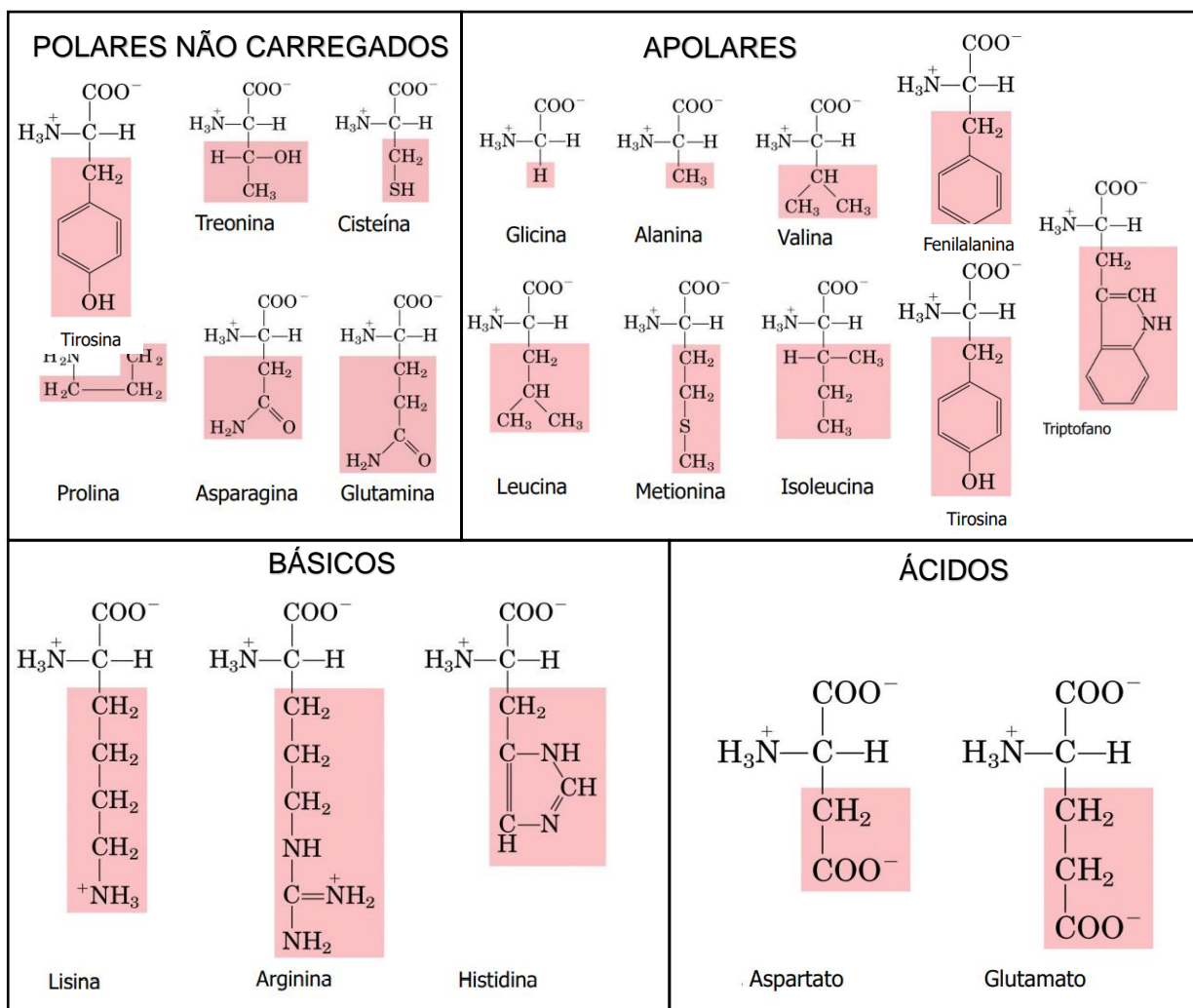


Figura 3.6: Classificação dos aminoácidos.

Fonte: Adaptado de Nelson e Cox, 2011[77].

3.2.1. Aminoácidos e MOFs

Dessa forma, como há ao menos dois pontos de coordenação possíveis, grupamento amina e carboxilato funcionando como ácido e base, os aminoácidos são considerados aptos a tornarem-se ligantes orgânicos em estruturas do tipo MOFs [9, 25, 47, 57].

Os aminoácidos são utilizados nas sínteses de MOFs em diversos trabalhos publicados. Porém, em sua maioria, o uso dessas moléculas bioativas reside na adsorção das mesmas nos poros de estruturas já formadas, como retratado por Chandrasekhar et al. (2016) e também como controle para o processo de cristalização, como nos trabalhos de Canivet et al. (2011), Gutov et al. (2016), Liang et al. (2016), Marshall et al. (2016) e Zou et al. (2020) [9, 16, 24, 53, 69, 78]. Entretanto,

a possibilidade de atuar como ligante nas estruturas desses compostos de coordenação aumentou ainda mais a visibilidade dos aminoácidos.

A grande vantagem na utilização desses componentes em compostos de coordenação está em tornar as estruturas formadas mais compatíveis com o organismo humano, e evitar não apenas efeitos adversos da ação do corpo contra substâncias estranhas, mas diminuir possíveis efeitos nocivos que a estrutura possa provocar ao organismo humano, fator muito discutido na atualidade [28].

Os trabalhos pioneiros nessa área são do início dos anos 2000 como o de Anokhina e Jacobson (2004) que sintetizaram uma MOF quirál unidimensional utilizando o aminoácido ácido L-aspártico e o metal níquel através do método hidrotermal resultando em uma sub-rede helicoidal estendida e um produto opticamente puro [79]. Vaidhyathan et al. (2006) também utilizaram o ácido aspártico para sintetizar uma estrutura a base de níquel onde a capacidade de sorção enantiosseletiva depende fortemente da interação entre o grupo funcional da molécula hospedeira com a molécula do ligante na estrutura da MOF [80].

Os exemplos na literatura utilizando o ácido aspártico são diversos, Ghosh e Sanguramath (2008) reportam a síntese de polímeros de coordenação tridimensionais a partir do referido aminoácido tendo como nó os metais chumbo, níquel e cobalto, todos obtidos através da síntese hidrotermal [81]. Outra MOF tridimensional a base de ácido aspártico foi apresentada por Gould et al (2010) onde utilizando zinco como centro metálico obteve-se a estrutura homoquirál que exhibe múltiplas geometrias de coordenação e a formação de uma rede de coordenação bem definida [82].

Woźniczka et al (2016) e colaboradores estudaram a influência do aminoácido utilizado na síntese para a formação de uma estrutura estável com o cobalto e o imidazol para captação de oxigênio e atuação como substitutos de sangue artificiais [83]. Os aminoácidos testados foram histidina, ácido aspártico, lisina e asparagina, sendo o resultado positivo para o aminoácido histidina [83].

Xie et al (2007) seguiram uma linha de pesquisa diferenciada, utilizando estruturas derivadas dos aminoácidos fenilalanina e tirosina para controlar o tamanho e a forma das estruturas bidimensionais formadas com os metais zinco e cádmio [28].

Chen et al (2009) partiram do aminoácido glicina como segundo ligante na síntese de MOFs 3D juntamente com ligantes azido e os metais manganês, cádmio e cobre [84]. A diferente constituição dos polímeros de coordenação resultou em

topologias e propriedades magnéticas distintas diretamente ligadas a coordenação entre metal e ligantes [84].

Recentemente Zhao e colaboradores (2020) sintetizaram um polímero de coordenação com base na reação da estrutura ZIF-67 e uma estrutura derivada do aminoácido ácido glutâmico e originando uma estrutura helicoidal quiral com elevada capacidade de reconhecimento e quantificação de enantiômeros da penicilina ao utilizar o material obtido como sensor eletroquímico [55].

O sucesso da síntese a partir desses biocompostos está diretamente relacionado a estrutura escolhida como ligante. O ácido glutâmico, principal aminoácido utilizado no ciclo da ureia, chama a atenção para a construção de polímeros de coordenação devido a presença de um segundo grupamento carboxílico em sua cadeia lateral, o que é vantajoso visto que é um dos principais grupamentos utilizados na coordenação com os centros metálicos [13]. Além disso, em pH fisiológico sua estrutura encontra-se na forma ionizada, com o grupamento carboxila apresentando carga negativa, facilitando a coordenação ao metal.

Foram reportadas estruturas do tipo MOF utilizando o ácido glutâmico como ligante, como relatado por Gramaccioli e Marsh (1966) em um estudo mais teórico onde obtiveram um composto de coordenação a base de íons cobre em uma estrutura de duas dimensões, investigando a formação dessa estrutura, suas propriedades magnéticas e as interações responsáveis pela formação da mesma [85]. Long et al (2009) conseguiram estruturas tridimensionais semelhantes a zeólitas a partir do ácido glutâmico coordenado aos metais cobre, zinco e cobalto e utilizando uma simples reação hidrotermal [86].

Alguns anos depois Kathalikkattil et al (2015) utilizaram o ácido glutâmico e zinco, como centro metálico, na construção de uma MOF 3D com uma rara topologia, por uma via ambientalmente amigável e obtendo uma estrutura com efetiva atividade catalítica na síntese de carbonatos cíclicos a partir de dióxido de carbono e epóxidos [87]. Em um trabalho subsequente com a mesma estrutura Kathalikkattil et al. (2016) atestaram a atividade catalítica da estrutura para reações em condições úmidas na fixação do dióxido de carbono formado a partir dos gases de combustão e como uma aplicação industrial viável [88].

Com base na mesma estrutura sintetizada anteriormente [87], Wu e colaboradores atestaram a capacidade da MOF de zinco e ácido glutâmico em

degradar os corantes violeta de metila e Rodamina B através de reações fotocatalíticas [18].

Diferentemente dos estudos anteriores, Isamil et al (2016) sintetizaram uma MOF a base dos metais cobre, cobalto, zinco e níquel tendo como ligante primário o ácido glutâmico e ligante secundário o ácido nitrilotriacético [89]. Os compostos tridimensionais formados foram caracterizados e testados sua atividade antimicrobiana e antitumoral, confirmadas para algumas estruturas [89].

Além da síntese hidrotermal comumente utilizada é possível fazer uso de outras técnicas na síntese de compostos com o ácido glutâmico, como reportado por Can et al. (2020) que construíram MOFs com o ácido glutâmico e os metais níquel, cobre e cobalto a partir do refluxo com etanol [90]. Após caracterização dos materiais sua biocompatibilidade e atividade microbiana foram testadas e aprovadas além de sua possível atuação como sensor para amônia, o que abre uma ampla gama de aplicações biomédicas e industriais para os compostos sintetizados [90].

Todavia, embora existam estruturas já desenvolvidas e estudadas, ainda há muitas estruturas passíveis de estudo utilizando componentes endógenos como ligantes orgânicos e metais atóxicos que apresentem elevada biocompatibilidade e baixa ou nenhuma toxicidade e capazes de atuar como liberadores de fármacos [22]. O presente estudo preconiza o desenvolvimento dessas Bio-MOFs, a partir de rotas sintéticas mais verdes, sua caracterização e avaliação da atuação como um composto biocompatível com potenciais aplicações farmacológicas.

3.3. Fármacos

A utilização de fármacos em conjunto com novos materiais é um tema em alta na sociedade científica atual [5]. A busca por melhorar sua ação, diminuir os efeitos adversos além de estratégias para combater a resistência desenvolvida pelos microorganismos são alvo de constante pesquisa [6, 7].

3.3.1. Norfloxacin

A norfloxacin é uma fluoroquinolona de terceira geração patenteada em 1978, atuando como um antibiótico de amplo espectro com ação principal no tratamento de infecções do trato urinário, respiratório e pele [7, 91]. Seu mecanismo de ação consiste

na interação com as enzimas bacterianas DNA girasse (topoisomerase II) e com a topoisomerase IV o que impede a replicação das células bacterianas e rompe a fita dupla do DNA, ocasionando a morte celular [7, 92].

Assim como outras estruturas da família das quinolonas, a coordenação da norfloxacin a íons metálicos está retratada em diversos trabalhos da literatura, como forma de aumentar sua eficácia, propor novos mecanismos de ação e combater a resistência a esse antibiótico ocasionada pelo uso desenfreado do mesmo [91-93]Zhang et al. (2021).

Sua estrutura, apresentada na fig. 3.7, mostra diversos possíveis pontos de coordenação do fármaco a íons metálicos, com destaque para os grupamentos carboxila, carbonila e o nitrogênio do anel piperazínico [7].

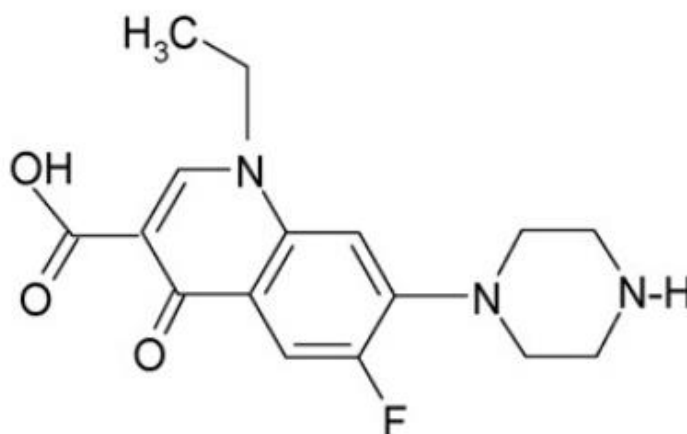


Figura 3.7: Estrutura do fármaco norfloxacin.

Fonte: Adaptado de Refat, 2007 [93].

Dessa forma, é possível encontrar diversos trabalhos relatando a coordenação da norfloxacin a íons metálicos como o trabalho de Wang e colaboradores (2004) onde o fármaco está coordenado ao cádmio, no exposto por Chen e colaboradores (2003) na obtenção inédita com fármaco coordenado ao vanádio e diversos trabalhos retratando a coordenação a íons como Zn, Co, Cu, Ag e Au [4, 7, 92, 94, 95].

Exemplos de sucesso como no trabalho de Li e colaboradores (2003) que retratam a síntese de um complexo de norfloxacin com o íon prata utilizado na prevenção de infecções bacterianas ao tratar queimaduras, com resultados superiores aos observados nos tratamentos convencionais com sulfadiazina de zinco e prata [96].

Além disso, no trabalho de Refat e colaboradores (2007) fica evidente que os complexos obtidos com norfloxacin e os metais prata, cobre e ouro possuem uma atividade antimicrobiana superior ao fármaco isolado para a bactéria *P. aeruginosa* e para o fungo *Penicillium verrucosum* [93].

3.3.2. Isoniazida

A isoniazida é um fármaco sintético presente no mercado desde 1952, sendo mundialmente utilizada no combate ao *M. tuberculosis*, principal causador da tuberculose [5, 97, 98]. Seu mecanismo de ação depende essencialmente do nitrogênio presente no anel piridina e da fração hidrazida em sua estrutura conforme demonstrado na Fig. 3.8 [98, 99]. De caráter predominantemente bacteriostático, a isoniazida bloqueia a ação da enzima responsável pela síntese do ácido micólico, componente essencial da parede celular das micobactérias [4, 100, 101]. Além disso, possui um efeito bactericida ao elevar o nível de ATP o que através de uma série de eventos leva a morte celular [98].

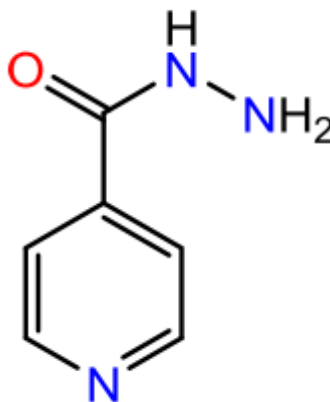


Figura 3.8: Estrutura do fármaco isoniazida.

Fonte: Adaptado de Mashhadi, Yunus e Bhatti, 2021 [102].

Atualmente no tratamento para tuberculose são utilizados fármacos combinados, sendo a isoniazida um deles [100, 103]. Entretanto um dos problemas enfrentados com a utilização desse fármaco em terapias múltiplas é sua estabilidade e biodisponibilidade [102]. Além disso, como o tratamento com isoniazida costuma ser de longo prazo, o mesmo pode provocar hepatotoxicidade e neurite periférica [4, 99].

Outro grave problema relacionado a utilização da isoniazida está na resistência desenvolvida pelos micro-organismos frente a ação do fármaco [99, 101]. Dessa forma, por se tratar de um medicamento de primeira linha, novas estratégias para contornar essa resistência ao antibiótico e também potencializar a ação no organismo vêm sendo estudadas [101, 102].

Um dos destaques é o trabalho de Dos Santos e colaboradores (2021) que sintetizaram um complexo de prata com a isoniazida e N-acilhidrazonas, composto esse que apresentou uma atividade antimicrobiana contra oito cepas diferentes de *M. tuberculosis*, inclusive a cepas clínicas multirresistentes, mostrando um grande potencial contra a resistência bacteriana [101].

Já Souza e colaboradores. (2021) focaram em melhorar a ação da isoniazida ao promover a adsorção do fármaco na zeólita Faujasite-Y [103]. Com o sucesso da adsorção e uma liberação controlada do fármaco, além de possibilitar uma menor dose ingerida e aumentar a estabilidade pode ainda auxiliar na resistência ao promover um mecanismo de liberação diferenciado [103].

Em trabalhos com MOFs o exposto por Simon e colaboradores (2019) é um pioneiro ao mostrar a potencialidade da MIL-100 a base de Fe de adsorção do fármaco isoniazida levando a liberação controlada do mesmo e diminuindo potenciais efeitos adversos relacionados ao uso a longo prazo, além da biocompatibilidade do carreador, sem comprometer a eficácia do tratamento [99].

Subsequentemente Wyszogrodzka-Gaweł e colaboradores (2019) trouxeram inovações no que se trata de MOFs ao propor a utilização da MOF MIL-101 a base de Ferro contendo a isoniazida adsorvida em um sistema complexo de micropartículas carregadas [104]. Essas micropartículas seriam administradas oralmente por meio de um spray inalável e com capacidade de monitoramento de sua distribuição no pulmão por meio de suas propriedades de contraste em ressonância magnética [104].

Fica evidente que a combinação de ambos os fármacos com novos compostos como as MOFs tem uma grande aplicabilidade principalmente no que tange a eficiência e combate a resistência bacteriana. Entretanto a utilização dos mesmos como componentes estruturais e não como moléculas hospedeiras ainda é um campo inexplorado que pode elevar ainda mais a capacidade desses novos compostos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes carbonato de cobalto (II), carbonato básico de cobre, carbonato básico de zinco, carbonato de manganês, ácido glutâmico, isoniazida, norfloxacin e sulfanilamida foram comprados da Sigma Aldrich. Os dois derivados da estrutura da isoniazida foram obtidos no laboratório através de metodologia já consolidada [105] e a água destilada utilizada foi preparada na própria Unioeste campus de Toledo.

Para o ensaio de citotoxicidade, o cloreto de sódio utilizado foi da marca Neon enquanto o bicarbonato de sódio da Synth. Os cistos de *Artemia salina* foram comprados da GTaquarium. Já para o teste de atividade antimicrobiana utilizou-se como meio de cultura o caldo LB Lennox proveniente da Acumedia, o ágar da INLAB.

4.1. SÍNTESES

Todas as reações entre os carbonatos metálicos (metal) e o ácido glutâmico (ligante) foram realizadas considerando a proporção molar metal:ligante igual a 1:1. Eventualmente em um caso ou outro, considerou-se usar um excesso do carbonato metálico para compensar eventuais impurezas e decomposições.

4.1.1. Reação entre carbonato de cobalto e ácido glutâmico (Síntese da MOF Co-Glut 1)

Para a síntese da MOF utilizando como centro metálico o cobalto, foram dissolvidos 10^{-2} mol de ácido glutâmico (1,4713 g) em 80 mL de água destilada com aquecimento entre 80 e 90 °C e agitação magnética em chapa de aquecimento. Depois da dissolução completa do ácido, 1,7841 g ($1,5 \times 10^{-2}$ mol) de carbonato básico de cobalto (excesso de 50%) foram cuidadosamente adicionados à solução e ao cessar a evolução de CO₂, a solução resultante foi filtrada a quente. A solução púrpura resultante foi acondicionada protegendo-se do acúmulo de matéria estranha ao meio reacional, tampando-a com papel de filtro, e permaneceu em repouso à temperatura ambiente por cerca de 10 dias, para o crescimento dos cristais. Após esse período os cristais obtidos foram filtrados, lavados com água destilada e secos a temperatura ambiente. O sólido obtido foi então acondicionado para posterior caracterização.

4.1.2. Síntese da MOF Co-Glut 2

Também utilizando o cobalto como nó foi sintetizado um composto seguindo a metodologia proposta por Long et al. (2009) onde uma proporção metal:ligante de 1:1. $2,5 \times 10^{-3}$ mol de ácido glutâmico e $2,5 \times 10^{-3}$ mol de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, foram misturados em um tubo de vidro de 15 mL de capacidade, sendo adicionados 12 mL de água destilada [86]. Na sequência foi adicionado 0,3 mL de trietilamina para controle do pH. Imediatamente observou-se mudança na coloração da solução e a formação de grumos. A solução foi colocada em banho com ultrassom por 5 min para homogeneização e levada ao forno a 100 °C em um reator de teflon acondicionado em um reator de inox. A reação foi finalizada após 72 h e o material resultante foi filtrado, lavado com água destilada e devidamente acondicionado.

4.1.3. Reação entre carbonato básico de cobre e ácido glutâmico (Síntese da MOF Cu-Glut)

O processo de síntese com o cobre é semelhante ao do cobalto no Co-Glut 1, porém a proporção molar utilizada foi 1:1 em relação ao ácido glutâmico e a porção de carbonato de cobre presente no carbonato básico de cobre ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$). Dessa forma, utilizou-se 1,4713 g de ácido glutâmico e 2,2111 g de carbonato básico de cobre, em 250 mL de água. Como apenas o carbonato de cobre presente no composto reage com o ácido glutâmico, após a liberação do CO_2 , o sólido remanescente foi separado do meio reacional por filtração à quente e a solução azul intensa foi acondicionada até a precipitação de cristais azuis em aproximadamente 10 dias. Em seguida, os cristais azuis foram filtrados, lavados com água destilada, secos e devidamente acondicionados.

4.1.4. Reação entre carbonato básico de zinco e ácido glutâmico (Síntese da MOF de Zn-Glut)

Para esta síntese foi utilizado como fonte de zinco o carbonato básico de zinco, cuja fórmula é $2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. A proporção molar metal:ligante utilizada foi de exatamente 1:1. Para tanto, dissolveram-se 7,3565 g (5×10^{-2} mol) de ácido glutâmico em 300 mL de água destilada que foi aquecida entre 80 e 90 °C e adicionaram-se 3,4223 g de $2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10^{-2} mol). Depois da adição a solução foi mantida

sob aquecimento entre 80 e 90 °C por 20 min e então foi filtrada. O sólido precipitado foi recolhido em papel de filtro e lavado com água destilada sem misturar o líquido de lavagem com o filtrado inicial, e seco em estufa a 60 °C por 48 h. O filtrado foi acondicionado para envelhecimento e precipitação de cristais incolores, que foram filtrados depois de 10 dias, lavados com água destilada e igualmente secos por 48 h em estufa a 60 °C.

4.1.5. Reações pós-sínteses

Para as tentativas de incorporação dos antibióticos norfloxacin, isoniazida e dois derivados de isoniazida às estruturas previamente preparadas foi considerado que a estrutura da MOF formada possuía em sua fórmula mínima um íon metálico ligado a dois ligantes glutamatos e duas moléculas de água, porém com a proporção metal:ligante igual a 1, em um composto de fórmula geral $[M^{2+}(\text{Glut}^{2-})]_n 2\text{H}_2\text{O}$. Dessa forma, considerando a substituição da água pelo respectivo antibiótico foram feitos testes para a correta proporção de antibiótico necessário para a reação, tomando como base a qualidade dos eventuais cristais formados. Assim, a proporção para as reações entre os compostos de cobalto e de cobre com isoniazida foi de 1:2, dois mols da MOF para 2 mols de fármaco. Para os derivados de isoniazida, (E)-N'-(piridin-4-ilmetileno)isonicotinohidrazida (Iso-Hid) e ácido 4-[(E)-{[(piridin-4-il)formamido]imino}metil]benzóico (Iso-Carb), um excesso de 10% fármaco em relação a quantidade de MOF foi suficiente para reação completa sem aparente resquícios da estrutura da MOF precursora. Para a norfloxacin uma proporção de MOF: Fármaco de 1:1,5 foi suficiente para a formação de um composto aparentemente puro com cristais de boa qualidade.

4.1.6. Reações em reator encamisado

Após a mistura em um tubo de reação, com 15 mL de capacidade, de 10^{-3} mol da MOF correspondente com a quantidade necessária do antibiótico, ($2 \cdot 10^{-3}$ mol de isoniazida, $1,1 \times 10^{-3}$ mol dos derivados de isoniazida e $1,5 \times 10^{-3}$ mol de norfloxacin), foram adicionados 10 mL de água destilada ao tubo e a solução, foi levada ao ultrassom por 2 min para a solubilização do fármaco e homogeneização. Em seguida o tubo foi alocado no reator de teflon e selado no reator de inox, levado ao forno com aquecimento a 100 °C por 72 h. Depois de transcorrido esse tempo, o reator foi

mantido no forno para despressurização e resfriamento e depois de aproximadamente 12 h os sólidos foram filtrados, lavados com água destilada, secos a temperatura ambiente e acondicionados em frascos *ependorf*. Essas reações foram feitas (até o momento) com as MOFs de cobalto, cobre e zinco.

4.1.7. Reações em refluxo

Também foram realizados estudos em refluxo, buscando a obtenção de cristais com qualidade superior. Dessa forma foram utilizadas as mesmas proporções MOF:Fármaco que nas reações com reator. Foram misturados ambos os compostos em um balão de fundo redondo de 50 mL, e adicionados 40 mL do respectivo solvente. Foram testadas as proporções 100% água e 50% água 50% etanol. Montado o sistema em refluxo com água corrente e com chapa de aquecimento a aproximadamente 100 °C, o sistema permaneceu em reação por cerca de 5 dias, sendo adicionadas porções de solvente de acordo com a evaporação para manter a quantidade de solvente em 40 mL. Após o fim da reação, o sólido obtido foi filtrado, lavado com solvente adequado e seco em temperatura ambiente, para posterior acondicionamento. O líquido resultante da filtração foi armazenado para formação de cristais e após a completa evaporação os mesmos foram filtrados, lavados, secos e acondicionados de forma semelhante aos obtidos anteriormente.

4.2. Caracterização dos materiais

Todos os sólidos obtidos foram caracterizados por difratometria de raio X de pó, espectroscopia vibracional na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise termogravimétrica (TGA e DTA), difratometria de monocristal e a espectroscopia na região do ultravioleta e do visível (UV-VIS).

Para a análise por difratometria de raio x utilizou-se um difratômetro Bruker, modelo D2 6 Phaser usando a fonte de radiação de $K\alpha$ do cobre ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), corrente de 10 mA e tensão 30 kV, em uma faixa 2θ de 5 a 60°. Eventualmente usou-se um difratômetro Rigaku modelo Smart Lab SE de 3 kW nas mesmas condições, porém com uma faixa 2θ de 12 a 50° e uma fonte de radiação $K\alpha$ do cobre com comprimento de onda de 1,54059 Å.

As medidas de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas no espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100s, através de pastilhas contendo 1% do composto a ser analisado e 99% de brometo de potássio (KBr), com acumulação de 64 varreduras na faixa dos 400 aos 4000 cm^{-1} e resolução de 8 cm^{-1} .

As medidas de TGA foram realizadas em um equipamento da marca Perkin Elmer, modelo STA 6000, usando cadinhos de Al_2O_3 de 150 μL , fluxo de nitrogênio de 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, velocidade de aquecimento de 10 $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e medida entre 30 e 900 $^\circ\text{C}$. Também foram realizadas análises com fluxo de ar sintético de 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, velocidade de aquecimento de 10 $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e medida entre 30 e 600 $^\circ\text{C}$.

A análise de MEV foi realizada utilizando o microscópio da marca Zeiss com o auxílio do software SmartSEM[®] V05.06. Como tratamento prévio as amostras foram submetidas ao processo de metalização, onde são depositadas sob uma fita de cobre dupla-face e recobertas com ouro para análise.

A difratometria de monocristal foi realizada em um difratômetro XtaLAB Mini (ROW) da marca Rigaku. A estrutura foi resolvida com o programa ShelXT 2018/2 pelo método de solução dupla e interface gráfica do Olex2 [106, 107]. O refinamento do modelo foi realizado com a versão 2018/3 do ShelXL 2018/3 usando os mínimos quadrados da matriz completa na minimização de F2 [108].

Para a análise utilizou-se a espectroscopia na região do ultravioleta e do visível (UV-Vis) no PerkinElmer modelo Lambda XLS, de feixe simples, utilizando cubeta de quartzo, e varredura do espectro de 300 nm a 1100 nm.

4.3. Ensaios microbiológicos

Para avaliar a capacidade antimicrobiana dos compostos obtidos, foram realizados os ensaios qualitativos a partir do teste de halo de inibição.

Para tanto primeiramente foram preparadas as placas para cultivo das bactérias. Foi preparado o meio utilizando 2,125 g de caldo LB Lennox e 2,0134 g de ágar para 100 mL de água. Os meios foram autoclavados e posteriormente foi realizado o plaqueamento em placas de petri estéreis.

Em seguida foi realizado o cultivo das cepas de *Escherichia coli* (ATC-25922) e *Pseudomonas aeruginosa* (CCCD-P006), através da técnica de estriamento. Após o crescimento das bactérias, foi realizado o preparo do meio líquido para o crescimento

bacteriano, utilizando 2 g de caldo LB Lennox para cada 100 mL de água, esse meio foi acondicionado em tubo Falcon com aproximadamente 7 mL de meio, autoclavado e após resfriamento seguiu-se com a semeadura a partir de colônias isoladas obtidas nas placas anteriormente preparadas.

Na sequência foi realizado o crescimento bacteriano utilizando a incubadora *shaker* a 36,5 °C, com agitação de 20 rpm por aproximadamente 3 h, tempo necessário para obtenção de um meio com densidade ótica entre 0,6 e 0,8 na escala McFarland [109], sendo a mesma medida com auxílio de um espectrômetro UV-Vis.

De forma a armazenar o cultivos por mais tempo, foi adicionado após o crescimento 20% do volume de glicerina e congelados os tubos para posterior utilização.

Para o teste do halo de inibição foram preparadas novamente placas com o mesmo meio de cultura descrito anteriormente e autoclavadas. Na sequência foi realizada a semeadura utilizando um *swab* com o crescimento microbiano preparado e previamente descongelada. Subsequentemente, foram alocados de forma equidistante os discos preparados com 8 mm de diâmetro, contendo para os materiais uma massa de 20 mg, e para o fármaco Canamicina, utilizado como controle, uma concentração de 20 µg.mL⁻¹. De forma a evitar possíveis erros, optou-se por testar apenas 4 discos por placa de 10 cm de diâmetro.

As placas foram então incubadas a 35 °C por 24 h, e em seguida foi realizada a medição dos halos de inibição com o auxílio de um paquímetro.

4.4. Avaliação da citotoxicidade

De forma a determinar a segurança na utilização dos compostos obtidos em um organismo biológico foi utilizado o microcrustáceo *Artemia salina* como organismo de referência. Esse bioensaio preliminar de caráter qualitativo é muito utilizado para avaliar a citotoxicidade em organismo humano através do parâmetro vida ou morte.

Para esse ensaio seguiu-se a metodologia proposta por Meyer et al. (1982), com algumas modificações [110]. A primeira etapa consiste no cultivo dos cistos de *Artemia salina*. Primeiramente foi preparado uma solução com água destilada e cloreto de sódio, na proporção 38 g.L⁻¹. Na sequência o pH do meio foi ajustado para uma faixa entre 8-9 utilizando bicarbonato de sódio. A essa solução foi adicionada uma bomba de aquário para oxigenação e os ovos de *Artemia salina*. A solução

permaneceu a temperatura ambiente, com iluminação por uma lâmpada de 100 W a 25 cm de distância da solução por 48 h. Após esse período os náuplios já atingiram o estágio II, ideal para utilização no bioensaio.

Na sequência foram preparadas as soluções dos materiais sintetizados. Como todos apresentam-se insolúveis em água, foram preparadas soluções concentradas de 100 µg.mL⁻¹ com 3% de dimetilsulfóxido (DMSO) com agitação em ultrassom até a completa solubilização ou dispersão do material. Na sequência foram realizadas diluições utilizando uma parte separada da mesma solução salina utilizada na eclosão dos cistos, para obtenção de soluções a 50, 20, 10, 5 e 1 µg.mL⁻¹ do composto a ser analisado e 1,5% de DMSO, com um volume de solução final de 10 mL em cada tubo de ensaio. Além de uma solução controle contendo apenas a solução salina e 1,5% de DMSO.

A cada tubo de ensaio, de diferentes concentrações e para cada composto testado, foram adicionados 10 náuplios em estágio II. Essas soluções permaneceram a temperatura ambiente e apenas com a iluminação da sala por 24 h. Passado esse tempo, foram contabilizados os náuplios vivos, sendo considerados aqueles que apresentavam movimentos.

Com os dados obtidos foi calculada a taxa de mortalidade para cada material testado pela fórmula de Abbott:

$$\%letalidade = \frac{Nt - Nc}{Nc} * 100$$

Onde Nt é o número de indivíduos vivos na solução teste e Nc o número de indivíduos vivos na solução controle.

A determinação da dose letal de 50% dos organismos (LD₅₀) foi calculada pelo método Probit utilizando o software livre R [111].

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Materiais obtidos através da reação dos íons metálicos com ácido glutâmico

De acordo com a estrutura do ácido glutâmico apresentada na FIG.5.1 e a esfera de coordenação dos metais escolhidos espera-se que na estrutura formada cada íon metálico esteja ligado a duas moléculas do ligante através da coordenação com átomos de oxigênio dos ânions carboxilatos, como os compostos descritos em Can et al. (2020) [90]. Entretanto, as condições de síntese como polaridade do solvente, temperatura, contra-íon e proporção dos constituintes podem afetar drasticamente a estrutura formada, principalmente no que tange a coordenação dos ligantes e/ou solventes ao centro metálico. Conseqüentemente, a suposição da organização estrutural será confirmada ou reformulada a partir das diferentes técnicas de caracterização.

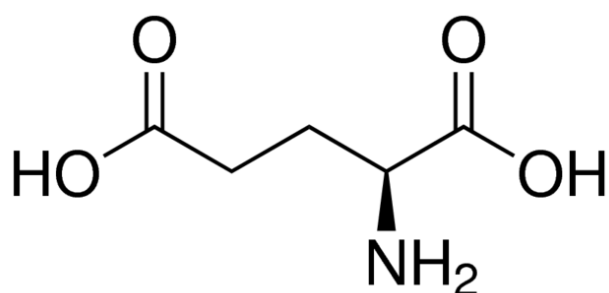


Figura 5.1: Representação da estrutura do ácido L-glutâmico.

Fonte: Adaptado de Can et al, 2020 [90].

5.1.1. Aspectos visuais

Após as sínteses observou-se a formação de compostos com características visíveis diferentes para cada metal. Na FIG. 5.2 observa-se os precursores utilizados nas sínteses, sendo todos pós aparentemente amorfos, com exceção do ácido glutâmico, que apresenta um certo brilho e partículas bem definidas, características de um composto com certa cristalinidade.

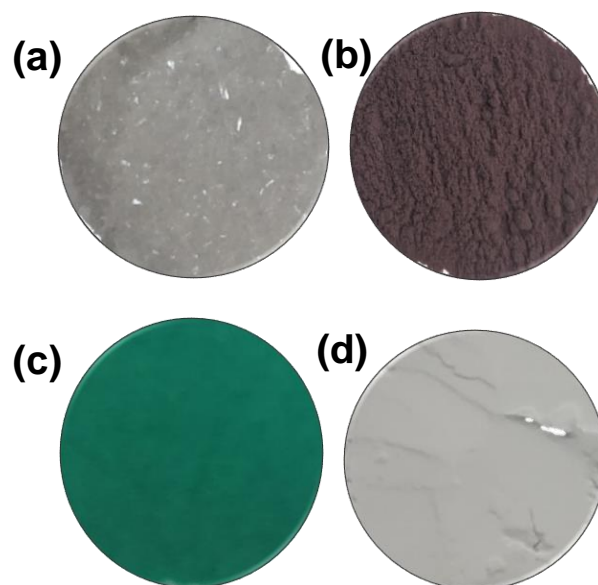


Figura 5.2: Imagens dos compostos precursores utilizados nas sínteses: (a) Ácido glutâmico; (b) Carbonato de cobalto; (c) Carbonato básico de cobre; (d) Carbonato básico de zinco.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Na FIG. 5.3 apresentam-se as imagens dos compostos formados através das reações entre os carbonatos metálicos e o ácido glutâmico, alguns deles em distintas repetições. O composto de cobalto Co-Glut 1, mostrado na FIG. 5.3 (a) apresenta-se como um sólido de brilho intenso e de coloração púrpura, característica da coordenação do cobalto com oxigênios em uma geometria octaédrica. O composto obtido em replicata (obtido em uma segunda preparação) apresenta-se na FIG. 5.3 (b) como um sólido de coloração púrpura clara e sem o brilho observado no composto anterior, o que pode indicar a formação de uma estrutura com menor cristalinidade ou uma estrutura diferenciada.

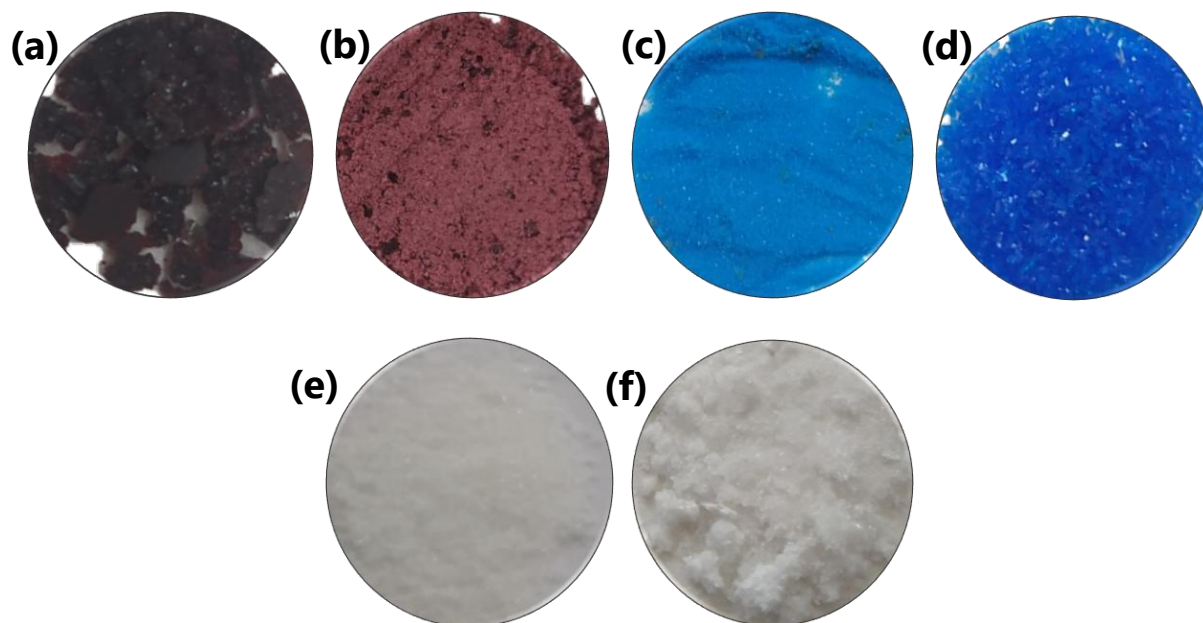


Figura 5.3: Compostos sintetizados: (a) Co-Glut 1; (b) Co-Glut 1 em segunda preparação; (c) Cu-Glut 1; (d) Cu-Glut 1 em segunda preparação; (e) Zn-Glut 1; (f) Zn-Glut 1'.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Os compostos de cobre, Cu-Glut, mostrados nas FIG. 5.3 (c) e 5.3 (d) (duas replicatas de síntese) indicam a formação de um composto cristalino, pelo brilho do sólido obtido, bem como aparentemente são cristais bem definidos, diferenciando-se entre si apenas pelo tamanho dos cristais formados. A coloração azulada também pressupõe a presença do íon Cu^{2+} em uma geometria octaédrica coordenado diferentemente do composto de origem de coloração verde, ligado aos ânions carbonato e hidróxido. A mudança de coloração indica a mudança na esfera de coordenação do centro metálico, sendo que a troca dos ligantes altera o desdobramento do campo ligante e conseqüentemente influencia na absorção de luz, provocando a alteração na cor [112].

O composto denominado Zn-Glut 1' mostrada na FIG. 5.3 (f) apresenta-se como cristais brancos característicos da formação de compostos com zinco, além do brilho do sólido obtido o que indica a formação de uma estrutura cristalina, bem diferente do composto precursor [112]. Este composto trata-se do sólido precipitado pelo envelhecimento da solução resultante da reação entre o carbonato básico de zinco e o ácido glutâmico. O composto Zn-Glut 1, que foi obtido imediatamente à

mistura dos reagentes, FIG. 5.3 (e), embora não apresente o mesmo brilho esperado de um material cristalino como uma MOF, tem uma coloração branca similar aos compostos de zinco. Como os compostos de zinco costumam ser essencialmente incolores não é possível estimar a geometria dos compostos formados apenas pelos aspectos visuais e da síntese, sendo necessárias técnicas adicionais.

Em relação a síntese do composto de Co-Glut 2 seguindo a metodologia proposta na literatura [86], observou-se que imediatamente após a adição da trietilamina houve a formação de duas fases: em uma das fases com a porção líquida de coloração rosada ficou evidente a formação de um sólido arroxeadado, enquanto na segunda fase, superior a anterior, a coloração esverdeada parecia conter uma dispersão como ilustrado na FIG. 5.4 (a). Ao final da reação, a solução resultou-se incolor com um precipitado sólido rosado contendo um contaminante de coloração verde, como o exposto na FIG. 5.4 (b).



Figura 5.4: (a) Imagem do meio de reacional da síntese do Co-Glut 2 depois da adição de trietilamina. (b) Precipitado obtido após a síntese.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Diferentemente do descrito por Long et al. (2009) o material obtido não foi um composto puro [86]. A trietilamina é usada para alterar o pH do meio reacional da síntese e assim consumir íons H^+ provenientes da ionização do ácido glutâmico. No caso das sínteses utilizando o carbonato metálico, o próprio carbonato atua como neutralizador da acidez. Ao elevar o pH a trietilamina pode proporcionar a formação de íons OH^- em excesso, dada a basicidade de amina. Esses íons OH^- em excesso podem precipitar o hidróxido cobaltoso ou formar espécies onde o metal coordena-se à hidroxila, combinando-se também com o ânion glutamato e precipitando juntamente com o Co-Glut 2. Tentativas de síntese diminuindo a quantidade de trietilamina no meio

reacional conduziram igualmente aos mesmos compostos e, devido a isso, esse procedimento de síntese foi abandonado.

5.1.2. Reações de síntese

Compostos do tipo MOF com íons glutamato e os íons metálicos Cu^{2+} e Zn^{2+} de fórmula geral $\text{M}^{2+}\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foram preparados através de diferentes métodos como o descrito por Gramaccioli e Marsh (1966), sendo que para o composto com Cu^{2+} o sal metálico de partida é o $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ e o composto com Zn^{2+} o reagente de partida é o ZnO [85, 113]. Outro método de síntese de um composto equivalente com íon Co^{2+} é o descrito por Zhang e colaboradores (2003), que utiliza do $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e o pH é ajustado com NaOH [114]. Compostos com a mesma estrutura contendo os íons Co^{2+} , Cu^{2+} e com Zn^{2+} foram preparados pelo método descrito por Long et al. (2009), partindo-se dos sais $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ajustando-se o pH com trietilamina [86]. Todos esses métodos conduzem à compostos do tipo MOF com estruturas equivalentes, como a mostrada nas FIG 5.5 (a) e (b). Nesta figura são omitidas as moléculas de água que atuam como hospedeiras da rede tridimensional.

No presente trabalho foi utilizado como fonte de íons metálicos os respectivos carbonatos, que concomitantemente atuam como reguladores do pH, dada a acidez do ácido glutâmico. Os valores e pKa do ácido glutâmico são 2,19 e 4,25, sendo o próton da carboxila ligada ao carbono α o mais ácido [77].

Com isso propõe-se a reação esperada, omitindo-se as moléculas de água, sendo que uma molécula de água atua como ligante e a outra encontra-se hospedada na estrutura, para cada um dos íons metálicos utilizados como segue:

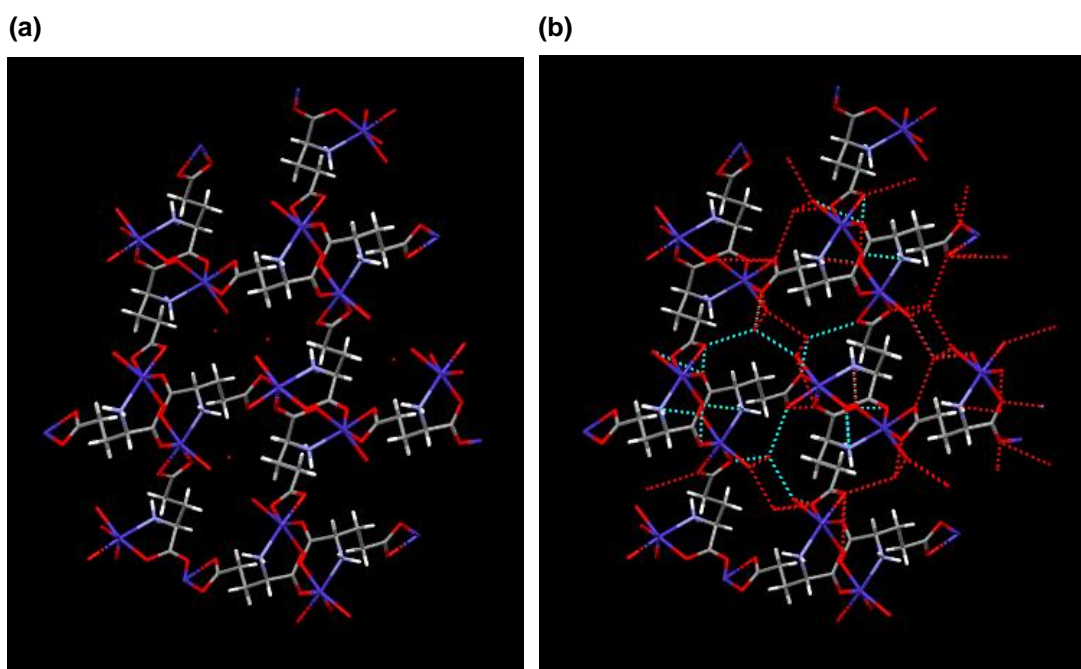
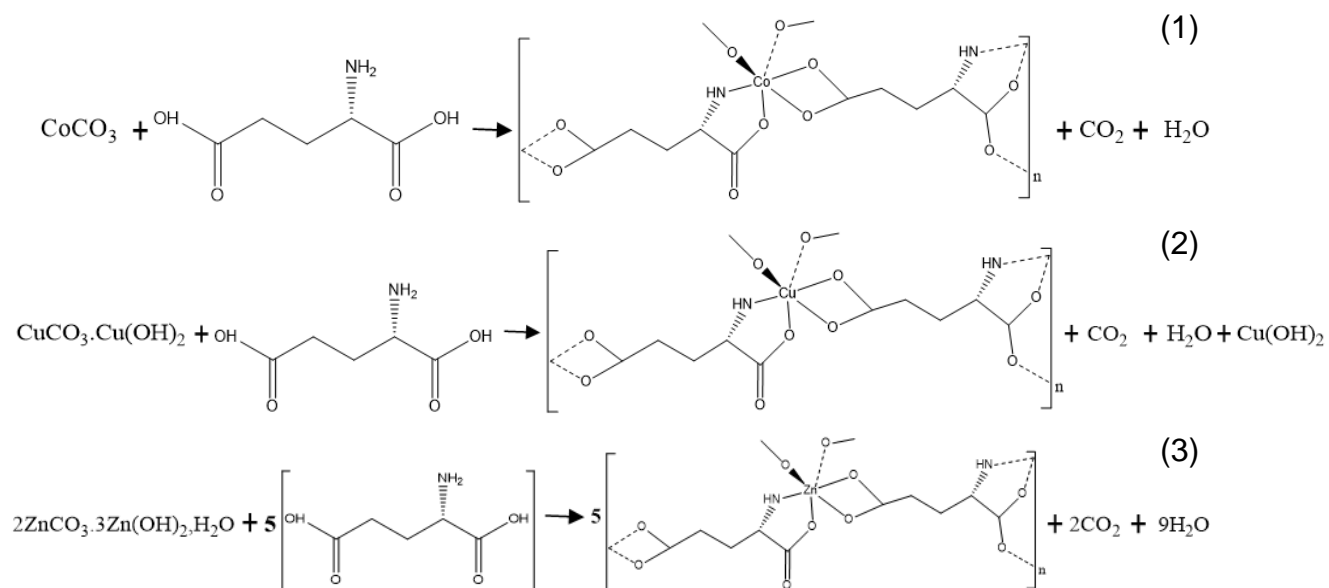


Figura 5.5: Representação da estrutura formada para o composto Co-Glut a partir da ficha cristalográfica CCDC-179785. (a) Estrutura ao longo dos eixos b e c; (b) Apresentação das interações intermoleculares a curta distância.

Fonte: Mercury 2020 versão 3.0.

Na reação do ácido glutâmico com o carbonato cobaltoso em proporção estequiométrica 1:1 observou-se que o carbonato metálico decompôs parcialmente, formando um pó escuro. É sabido que o CoCO_3 quando em reações com ácidos ou sob tratamento térmico em presença de oxigênio decompõe-se parcialmente e preferencialmente em Co_3O_4 [115]. Por essa razão foi necessário utilizar uma

quantidade maior do carbonato cobaltoso, garantido que a proporção estequiométrica metal:ligante fosse o mais próximo possível de 1, minimizando a formação do complexo molecular, bastante solúvel, com a proporção metal:ligante 1:2, $[\text{Co}(\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO})_2]$, como o descrito por Park e Choi (2002) [116]. Esse complexo permanece em solução quando da precipitação do composto desejado e o óxido de cobalto formado é separado por filtração depois de cessar a evolução de CO_2 no meio reacional. Assim, o envelhecimento da solução garante a precipitação de cristais de $[\text{Co}(\text{OOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO})]_n$ (doravante chamado de Co-Glut) de boa pureza com rendimento aproximado de 40% (com base no ácido glutâmico utilizado). Na FIG. 5.3 são mostradas imagens de dois compostos Co-Glut. Os cristais mais escuros, FIG. 5.3(a) foram obtidos pelo envelhecimento da solução resultante do meio reacional e os cristais mais claros, FIG. 5.3(b) foram obtidos logo depois da filtração para separação do óxido de cobalto. A agitação do filtrado com bastão de vidro conduziu à cristalização quase que instantânea desse composto, formando cristais pequenos que aparentam mais claros que aqueles formados pela evaporação lenta do solvente.

A reação do ácido glutâmico com o carbonato de cobre presente no $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ é bastante rápida, o que é percebido pela coloração instantânea da solução e pela pronta evolução de CO_2 . Entretanto, o $\text{Cu}(\text{OH})_2$ permanece inerte no meio reacional e precisa ser separado por filtração. A evaporação lenta do solvente conduz à formação de cristais azuis com rendimento em torno de 45%, considerando o ácido glutâmico como limitante. Esses cristais precisam ser filtrados, no máximo, depois de 10 dias, porque a partir desse período observou-se a formação de fungos.

A reação entre ácido glutâmico e o carbonato básico de zinco é também bastante rápida com a formação de precipitado branco e pronta evolução de CO_2 . Depois da separação do precipitado por filtração, que foi nomeado de Zn-Glut 1, obtiveram-se 5,6822 g (rendimento de 46,1%) e a evaporação lenta do solvente conduziu à formação de cristais brancos (nomeados de Zn-Glut 1'), obtendo-se a massa de 2,1294 g.

5.1.3. Difractometria de raio X

A difratometria de raio X foi utilizada como técnica base para identificação dos compostos formados.

Pela FIG. 5.6 (a), referente aos compostos obtidos com o cobalto, fica evidente a formação de estruturas altamente cristalinas, chamadas de Co-Glut 1 e Co-Glut 1', com picos de difração bem definidos, e difratogramas idênticos entre si, porém distintos dos difratogramas do ácido glutâmico e do carbonato cobaltoso, que é amorfo.

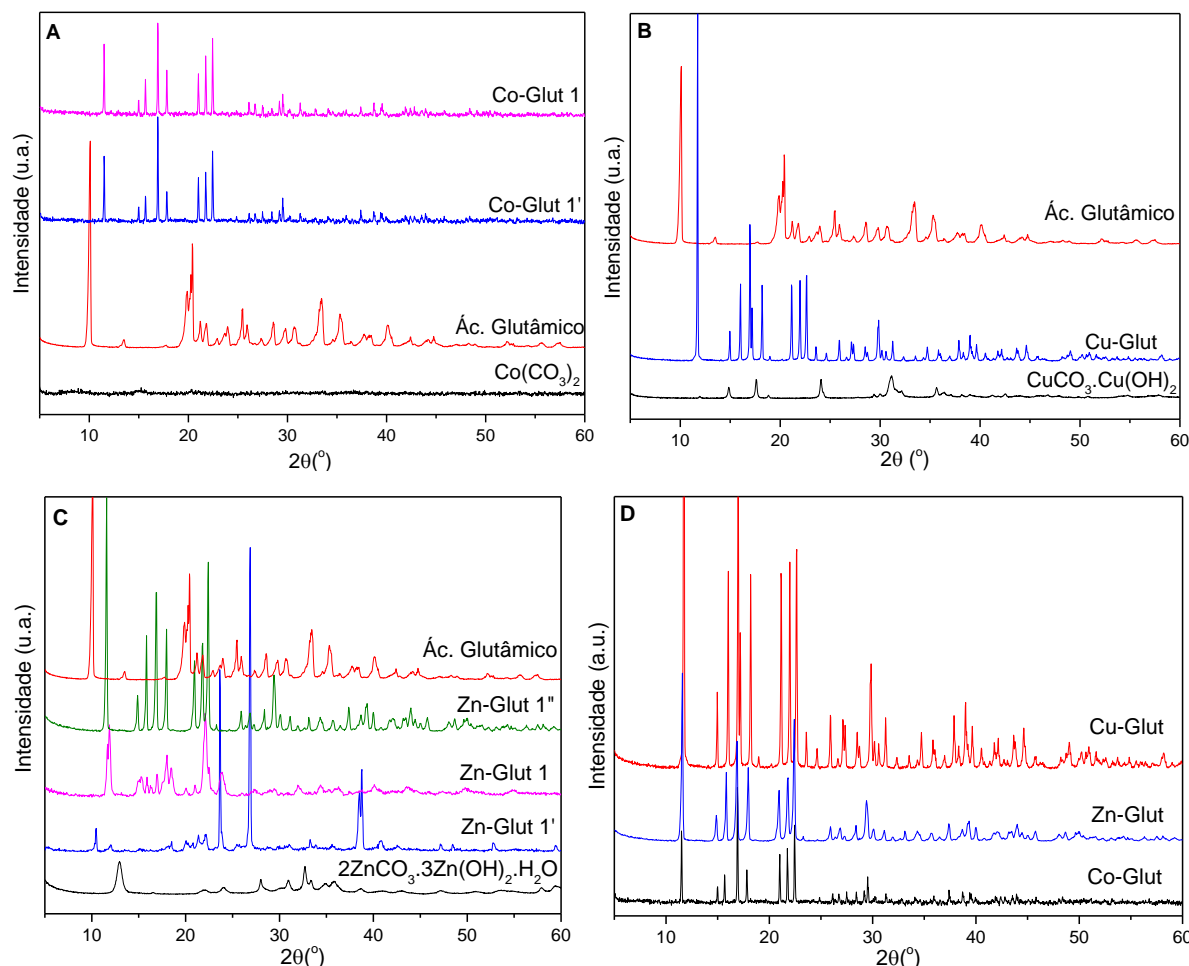


Figura 5.6: Difratogramas de raio X: (a) Compostos com cobalto; (b) Compostos com cobre; (c) Compostos com zinco; (d) Comparação dos compostos obtidos com os metais cobalto, cobre e zinco;

Fonte: Próprio autor, 2021.

As estruturas Co-Glut 1 e Co-Glut 1' apresentam picos de difração em valores de 2θ abaixo de 20° , que indicam a possível formação de MOFs, o que pode ser confirmado ao comparar o difratograma com os já discutidos pela literatura como no trabalho de Zhang et al. (2003), onde o perfil de difração depositado no banco de dados cristalográficos, CCDC-179785, é idêntico ao das estruturas sintetizadas [114]. Dessa forma, a partir dos dados da ficha cristalográfica da estrutura é possível

determinar os planos de difração responsáveis por cada pico, sendo os picos principais em $2\theta = 11,5^\circ; 14,9^\circ; 15,6^\circ; 16,9^\circ; 17,8^\circ; 21,0^\circ; 21,8^\circ$ e $22,4^\circ$ atribuídos aos planos de difração (001), (110), (002), (020), (012), (120), (112) e (121), respectivamente, como mostrado na FIG 5.7. Como o difratograma obtido também é idêntico ao obtido por Can et al. (2020) é possível caracterizar a estrutura como um arranjo cristalino ortorrômbico com simetria do grupo espacial $p 2^1_2 2^1_2 1$ [90]. A estrutura simplificada do composto pode ser observada a partir da estrutura com cobalto apresentada na FIG. 5.8.

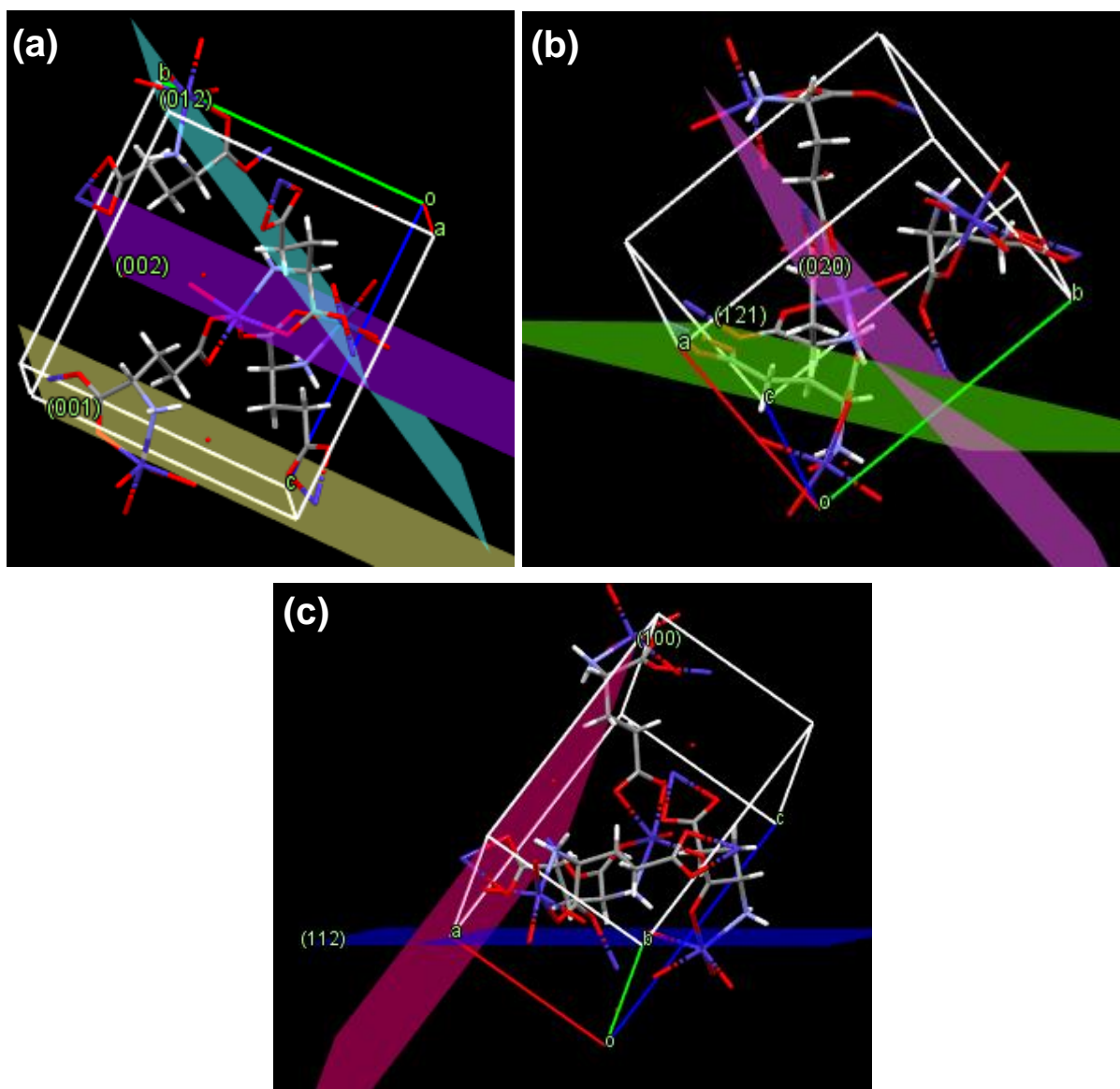


Figura 5.7: Representação dos principais planos cristalográficos presente na estrutura Co-Glut a partir da ficha cristalográfica CCDC-179785. (a) Planos 012, 002, 001; (b) Planos 121, 020; (c) Planos 100, 112.

Fonte: Mercury 2020 versão 3.0.

O difratograma do composto de cobre, Cu-Glut, apresentado na FIG. 5.6 (b) mostra picos de difração intensos e em ângulos baixos característico de uma estrutura altamente cristalina. Nota-se que o perfil do difratograma é praticamente idêntico ao observado para o Co-Glut, o que indica a isonomia estrutural entre os compostos. Nota-se ainda um perfil de difração distinto do observado para o ácido glutâmico e para o carbonato básico de cobre, que apresenta perfil de difração similar ao da malaquita [117]. Em comparação com o Co-Glut, a diferença consiste apenas na intensidade dos picos de difração, sendo mais intensos no composto de cobre, o que a princípio é característico de uma maior cristalinidade do Cu-Glut.

Na FIG. 5.6 (c) apresentam-se os difratogramas para os compostos de zinco, sendo que o Zn-Glut 1 apresenta um perfil de difração semelhante aos observados para os compostos similares com cobalto e com cobre, porém os picos são mais largos. Quanto ao Zn-Glut 1', este apresenta perfil de difração diferente dos demais e ainda diferente ao perfil de difração apresentado nos trabalhos de Kathalikkattil et al (2016) e Lin et al (2018), que apresentam uma estrutura a base de zinco e ácido glutâmico com perfil de difração semelhante aos compostos de cobre e cobalto [88, 118]. Dessa forma, esse segundo composto sintetizado através do carbonato básico de zinco é aparentemente uma estrutura inédita e, conseqüentemente, análises específicas serão necessárias para determinar com precisão a estrutura do composto.

Ao comparar os difratogramas dos compostos Zn-Glut 1 e Zn-Glut 1', observa-se a presença de diferentes picos de difração, além de uma intensidade maior para os picos da estrutura Zn-Glut 1', o que mostra que a velocidade de cristalização levou a formação de diferentes estruturas. Já os compostos Zn-Glut 1 e Zn-Glut 1" aparentemente possuem o mesmo perfil de difração, embora a estrutura Zn-Glut 1 apresente picos mais alargados e menos intensos, resultado de uma cristalização instantânea e na formação de cristais de diferentes tamanhos e de má qualidade, assim como reportado por Kathalikkattil et al. (2016) [88].

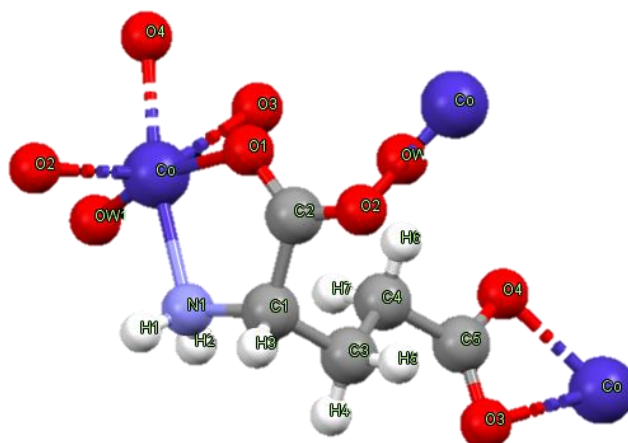


Figura 5.8: Representação da estrutura de coordenação do composto de cobalto obtido segundo ficha cristalográfica CCDC-179785.

Fonte: Mercury 2020 versão 3.0.

Embora as estruturas formadas com os íons metálicos Co^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} sejam semelhantes as já descritas na literatura, a síntese das mesmas difere dos demais trabalhos. Nos estudos de Zhang et al. (2003) a síntese consiste no uso de sais do metal e auxílio de uma base inorgânica para ajuste de pH, condições semelhantes ao relatado por Long et al. (2009) com o uso de sais do metal e uma base orgânica para o controle do pH [86, 114]. No presente trabalho a síntese, além do uso da água como solvente, parte-se do carbonato dos metais, esse que ao reagir libera dióxido de carbono em uma reação visual através da formação de bolhas e também controlando o pH do meio, sem a necessidade de ajuste, e como sub-produto formado apenas água e dióxido de carbono, ambos compostos atóxicos levando em consideração a quantidade formada.

Dessa forma, a síntese proposta é inédita e destaca-se das sínteses já descritas na literatura uma vez que se adequa aos princípios da química verde ao utilizar solvente atóxico e promover reações com a formação de produtos ambientalmente amigáveis. Ressalta-se que a patente de Park e Choi (2002), utiliza carbonatos metálicos em reação com o ácido glutâmico em meio aquoso, porém a proporção utilizada na síntese difere da descrita no presente estudo, o que levou à formação do complexo de coordenação e não da estrutura tipo MOF [116].

Partindo da premissa de que a proporção e a estrutura dos precursores utilizados pode levar a diferentes compostos, o trabalho desenvolvido por

Schveigkardt et al (2002) apresenta uma MOF à base de carbonato de cobre e L-glutamina, um aminoácido com estrutura semelhante ao ácido glutâmico [119]. Foi proposta uma síntese com a proporção 1:2, metal:ligante, em meio aquoso e com ajuste de pH levando a formação de uma estrutura tridimensional com arranjo cristalino monoclinico e grupo espacial C2 diferente da apresentada neste trabalho [119].

Além disso, a facilidade de obtenção dos compostos, mesmo em temperatura ambiente, torna possível o estudo das reações e materias em aulas práticas de química inorgânica, para elucidar e avaliar os mais diversos conceitos envolvidos na construção dessas estruturas.

5.1.4. Espectroscopia UV-VIS

A partir dos espectros eletrônicos obtidos para os compostos de Cobalto e Cobre, FIG. 5.9, é possível confirmar a formação de um composto com geometria octaédrica, a partir da semelhança com os espectros característicos de compostos de Co (II) e Cu (II) reportados na literatura [112].

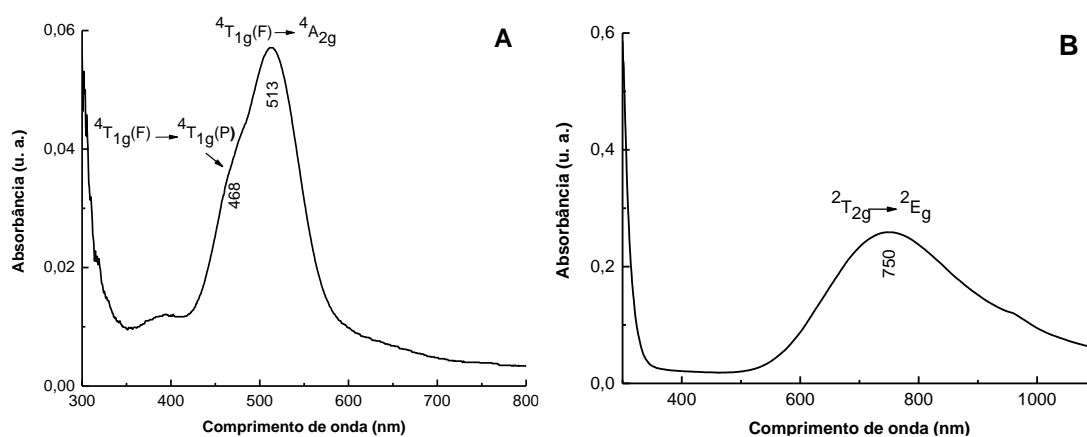


Figura 5.9: Espectros de UV-VIS. (a) Co-Glut; (b) Cu-Glut.

Fonte: Próprio autor, 2021.

A estrutura octaédrica do cobalto apresenta a maior banda de absorção em 513 nm condizente com a coloração violeta e rosada observada Burneo et al. (2015) [120]. Ambas as transições na região do visível são características do complexo d^7 de spin alto, configuração característica aos ligantes de campo fraco coordenados ao centro metálico, como a água [121]. Além das transições observadas, existe uma terceira

transição d-d característica do espectro de Co (II) octaédrico, ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F)$ porém a mesma possui uma energia muito maior e por isso não é visualizada no espectro [112].

Porém, com as duas bandas obtidas para o cobalto é possível calcular a absorvidade molar ($\epsilon_{\text{máx}}$) para cada transição, a partir da Lei de Lambert Beer [112]. A banda de 513 nm possui uma $\epsilon_{\text{máx}}$ de $5,7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, enquanto a banda em 468 nm possui uma $\epsilon_{\text{máx}}$ de $3,7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Esses resultados mostram que ambas as transições d-d são permitidas por spin e proibidas por Laporte conforme dados da literatura [121], porém as mesmas podem ser visualizadas por não haver centro de simetria no composto formado, além da distorção da geometria octaédrica ideal causada pelos diferentes ligantes [122].

Já o composto de cobre, apresenta apenas uma banda bem definida em 750 nm, confirmando a coloração azulada dos compostos obtidos e condizente com o cobre d^9 em geometria octaédrica, com apenas uma banda permitida por spin [121]. O fato da banda não ser perfeitamente simétrica é reflexo das transições proibidas que o composto pode apresentar, assim como o efeito da distorção de Jahn Teller, comum em complexos com essa configuração eletrônica [123].

A $\epsilon_{\text{máx}}$ para o composto de cobre é de $250 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ resultado condizente com uma transição d-d permitida por spin e por Laporte [122]. Além disso, devido a configuração d^9 a energia da transição ${}^2T_{2g} \rightarrow E_g$ representa o desdobramento do campo cristalino ($10Dq$) do composto, obtendo um valor de $13333,33 \text{ cm}^{-1}$, valor aproximado do obtido por Isamil e colaboradores (2016) para complexos de cobre com ligantes semelhantes [89].

O valor de $10 Dq$ aproximado para o composto de cobalto também pode ser obtido a partir das energias das transições observadas conforme retratado por Isamil e colaboradores (2016) a partir da energia de cada termo e conhecendo o valor do parâmetros de Racah B para Co^{2+} que é 970 [89, 123]. Dessa forma, o valor aproximado para o desdobramento do campo cristalino do composto de cobalto é $14239,75 \text{ cm}^{-1}$, valor condizente com os resultados da literatura $14\ 400 \text{ cm}^{-1}$, sendo a diferença devido a presença de um ligante nitrilo acético em relação ao ligante amino do presente trabalho [89].

O composto de Zinco não apresenta banda de transição d-d na região analisada, o que é condizente com a coloração branca do composto em uma

geometria octaédrica, uma vez que o complexo formado possui configuração eletrônica d^{10} [121].

5.1.5. Espectroscopia no Infravermelho

Para melhor visualização, em todas as FIGs. 5.10 está presente o espectro do ácido glutâmico. Neste, podemos observar as bandas características dos estiramentos de ligações OH, NH e CH entre 2800 e 3200 cm^{-1} , que se apresentam como bandas sobrepostas intensas e largas, sem resolução [124]. Abaixo de 1700 cm^{-1} o ácido glutâmico apresenta uma série de bandas devido a vibrações de estiramentos e deformações de vários grupos, sendo que são destaques as bandas de média à fraca intensidade em 1663 cm^{-1} e 1617 cm^{-1} que se devem a vibrações de deformação em grupos $-\text{NH}_3^+$, dado o caráter *zwitteriônico* do aminoácido e as bandas em 1642 cm^{-1} , ($\nu_{\text{C=O}}$ de ácido carboxílico), em 1514 cm^{-1} e 1420 cm^{-1} de $\nu_a(\text{COO}^-)$ e $\nu_s(\text{COO}^-)$, respectivamente. As demais bandas devem-se a vibrações de deformações de grupos $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$, $-\text{OH}$, e NH_4^+ , além de estiramentos C-C, C-N e C-O [124].

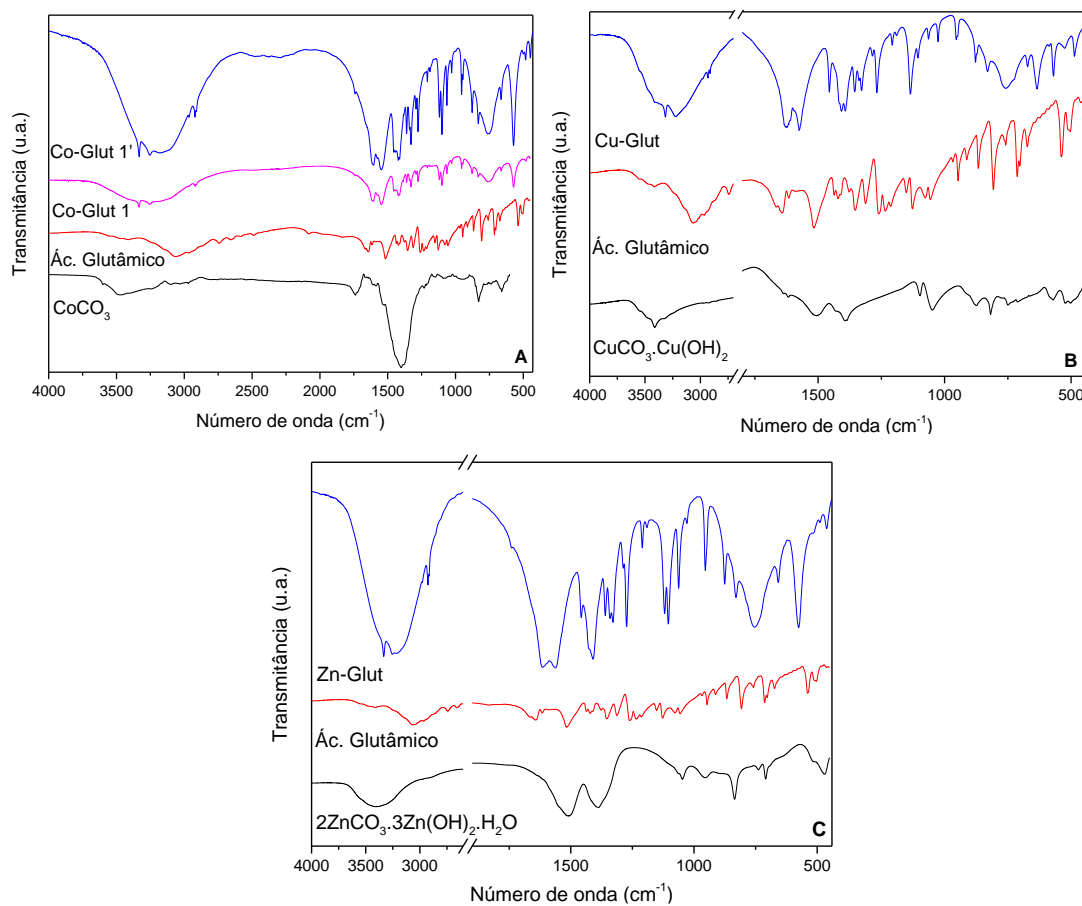


Figura 5.10: Espectros de infravermelho. (a) Compostos com cobalto; (b) Compostos com cobre; (c) Compostos com zinco.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Nos espectros dos compostos preparados com íons metálicos Co^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} fica nítido o aparecimento de duas bandas: uma em 3330 cm^{-1} e outra em torno de 3200 cm^{-1} que são atribuídas aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupamento N-H de aminas primárias coordenado ao centro metálico. As bandas devido aos estiramentos assimétrico e simétrico de carboxilas aparecem em região de menor energia, indicando a coordenação, sendo a primeira deslocada para frequências que variam entre 1540 e 1571 cm^{-1} e a segunda entre 1411 e 1455 cm^{-1} , dependendo do íon metálico ao qual está coordenada. Também não se notam absorções distintas relacionadas com os dois tipos de carboxila do íon glutamato quando este está coordenado aos íons metálicos, diferentemente do espectro do ácido glutâmico livre. Além disso, não se observam bandas relacionados com o grupamento $-\text{NH}_3^+$ e a banda presente em aproximadamente 1600 cm^{-1} nos espectros onde o glutamato está coordenado a um íon metálico, deve-se, provavelmente às

vibrações de deformação de grupos -NH_2 coordenado ao metal. Essas atribuições foram feitas de acordo com Long et al. (2009) [86].

Além disso a coordenação aos ânions carboxilato podem ser confirmadas pela presença de bandas de intensidade considerável na região de 570 cm^{-1} , referentes a ligação metal-oxigênio [125].

As atribuições referentes às carboxilas dos compostos Co-Glut, Cu-Glut e Zn-Glut estão sumarizadas na TAB. 5.1.

Tabela 5.1: Frequências no infravermelho de absorções relacionadas aos estiramentos assimétrico e simétrico de carboxilas do íon glutamato coordenado à íons metálicos.

Composto	$\nu_a (\text{C=O})$ (cm^{-1})	$\nu_s (\text{C=O})$ (cm^{-1})	$\Delta (\nu_a - \nu_s)$
Co-Glut	1548	1413	135
Cu-Glut	1571	1455	116
Zn-Glut	1540	1411	129

Estas constatações indicam que o íon glutamato está coordenado aos íons metálicos pelas carboxilas e pelo grupamento amínico primário, tal como descrito por Long et al (2009) e por Zhang et al. (2003) [86, 114].

5.1.6. Microscopia Eletrônica de Varredura

A partir das imagens obtidas com o MEV, FIG. 5.11, fica claro que os materiais obtidos são cristalinos, com formato prismático, podendo ser observadas arestas bem definidas em todos os materiais, assim como os resultados obtidos por Long et al. (2009), Mehmet et al. (2020) e Wang et al. (2018) [46, 86, 90]. Entretanto, observa-se que os cristais de cobre são mais uniformes em tamanho e forma, corroborando os dados da difratometria de raios x, sendo a estrutura com picos mais intensos.

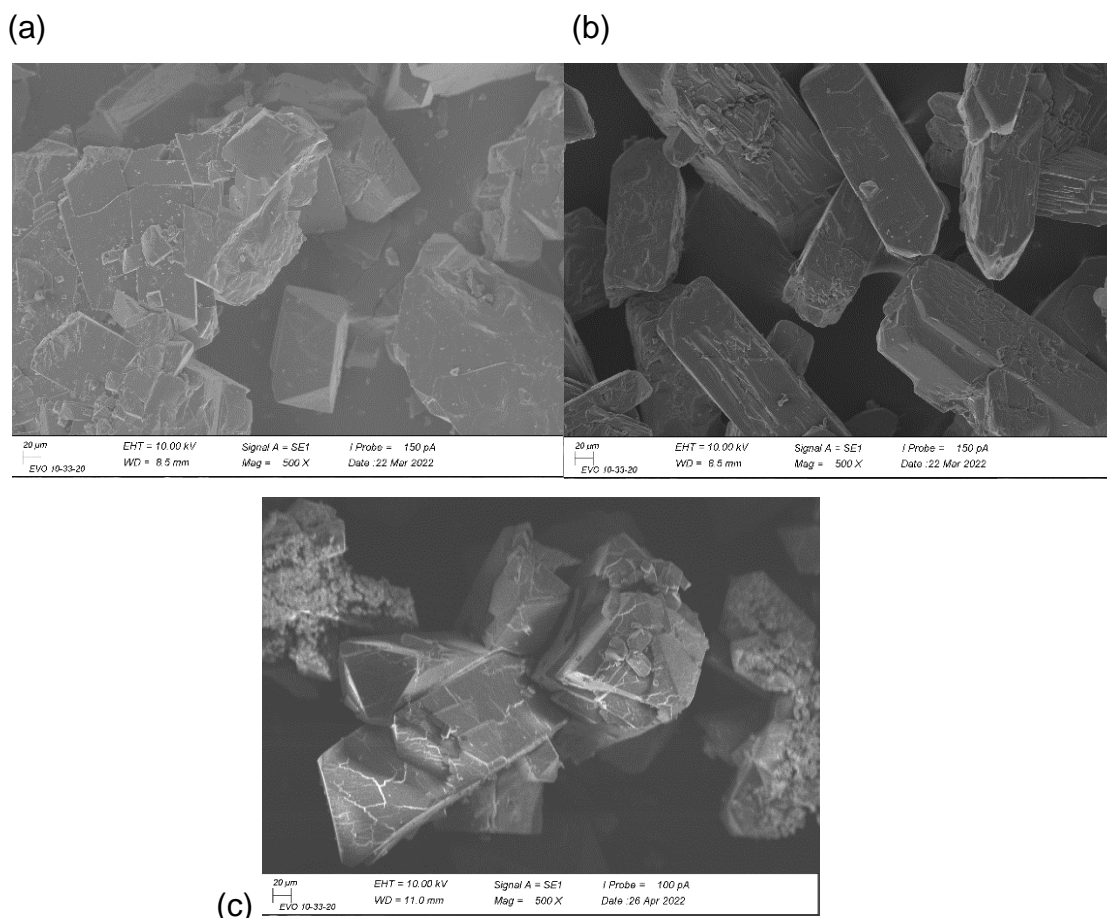


Figura 5.11: Microscopia eletrônica de varredura (a) Co-Glut; (b) Cu-Glut; (c) Zn-Glut.
Fonte: Próprio autor, 2021.

5.1.7. Análise Térmica

As curvas de perda de massa em função da temperatura de aquecimento, (de TGA), obtidas para os compostos são apresentadas nas FIG. 5.12 (a), (b) e (c), respectivamente. Observa-se que nos três compostos obtidos, basicamente são observados três eventos principais. Nas curvas de TGA dos compostos de glutamato com íons metálicos fica evidente que até 200 °C, o primeiro evento térmico, pouca massa é perdida para o composto de zinco, indicando pequena quantidade de água adsorvida. Já os compostos de cobalto e cobre apresentam uma perda de massa de 16 e 14%, indicando uma quantidade considerável de água presente nos poros. Entre 200 e 350 °C tem-se o segundo evento, onde 8 e 28% da massa inicial é perdida, provavelmente devido à perda das duas moléculas de água da estrutura cristalina,

tanto a coordenada, quanto a mantida por ligações de hidrogênio, como mostrado na TAB. 5.1 e reportado em trabalhos semelhantes na literatura [90, 125].

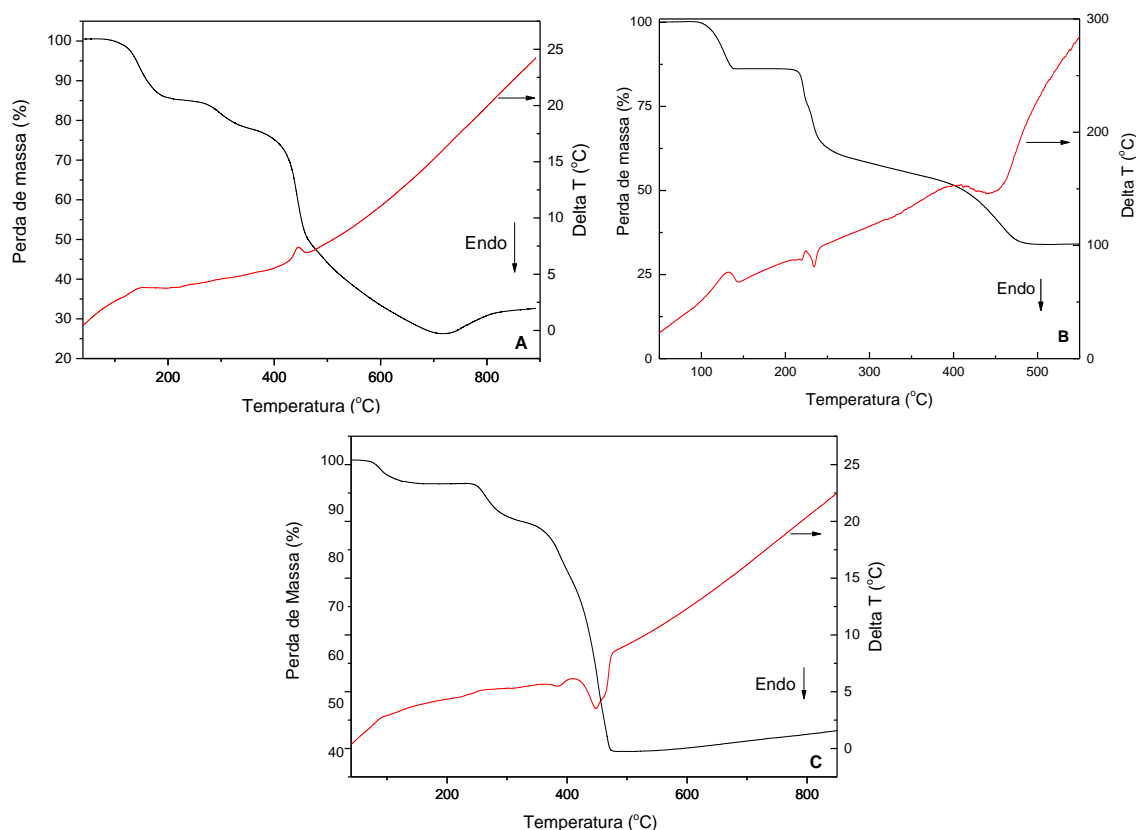


Figura 5.12: Curvas termogravimétricas dos compostos obtidos. (a) Co-Glut; (b) Cu-Glut; (c) Zn-Glut.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Acima de 300 °C inicia-se o terceiro evento térmico, representado por uma perda de massa que prolonga-se até próximo a 480 – 600 °C dependendo do íon metálico ao qual o glutamato esteja ligado. Essa perda de massa corresponde à aproximadamente 50% da massa inicial para os composto de cobalto e zinco, e 24% da massa inicial para o composto de cobre, e esse evento caracteriza-se pela degradação da estrutura, conforme confirmado pelo pico de variação de temperatura observados no DTA de cada composto Kathalikkattil et al. (2016) [88]. As mesmas observações foram feitas por Can et al. (2020) e Kathalikkattil et al (2016) com compostos formados pelas mesmas unidades de construção [88, 90]. Além disso, é possível observar que a estabilidade térmica do glutamato aumenta, quando parte da estrutura das MOFs, uma vez que no ácido glutâmico puro sua degradação inicia em

230 °C, enquanto que nas estruturas sua degradação é iniciada em cerca de 300 °C (Apêndice 1).

Tabela 5.2: Perda de massa relativa aos eventos principais dos compostos de coordenação obtidos com os diferentes íons metálicos.

Composto / Evento	Massa molar (g.mol⁻¹)	Primeiro evento térmico	Segundo evento térmico	Terceiro evento térmico
Co-Glut 1	240,0779	16%	8%	53%
Cu-Glut 1	244,6903	14%	28%	24%
Zn-Glut 1	246,5249	5%	8%	47%

Ao fim da decomposição da matéria orgânica em todos os compostos espera-se obter como produto final da decomposição o óxido do metal correspondente.

Dessa forma, o $[\text{Co}(\text{OOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO})\cdot(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ levaria a formação do Co_3O_4 , com uma porcentagem teórica de 33,4% em relação a estrutura inicial. Ao final da decomposição obteve-se uma massa residual de 29,7% para o Co-Glut 1, o que indica a formação do óxido. Entretanto, devido ao ganho de massa observado após 741 °C é possível inferir que primeiramente são formados compostos com cobalto em baixos estados de oxidação, posteriormente oxidando ao óxido de cobalto misto, além da possibilidade de formação de compostos nitrogenados [126].

O composto com cobre deve formar, após a decomposição em oxigênio, o CuO , representando 32,5% do composto inicial. A partir da curva termogravimétrica observa-se que a porcentagem de massa final é de 34,0%, resultado próximo ao esperado, indicando a formação do óxido, mas não excluído a possibilidade da presença do composto metálico.

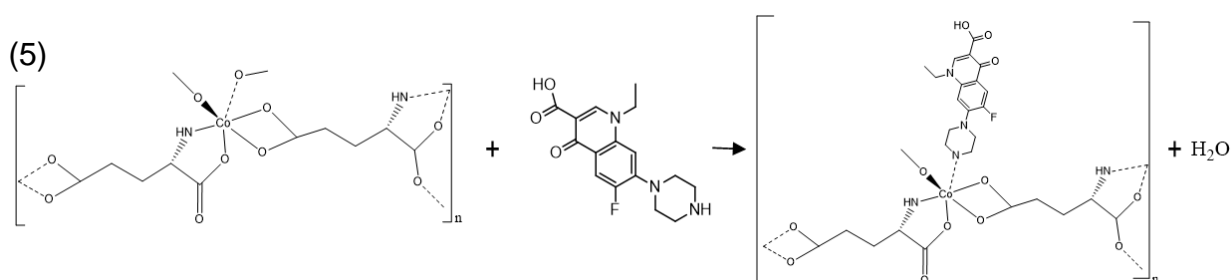
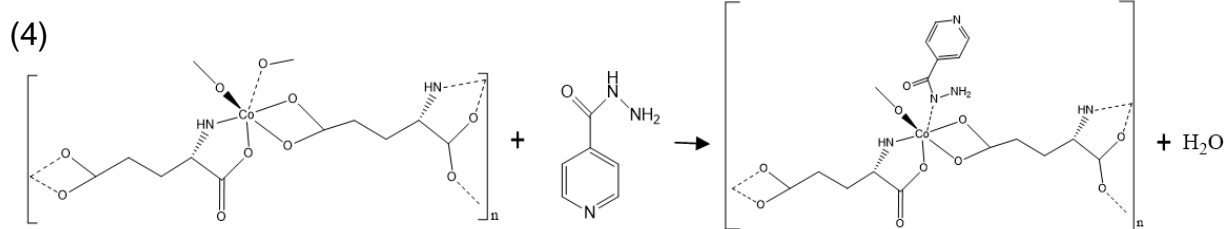
A massa resultante para o composto de zinco, Zn-Glut 1 é de 45,1%, porcentagem essa que difere do suposto ZnO que deveria ser formado. Entretanto, a proporção seria condizente com a formação de ZnCO_3 , mas segundo dados da literatura esse composto decompõe em temperatura abaixo de 500 °C [127]. Dessa forma, possivelmente o resultado obtido é de uma mistura do óxido com o metal, além da possibilidade de formação de compostos nitrogenados e com diferentes estados de oxidação, assim como os dados reportados por Isamil, 2016 e semelhante ao obtido para o Co-Glut [89].

Para confirmar os produtos formados foi realizada a calcinação das três MOFs a 600 °C e posteriormente verificado o difratograma dos compostos resultantes. De acordo com os dados obtidos, apresentados no apêndice 2, comprova-se a MOF de cobre forma seu óxido após a degradação, sendo ele cristalino (CuO), já a MOF de cobalto forma um composto amorfo, o que pode ser um indicativo da formação do óxido (Co₃O₄) [128]. No caso do zinco, o difratograma indica a formação do ZnO como um composto cristalino na fase wurtzita [129], porém não concorda com os dados obtidos na análise térmica, indicando que sob fluxo constante de nitrogênio compostos diferentes são formados.

5.2. Reações pós-síntese

Além da diferente proposta de síntese dos MOFs, no presente trabalho buscou uma reação pós-síntese entre o composto tipo MOF formado e um antibiótico com o intuito de substituir a molécula de água coordenada ao centro metálico por uma molécula de fármaco e conseqüentemente unir os planos formados pela coordenação entre o glutamato e o respectivo íon metálico, gerando uma estrutura em três dimensões. Embora a técnica de pilarização, inclusão de um segundo ligante como pilar em uma estrutura 2D, possua uma grande aplicação em trabalhos da literatura, não foram encontrados registros da utilização da Bio-MOF a base de ácido glutâmico para a inclusão de uma molécula de fármaco como pilar, o que torna a síntese inédita [130, 131].

Dessa forma, foram propostas as reações para os MOFs de cobalto e cobre com os fármacos norfloxacin, isoniazida e dois derivados da isoniazida, (E)-N'-(pyridin-4-ylmethylene)isonicotinohydrazide (Iso-Hid) e 4-[(E)-{[(pyridin-4-yl)formamido]imino}methyl]benzoic acid (Iso-Carb), omitindo as moléculas de água hospedadas nas estruturas. A reação com isoniazida está representada na reação 4, enquanto a reação 5 representa a síntese com a norfloxacin. As reações com os derivados e outros centros metálicos, seguem a mesma lógica da reação com a isoniazida.



As reações pós-síntese foram conduzidas em meio hidrotermal, semelhante ao exposto por Vaidhyanathan et al. (2006) e também realizadas em refluxo sob mesma temperatura [80]. Imediatamente ao misturar os constituintes em meio aquoso é visível a mudança na coloração da suspensão, mudança essa devido a dispersão da MOF. Após as 72 h e a despressurização do reator a solução resultante, para o cobalto com ambos os antibióticos e derivados, é incolor com a formação de sólidos alaranjados. Para a reação em refluxo o líquido sobrenadante também se mostrou incolor e os sólidos obtidos se apresentaram muito semelhantes aos obtidos com o reator.

Inicialmente a proporção de fármaco utilizada era de 1:1 em relação a suposta estrutura da MOF. Porém, utilizando essa proporção foi observado que o precipitado continha resíduos da estrutura precursora. Dessa forma, a proporção ideal de MOF:fármaco foi de 1:1,5 para a norfloxacin, 1:2 de isoniazida e 1:1,1 para ambos os derivados de isoniazida. Com as proporções otimizadas foram obtidos cristais alaranjados aparentemente puros e com um rendimento médio de 47% para todos os fármacos, considerando a MOF como limitante.

Na reação com os compostos de cobre foram utilizadas apenas os fármacos norfloxacin e isoniazida, e as proporções otimizadas de fármaco, 1:1,5 e 1:2 respectivamente, nas mesmas condições de síntese, meio hidrotermal em reator a 100 °C por 72 h. Para ambos os fármacos foram obtidos materiais de coloração próxima ao marrom e a solução final apresentou coloração esverdeada. No caso da isoniazida ao final da reação obteve-se um sólido escuro na parte superior da solução, o que pode ser resultado da degradação da isoniazida.

5.2.1. Aspectos visuais

Após a reação da MOF de cobalto com os antibióticos obteve-se os compostos apresentados na FIG. 5.13 (a), (b), (c) e (d) sendo os dois primeiros materiais aparentemente cristalinos, apresentando um brilho intenso, e de coloração alaranjada, e os dois últimos como pós aparentemente pouco cristalinos e também apresentando coloração alaranjada, característica da mudança do campo de coordenação do cobalto.

A reação com o composto de cobre aparentemente não conduziu a compostos cristalinos, como ilustrado na FIG. 5.13 (e) e (f), não se apresentam brilhantes e aparentemente são compostos amorfos, com uma coloração próxima ao marrom, muito diferente da coloração azulada do precursor, o que, no caso do cobre é um indício não apenas da mudança no campo de coordenação, mas também do estado de oxidação do centro metálico.

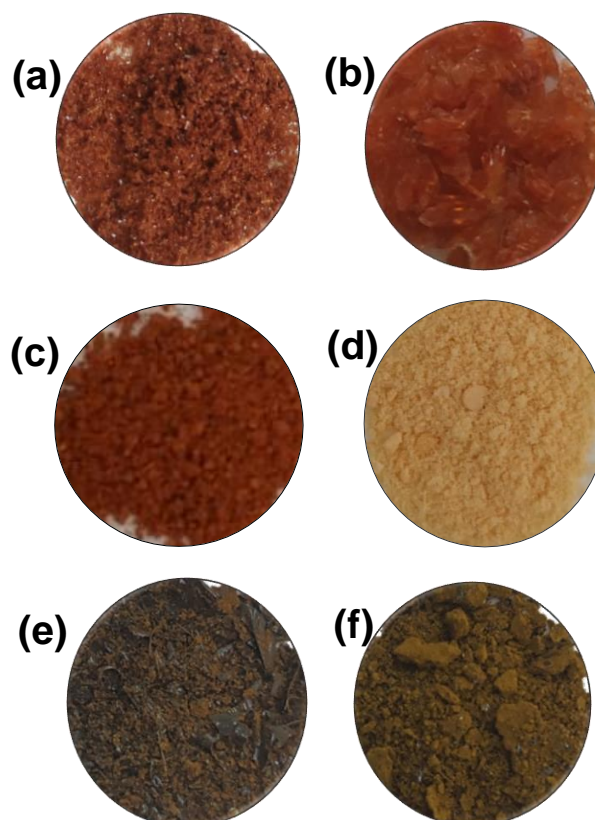


Figura 5.13: Compostos obtidos pela reação dos compostos do tipo MOF com antibióticos: (a) Co-Glut-Nor; (b) Co-Glut-Iso; (c) Co-Glut-Iso-Hid; (d) Co-Glut-Iso-Carb; (e) Cu-Glut-Nor; (f) Cu-Glut-Iso.

Fonte: Próprio autor, 2021.

5.2.2. Difractometria de raio X

A difratometria de raio x foi empregada como referência para identificação da formação de novos compostos.

Com a FIG 5.14 (a) e (c) relativa aos compostos formados com o composto a base de cobalto, fica evidente a diferença no perfil de difração entre o precursor, Co-Glut, e os compostos formados pela reação pós-síntese, o que confirma a modificação na estrutura. O composto Co-Glut-Nor apresenta picos de difração bem definidos e intensos, em ângulos abaixo de 20° , o que é um excelente indício da existência de uma estrutura do tipo MOF.

O composto Co-Glut-Iso possui um pico intenso em aproximadamente 16° sendo os demais picos com uma intensidade menor, mesmo presentes e em ângulos baixos, como retratados na FIG. 5.14 (b). A existência desse pico único de grande intensidade pode indicar a presença de um polimorfo que foi preferencialmente orientado durante a análise, ou também pode ser um indicativo da simplificação da estrutura da cela unitária do composto formado.

O sólido Co-Glut-Iso-Carb é o que possui picos de difração em ângulos próximos ao composto de origem, porém com intensidades distintas e presença de picos de difração adicionais, inclusive em ângulos baixos como o pico em $5,2^\circ$, indicando assim a formação de uma estrutura distinta porém possivelmente com uma cela unitária estruturalmente semelhante, indicando a presença de planos de simetria semelhantes ao precursor na nova estrutura formada.

Já o material Co-Glut-Iso-Hid, de forma semelhante ao composto com norfloxacin, apresenta diversos picos em ângulos baixos, o que é um indício da formação de estruturas do tipo MOF, com composição diferente ao precursor.

Os materiais obtidos por meio hidrotermal e por refluxo apresentaram o mesmo perfil de difração, diferenciando-se apenas na cristalinidade, onde os compostos obtidos por refluxo mostraram-se mais cristalinos, sendo reflexo de uma cristalização mais lenta. Dessa forma, os resultados apresentados referem-se aos materiais obtidos pelas duas rotas sintéticas como um só resultado.

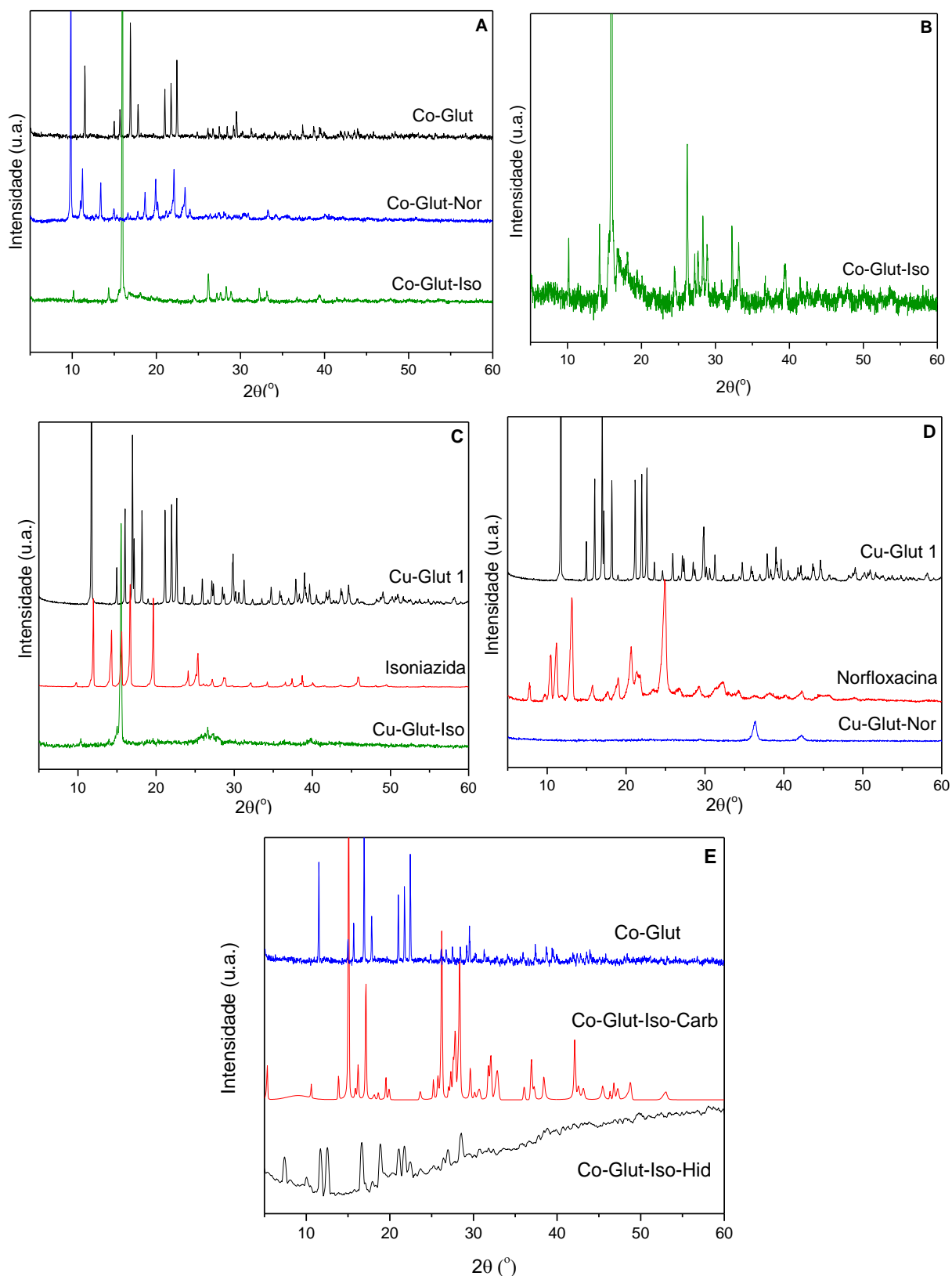


Figura 5.14: Difratoformas de raio X: (a) Co-Glut e antibióticos norfloxacin e isoniazida; (b) Visão aproximada do difratograma do Co-Glut-Iso; (c) Cu-Glut e isoniazida; (d) Cu-Glut e norfloxacin; (e) Co-Glut e derivados de isoniazida.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Os compostos obtidos com o cobre como centro metálico são apresentados nas FIG. 5.14 (c) e (d) onde fica nítida a grande mudança no perfil de difração dos compostos sintetizados após a reação com os antibióticos em relação ao seu precursor, Cu-Glut.

O material nomeado Cu-Glut-Iso apresenta um pico de difração relativamente intenso em aproximadamente 16° , similar ao produto Co-Glut-Iso. Entretanto, no composto com cobre não é possível visualizar os picos de difração bem definidos em menor intensidade como ocorre com o cobalto. Isso sugere que, eventualmente, o Cu-Glut-Iso não manteve a estrutura de uma MOF, o que corrobora com as considerações do tópico 5.2.1 aspectos visuais, ou ainda os cristais formados apresentam muitos defeitos, o que prejudica a difração do raio X.

O produto Cu-Glut-Nor apresenta poucos picos de difração, sendo os únicos visíveis alargados e acima de 30° o que sugere a formação de um composto de baixa cristalinidade e não característico de uma estrutura do tipo MOF.

Partindo de compostos com a mesma topologia inicial, como comprovado anteriormente, com os mesmos antibióticos e condições de síntese obteve-se diferentes materiais. A diferença dos produtos obtidos com o cobalto e o cobre indica uma grande influência do centro metálico na reação pós-síntese. Além da diferente afinidade eletrônica entre o centro metálico e os ligantes, a estrutura eletrônica diferenciada para os dois centros metálicos tende a contribuir para a diferença no produto final.

Dessa forma, com intuito de otimizar o tempo disponível, seguiu-se o estudo apenas com os materiais oriundos da reação pós-síntese com o cobalto como centro metálico.

5.2.3. Microscopia eletrônica de varredura

A partir das micrografias obtidas para os compostos após a reação com os fármacos, FIG. 5.15, é possível perceber nitidamente uma modificação morfológica. Para os compostos Co-Glut-Nor (a) e Co-Glu-Iso (b) observa-se a formação de uma estrutura fibrosa, característico de um material poroso, sem uma forma definida. Já para os compostos Co-Glut-Iso-Carb (c) e Co-Glut-Iso-Hid (d) ambas as estruturas possuem uma forma definida, sendo a primeira com morfologia semelhantes a hastes,

porém menores que o composto de origem. Já a segunda estrutura, apresenta a morfologia tipo flor, com grande diferença em relação ao precursor.

Dessa forma, é possível inferir que todos os compostos sintetizados são diferentes do composto Co-Glut. Porém, o sucesso da síntese só pode ser comprovado com técnicas adicionais.

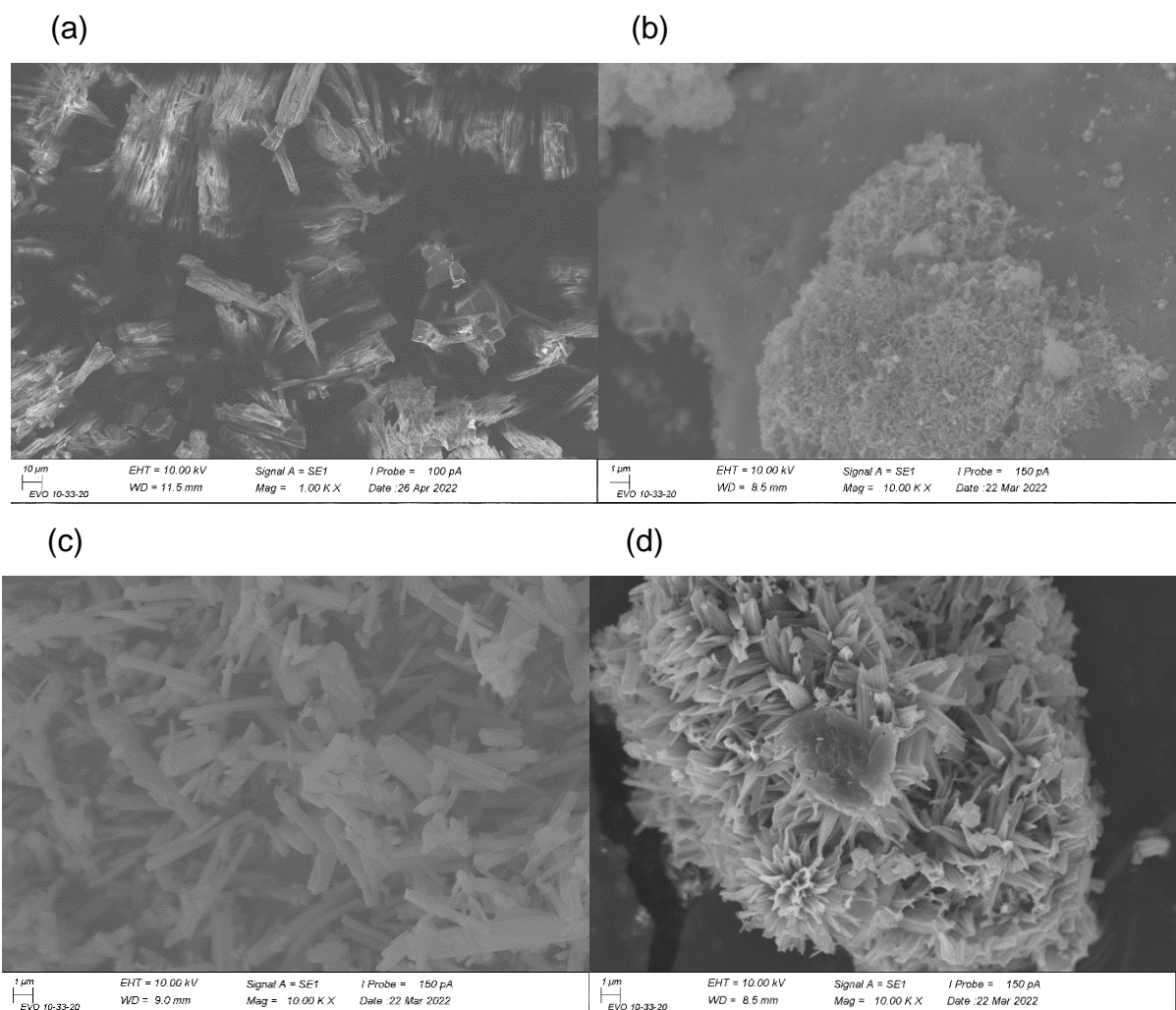


Figura 5.15: Microscopia eletrônica de varredura (a) Co-Glut-Nor; (b) Co-Glut-Iso; (c) Co-Glut-Iso-Carb; (d) Co-Glut-Iso-Hid.

Fonte: Próprio autor, 2021.

5.2.4. Espectroscopia no infravermelho

No espectro da norfloxacin, apresentado na FIG 5.16 (a), observam-se bandas características ao estiramento da carbonila em 1728 e 1614 cm^{-1} como bandas pouco intensa e de intensidade média, respectivamente. Também é possível identificar bandas características ao estiramento das ligações OH, CH e NH na região de 3400

a 2500 cm^{-1} , sendo essas em sua maioria bandas sobrepostas e de baixa resolução [93]. Abaixo de 1500 cm^{-1} a norfloxacinina apresenta diversas bandas características a seus constituintes como as bandas referentes ao estiramento C-C em anel aromático em 1261 e 1242 cm^{-1} , e as bandas em 1181 e 1207 cm^{-1} referentes ao estiramento C-N e C-O respectivamente [93]. As demais bandas podem ser atribuídas a vibração de deformação de grupamentos -CH, -OH, -CH₂, -NH₃ e estiramentos C-C, N-O, e C-O [93]. O leve deslocamento da banda relativa a carboxila e a formação da banda em 3254 cm^{-1} indicam a coordenação do grupamento carboxilato e coordenação do nitrogênio ao centro metálico na estrutura do composto Co-Glut-Nor. Também é possível afirmar a presença norfloxacinina na nova estrutura com a presença das bandas evidentes em 1471 cm^{-1} , 1261 e 1242 cm^{-1} , 1182 cm^{-1} e 922 cm^{-1} , representando respectivamente a deformação -CH₂-, duas bandas de estiramento C-C em anel aromático, banda de estiramento C-O e banda de estiramento C-H referente ao grupo fenil [93].

A FIG. 5.16 (b) apresenta o espectro do composto obtido após a reação com a isoniazida. Mesmo com diversas bandas semelhantes ao precursor, Co-Glut, é possível observar a formação de bandas características do fármaco, como em 3228 e 3084 cm^{-1} referentes aos modos de vibração da ligação NH₂, presença de banda em 1661 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O do grupamento amida, e bandas em 3058 e 2891 cm^{-1} relacionadas ao estiramento C-H [97, 102]. As bandas em 1491 cm^{-1} referente ao estiramento C=C do anel aromático, 685 cm^{-1} devido a torção C-H do anel aromático fora do plano e o deslocamento da banda referente ao anel piridina, em 1411 cm^{-1} na isoniazida, deslocada para 1381 cm^{-1} no composto Co-Glut-Iso, confirmam a presença do ativo na estrutura e também a formação de um novo material híbrido [103].

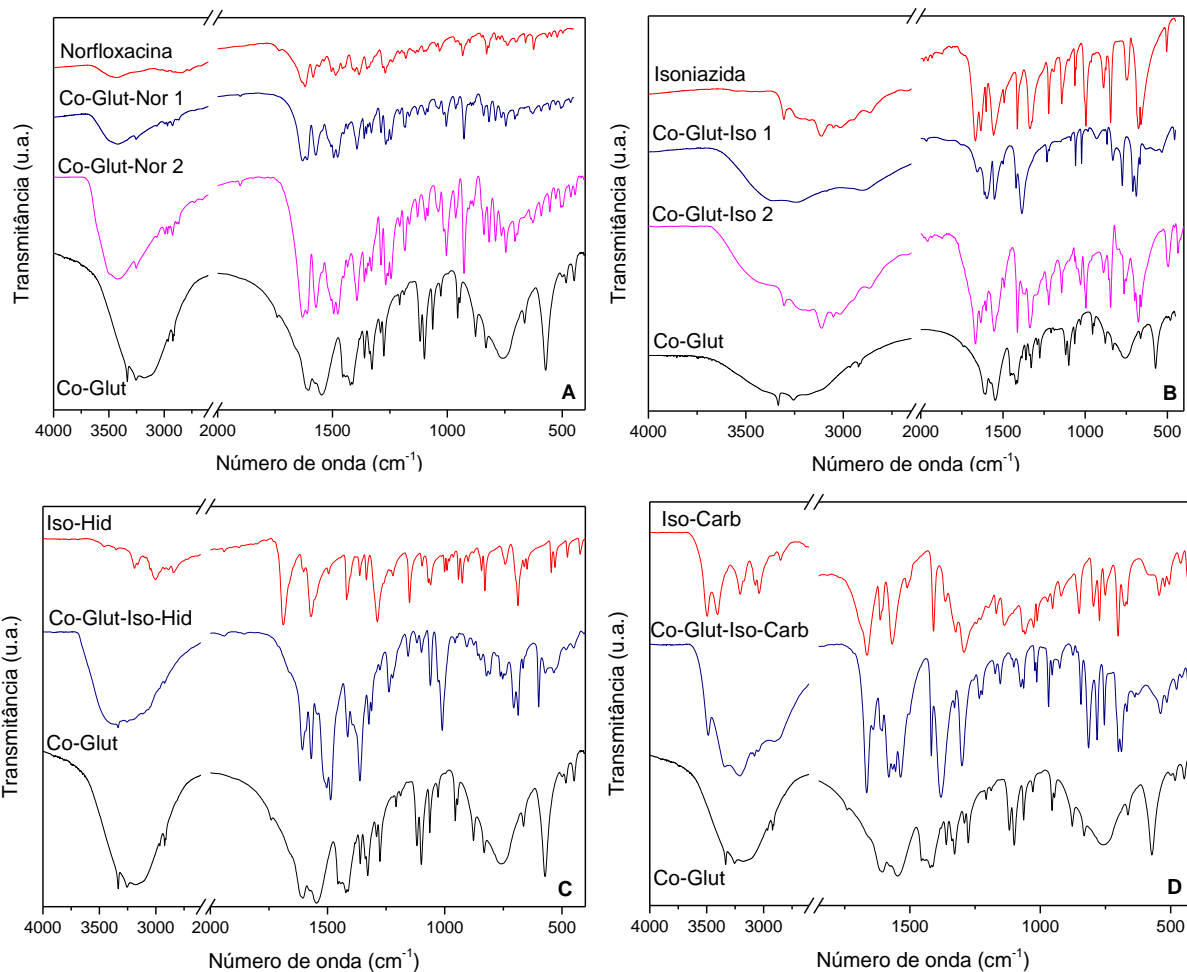


Figura 5.16: Espectros de infravermelho. (a) Co-Glut e norfloxacina; (b) Co-Glut e isoniazida; (c) Co-Glut-Iso-Hid; (d) Co-Glut-Iso-Carb.

Fonte: Próprio autor, 2021.

Pelo espectro do composto Iso-Carb, apresentado na FIG. 5.16 (d), é possível identificar as bandas características ao estiramento dos dois grupamentos amina secundária, e as carbonilas do grupamento amina e ácido carboxílico conjugado em 3499 cm^{-1} , 3402 cm^{-1} , 1666 cm^{-1} e 1570 cm^{-1} respectivamente [132]. Ainda é possível identificar várias bandas na região de 2800 a 3300 cm^{-1} relativas aos estiramentos O-H e C-H. As bandas em 1288 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} e 1612 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos C-N, dobramento no plano da ligação N-H, e estiramento C=N [133]. A intensa banda em 1408 cm^{-1} é relativa ao estiramento C=C no anel piridina [133]. Já o espectro obtido após a reação do fármaco com o composto Co-Glut, é possível observar bandas semelhantes ao fármaco, como a do estiramento de amina secundária em 3499 cm^{-1} e da carbonila do grupamento amida em 1666 cm^{-1} [132]. Além disso, observa-se um pequeno deslocamento das bandas referentes ao

desdobramento C=C e C-N para 1406 cm^{-1} e 1292 cm^{-1} respectivamente, no composto formado [132]. Além disso, é possível observar bandas características ao composto tipo MOF precursor como a banda em 1531 cm^{-1} relativa ao estiramento assimétrico da carbonila do ácido glutâmico.

Para o composto Iso-Hid a FIG. 5.16 (c), mostra os espectros do composto puro e o material obtido após a reação do mesmo com o Co-Glut. Observa-se bandas características no fármaco como estiramento das aminas secundárias em 3464 cm^{-1} e 3358 cm^{-1} , estiramento C=O em 1691 cm^{-1} e C-N em 1291 cm^{-1} [133]. Já o composto formado apresenta bandas referentes ao fármaco em 1567 cm^{-1} e 1419 cm^{-1} , sendo ambas relativas ao estiramento C=C no anel piridina, e a banda em 1610 cm^{-1} relativa ao estiramento C-N um pouco deslocada em relação ao fármaco (1606 cm^{-1}) [132]. Além disso, no material obtido, observa-se bandas referentes a estrutura da MOF, como a banda em 3340 cm^{-1} relativa a coordenação do nitrogênio do ácido glutâmico. O deslocamento da carbonila para 1610 cm^{-1} indica a coordenação do grupamento, assim como a presença da banda em 599 cm^{-1} que indica a coordenação M-O diferente do composto precursor [132].

Todos esses resultados indicam a presença do fármaco no composto formado, porém não comprovam a formação da estrutura conforme desejado.

5.2.5. Análise Térmica

Nas FIG 5.17 (a) e (b) são apresentadas as curvas de perda de massa em razão do aquecimento para os compostos pós-síntese de cobalto com norfloxacina e isoniazida, juntamente com o precursor Co-Glut para efeito de comparação. O primeiro evento, iniciado em 100 °C para o composto com isoniazida e em aproximadamente 50 °C para o composto com norfloxacina, revela uma perda de massa diferenciada, 20% e 10% respectivamente, o que indica a pequena presença de moléculas de água adsorvidas na estrutura formada com a norfloxacina, e uma quantidade maior de água adsorvida no composto com isoniazida. Um segundo evento com uma grande perda de massa, 60% para Co-Glut-Iso e 70% para Co-Glut-Nor é observado em 380 °C e 290 °C , evento relativo a degradação da estrutura.

Além disso, a maior perda de massa dos compostos pós-sintéticos em relação ao composto precursor Co-Glut, em relação ao evento de decomposição da estrutura e queima da matéria orgânica, indica a presença de maior quantidade de matéria

orgânica e conseqüentemente a presença de ambos os fármacos no composto formado [134]. A presença de um evento relativo à perda de massa devido a presença de moléculas de água em temperaturas baixas confirma a mudança na coordenação do centro metálico, uma vez que na estrutura pós-sintética as moléculas de água encontram-se apenas adsorvidas e são liberadas em uma temperatura menor.

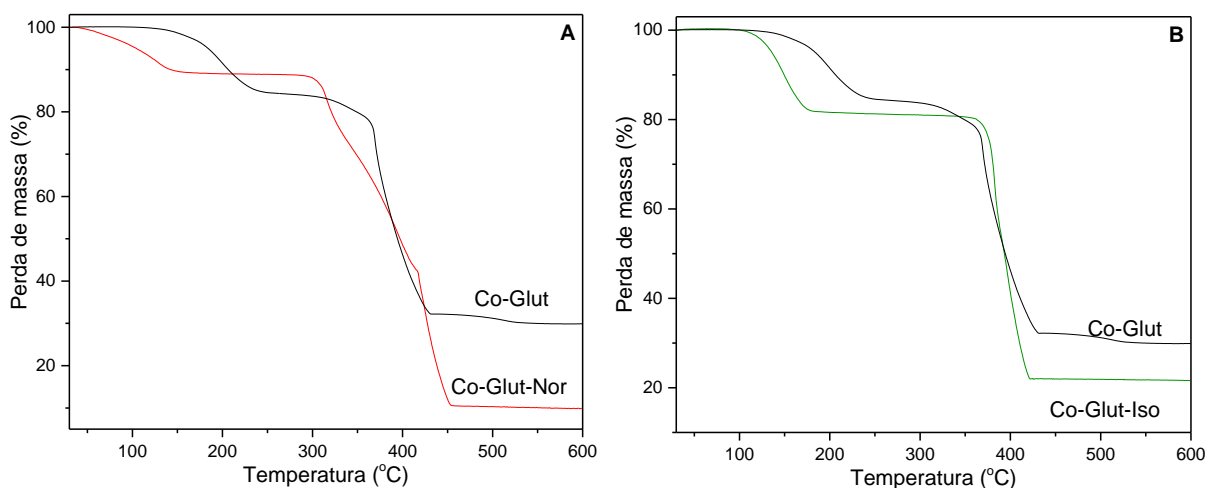


Figura 5.17: Curvas termogravimétricas dos compostos obtidos e respectivos precursores. (a) Co-Glut com norfloxacin; (b) Co-Glut com isoniazida.

Fonte: Próprio autor, 2021

Em comparação com os fármacos puros (Apêndices 3 e 4), para a norfloxacin o composto obtido manteve o perfil de degradação em uma temperatura próxima a 300 °C. Já para a isoniazida o composto obtido melhorou a estabilidade do fármaco consideravelmente, uma vez que puro sua degradação inicia em 200 °C, enquanto que na estrutura sintetizada o mesmo evento é iniciado em aproximadamente 400 °C.

5.2.6. Difratomia de monocristal

De forma a elucidar a estrutura formada com os compostos Co-Glut-Nor e Co-Glut-Iso foi realizada o ensaio de difratometria de monocristal. Os resultados obtidos com a norfloxacin indicam a decomposição do MOF e a formação de um polímero de coordenação cristalino de duas dimensões, com arranjo cristalino monoclinico e grupo de pontos P2/n, que devido as interações intermoleculares forma uma estrutura tridimensional. Porém, ao analisar o composto formado, FIG. 5.18, observa-se que o

cobalto está ligado apenas 4 moléculas de norfloxacina, o que indica a troca de ligantes não apenas da água como almejado, mas também do ácido glutâmico.

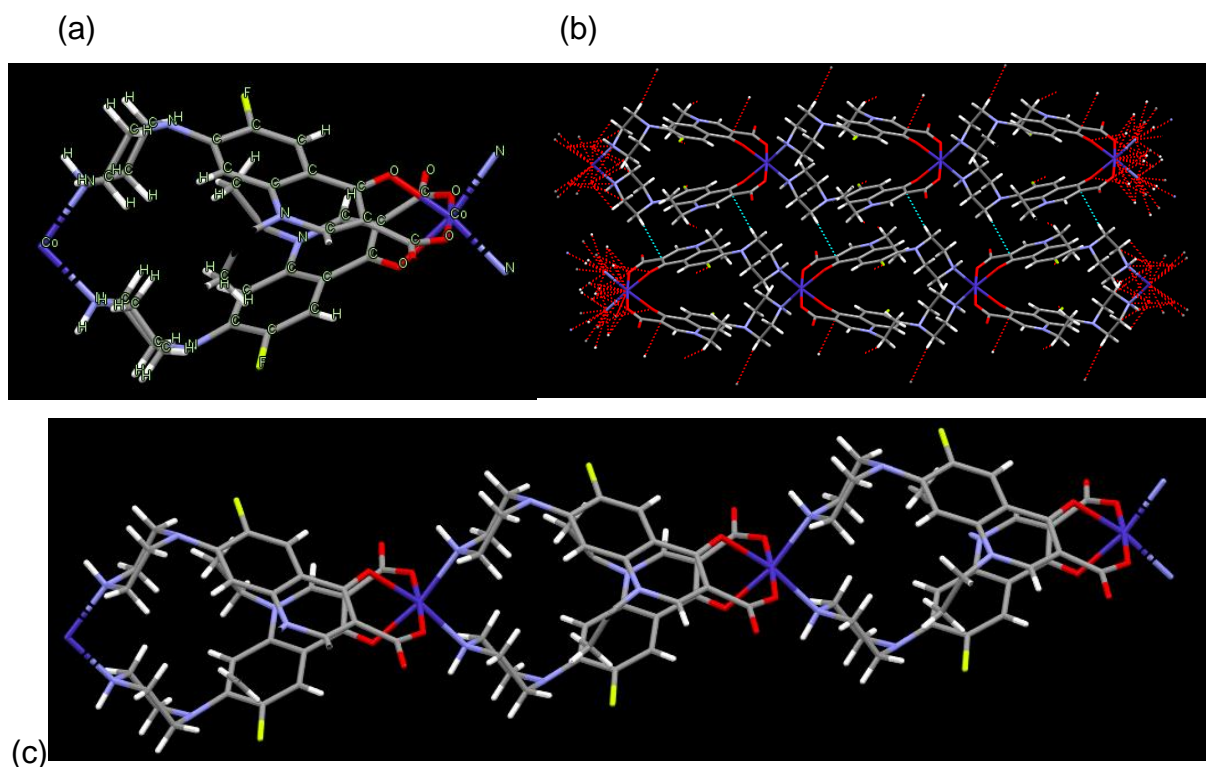


Figura 5.18: Representação da estrutura formada para o composto Co-Glut-Nor. (a) Unidade básica da estrutura; (b) Formação da estrutura 3D a partir da interação entre as cadeias 2D; (c) Apresentação da estrutura 2D formada a partir da coordenação entre centros metálicos.

Fonte: Mercury 2020 versão 3.0

Com a estrutura determinada foi possível obter os dados cristalográficos apresentados na TAB. 5.3 para a nova estrutura a base de norfloxacina. Que evidenciam através dos dados de cela unitária Embora a estrutura formada não foi a esperada, não há registro desse composto na literatura, o que torna a mesma inédita e passível de registro no banco de dados de estruturas cristalinas. Além disso, com a gama de aplicações para polímeros de coordenação as possibilidades envolvendo a nova estrutura formada são inúmeras, abrindo a possibilidade de formação de estruturas semelhantes, porém com constituintes diversos.

Tabela 5.3: Dados cristalográficos da nova estrutura sintetizada.

Composto	Co-Nor
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₇ Co _{0.5} FN ₃ O ₃
<i>D</i>_{calc.}/ g.cm⁻³	1,364
<i>μ</i> (mm⁻¹)	0,569
Peso molecular	347,79
<i>T</i> (K)	293(2)
Arranjo cristalino	monoclínico
Grupo de pontos	<i>P2/n</i>
<i>a</i> (Å)	10,7863(12)
<i>b</i> (Å)	11,4947(9)
<i>c</i> (Å)	13,7355(15)
<i>α</i> (°)	90
<i>β</i> (°)	96,207(10)
<i>γ</i> (°)	90
<i>V</i> (Å³)	1693,0(3)
<i>Z</i>	4
<i>Z'</i>	1

Com o composto obtido com a isoniazida o resultado foi o oposto. Além da completa substituição do ácido glutâmico, o fármaco ao entrar em contato com o meio aquoso forma o ácido iso-nicotínico e esse é coordenado ao cobalto para formar a nova estrutura. Diferentemente, da estrutura anterior, forma-se um complexo onde o cobalto (II) está coordenado a duas moléculas de ácido nicotínico e duas moléculas de água, estrutura essa retratada anteriormente no trabalho de Yan (2004), embora com diferença na rota de síntese do mesmo [135].

O mesmo resultado foi obtido com o cobre com a MOF de cobre e a isoniazida, o que explica os difratogramas semelhantes para os compostos com os diferentes centros metálicos.

Os compostos obtidos com os derivados de isoniazida ainda não tiveram sua estrutura determinada em função da dificuldade de obtenção de monocristais de qualidade para o teste e dificuldade de acesso a outras técnicas como o RMN para correta determinação da estrutura.

5.2.7. Estudo de atividade antimicrobiana

O método utilizado de disco-difusão é uma técnica bem difundida devido a simplicidade e a gama de patógenos passíveis de estudo, com regulamentação pela Anvisa e Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais através das normas M2-A8 e M100-S15 [136, 137].

Conforme a proposta do trabalho foram realizados ensaios microbiológicos para avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados frente ao fármaco Canamicina utilizado como controle. Como os compostos sintetizados não são solúveis em água, foram feitos discos do material utilizando 20 mg do composto para obter um disco de 8 mm de diâmetro.

A partir dos resultados obtidos na TAB. 5.4, é possível observar que para a bactéria gram negativa, *Escherichia coli*, foram testados apenas as MOFs obtidas pela reação com o ácido glutâmico e os carbonatos metálicos, isso em virtude da quantidade de amostra sintetizada para os demais materiais. Entretanto, com os valores obtidos fica claro que os compostos tipo MOF tem uma atividade maior em comparação ao carbonato puro. Já em relação ao ácido glutâmico isolado, apenas a MOF de cobalto apresentou uma atividade antimicrobiana maior, o mesmo pode ser observado em relação ao controle.

Todavia, embora com o Cu-Glut obteve-se um resultado inferior ao controle, a presença do halo de inibição indica sim uma pequena capacidade antimicrobiana. Já o Zn-Glut apresentou um diâmetro muito pequeno, o que confirma o exposto por Noorian et al. (2020), que a MOF de zinco apresenta baixa atividade antimicrobiana [62].

Em comparação aos resultados obtidos por Mehmet et al. (2020), utilizando discos com a mesma quantidade de material para avaliação frente a *E. Coli*, de 22 mm para o ácido glutâmico, 42 mm para o Co-Glut e 23 mm para o Cu-Glut os valores inferiores obtidos no presente trabalho parecem incoerentes, embora comprovem o aumento da inibição ao formar a MOF [90]. Porém, Isamil et al. (2016), explicam que o tamanho da zona de inibição depende muito do meio de cultura, da taxa de difusão dos compostos, das condições de incubação e da concentração do agente antimicrobiano, explicando assim a discrepância encontrada [89].

Segundo Shoueir et al. (2020) e Pettinari et al. (2021) a diferença entre os compostos puros e as MOF está no mecanismo de ação desses compostos [4, 71]. Enquanto nos carbonatos a ação antimicrobiana está direcionada ao contato com os íons metálicos que ao interagir com a parede celular com carga negativa geram compostos reativos que provocam a lise celular [138].

Já as estruturas das MOF de acordo com Pettinari et al. (2021) podem atuar de duas maneiras diferentes, a primeira, e mais comum, é o mecanismo de contato com a superfície das estruturas, que possuem sítios ativos do metal e a partir da ligação com a membrana lipídica forma óxidos metálicos que irão oxidar componentes como proteínas e ácidos graxos da membrana dos microorganismos, sem destruir a estrutura da MOF [4]. A segunda maneira é pelo compartilhamento da carga, como reportado por Isamil e colaboradores, onde o centro metálico compartilha com os ligantes os elétrons p , ocorrendo sua delocalização e aumentando como consequência a lipofilicidade do composto, o que favorece sua penetração pela membrana celular e aumenta a capacidade de inibição ou destruição da célula [89].

Tabela 5.4: Halos de inibição obtidos nos ensaios microbiológicos.

Materiais	Diâmetro da zona de inibição (mm)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>
Canamicina (controle)	6,3	6,2
Ácido glutâmico	6,8	6,5
ZnCO₃	8,9	0
ZnGlut	12,6	1,7
CuCO₃	13,5	3,6
CuGlut	22,4	5,7
CoCO₃	6,2	5,4
Co-Glut	11,5	19,9
Co-Glut-Nor	27,1	
Norfloxacina	30,6	
Co-Glut-Iso	9,7	
Isoniazida	24,3	
Co-Glut-Iso-Carb	4,9	
Iso-Carb	0	
Co-Glut-Iso-Hid	16	
Iso-Hid	7	

Já para a bactéria gram positiva, *Pseudomonas aeruginosa*, a gama de informações é muito maior pois os compostos obtidos após a reação das MOFs com os fármacos também foram testados.

Assim como para o ensaio anterior fica nítido que a atividade das MOFs é maior para todos os centros metálicos em relação ao respectivo carbonato. Todavia, nesse caso todas as estruturas mostraram uma atividade mais intensa que o ácido glutâmico e mesmo que o controle, sendo a maior capacidade para o Cu-Glut, seguido pelo Zn-Glut e posteriormente o Co-Glut.

A explicação para essa diferença consiste possivelmente na diferença da estrutura da célula bacteriana em si, assim como reportado por Zhang e colaboradores (2014) [139]. A maior capacidade de inibição leva a crer que a interação entre a parede celular, ligantes e centro metálico é mais efetiva levando a uma maior permeabilidade dos compostos formados para células gram-positivas do que gram-negativas, o que favorece a inativação e/ou destruição celular e resulta no aumento dos halos.

Já para os compostos obtidos na segunda síntese, excetuando o Co-Glut-Iso-Carb, todos apresentaram uma inibição maior que o precursor Co-Glut, o que era esperado devido a presença do fármaco na estrutura. No caso da isoniazida e da norfloxacin, mesmo com um halo de inibição menor para o complexo e para a MOF o resultado mostra um grande potencial dos compostos obtidos ao comparar com o controle, sendo que ambos possuem um halo consideravelmente maior.

Os bons resultados para os compostos de cobalto com norfloxacin, isoniazida e os dois derivados estão atrelados ao fato de além dos mecanismos de ação das estruturas do tipo MOF já comentadas, ainda é possível a liberação do fármaco, seja por destruição da estrutura ou liberação dos poros, o que garante outro meio de ação.

O destaque para a MOF com norfloxacin retrata a grande possibilidade do sólido inédito uma vez que a atividade além de muito superior ao controle é comparável ao fármaco puro. Ao considerar a quantidade inferior do fármaco na estrutura em relação ao disco puro, o mesmo mostra-se ainda mais interessante visto que as possibilidades de ação variam e dessa forma pode ser uma alternativa ao problema de resistência bacteriana como defendido por Pettinari et al. (2021) [4].

5.2.8. Ensaio de citotoxicidade

O ensaio de citotoxicidade utilizando a *Artemia salina* como organismo teste vem sendo utilizado como um estudo preliminar devido a simplicidade, economia e rapidez do ensaio frente a outros testes. Além disso, as artemias são organismos capazes de se adaptar a condições extremas além de capazes de utilizar diferente fontes de nutrientes e seus cistos apresentarem viabilidade mesmo após anos armazenados em refrigeração.

Dessa forma, conforme defendido por Raju e colaboradores (2020), esse ensaio tornou-se uma tendência para avaliação da citotoxicidade de nanomateriais orgânicos e inorgânicos [138].

Os dados ilustrados na TAB 5.5 mostram o valor da LD₅₀ para cada composto testado. É possível verificar que os mesmos apresentam uma tendência entre 30 e 50 µg.mL⁻¹, o que segundo Rajabi e colaboradores (2015) em seus estudos com nanopartículas, pode ser considerado como uma toxicidade elevada [140]. Entretanto, o complexo Co-Glut-Iso apresenta um valor bem superior aos demais materiais testados, podendo esse ser caracterizado como não tóxico, assim como a análise de Raju et al. (2020) e Raju et al. (2020) que obtiveram valores de LD₅₀ próximos a 138 µg.mL⁻¹ para MOF de níquel e zinco respectivamente [138, 141].

Tabela 5.5: Valor de LD₅₀ calculado a partir dos ensaios com *Artemia salina*.

Material	LD₅₀ (µg.mL⁻¹)
Cu-Glut	36,57 ± 7,59
Zn-Glut	43,83 ± 12,31
Co-Glut	56,48 ± 8,88
Co-Glut-Nor	28,84 ± 2,50
Co-Glut-Iso	176,07 ± 60,59
Co-Glut-Iso-Carb	47,91 ± 1,66
Co-Glut-Iso-Hid	49,38 ± 12,00

Porém, embora os valores obtidos no presente estudo mostrem um resultado inferior aos dados da literatura para outras estruturas do tipo MOF, um dos fatores que pode contribuir para o aumento da toxicidade é a solubilidade dos compostos testados, conforme retratado por Dos Santos e colaboradores (2017) [142]. Como todos os materiais não são solúveis em água a utilização do DMSO apenas irá produzir uma dispersão homogênea das partículas, o que influencia diretamente nos testes. Isso pois, como explicado por Dos Santos e colaboradores (2017), as artemias

dependem de seu sistema respiratório cutâneo para sobreviver, de forma que a presença de partículas no meio pode acarretar a agregação das mesmas no corpo das artemias e dificultar a movimentação e o processo de respiração através dos poros [142].

Assim, como o objetivo desses materiais é a utilização em concentrações reduzidas, embora os resultados mostrem um potencial tóxico, em pequenas quantidades os materiais tendem a apresentar-se com baixa citotoxicidade, além das promissoras capacidades antimicrobianas retratadas anteriormente.

6. CONCLUSÃO

O sucesso da síntese das MOFs de cobre, cobalto e zinco com o ácido glutâmico por uma rota mais simples, barata e ambientalmente amigável mostra que as possibilidades de construção de diferentes estruturas pode seguir uma rota menos nociva, obtendo como resultados semelhantes as rotas anteriormente propostas além de abrir as possibilidades para a utilização de outros ligantes semelhantes como aminoácidos sintéticos e outras moléculas endógenas como polipeptídeos.

Pelos resultados obtidos através das reações com os fármacos fica evidente que existe a necessidade de buscar formas alternativas para substituir a molécula de água coordenada ao centro metálico sem substituir o ácido glutâmico, tendo em vista que tanto para a norfloxacin quanto para a isoniazida o material formado não possui nenhum resquício do aminoácido da estrutura original.

Entretanto, a estrutura inédita obtida com a norfloxacin apresenta um potencial a ser explorado uma vez que sua estrutura porosa permite a adsorção de outros compostos, além da elevada capacidade antimicrobiana apresentada no estudo e grande potencial de aplicação biomédica por atuar com um mecanismo diferenciado na liberação do fármaco e possivelmente contornando a resistência bacteriana. Vale ressaltar que além da utilização farmacológica as possibilidades de aplicação desse material também são passíveis de estudo uma vez que as estruturas das MOFs vem ganhando destaque em áreas como catálise e síntese de sensores biológicos.

Quanto aos materiais obtidos com as estruturas derivadas da isoniazida o estudo das mesmas precisa ser mais aprofundado, porém os resultados apresentados mostram que ambas são promissoras tanto na obtenção de novas estruturas metal-orgânicas quanto na utilização das mesmas como liberadores lentos com potencial antimicrobiano.

Os resultados encontrados podem também contribuir na área de ensino de química de coordenação uma vez que a sínteses são fáceis e de amplo acesso, além de explorar minuciosamente as diferenças entre os compostos formados e a necessidade de diferentes concentrações dos precursores nas sínteses

7. TRABALHOS FUTUROS

Com o sucesso na obtenção das MOFs de cobre, zinco e cobalto pretende-se ainda seguir na linha de obtenção de estruturas a partir de metais bivalentes e sintetizar estruturas do tipo MOF com metais como ferro, níquel e manganês, além de avaliar as diferenças nas sínteses dos mesmos em relação aos compostos já obtidos.

De forma a conhecer as possibilidades dos compostos formados com as estruturas derivadas da isoniazida, é necessário a determinação da estrutura dos materiais obtidos, possivelmente utilizando a técnica de RMN uma vez que a obtenção de monocristais de qualidade não vem trazendo resultados positivos.

Além disso, as possibilidades de aplicação da nova estrutura com a norfloxacinina devem ser exploradas, o que necessita a determinação da porosidade da estrutura formada através da técnica de adsorção de nitrogênio BET, e explorando essa característica para outras reações. Aliado a isso explorar aplicações alternativas ao avaliar por exemplo a interação dos materiais obtidos com a luz polarizada e possibilidade de utilização como dispositivos ópticos.

Também é necessário avaliar o potencial citotóxico dos materiais sintetizados frente ao organismo humano utilizando para isso ensaios como o MTT ou semelhantes para garantir a segurança dos mesmos e ainda verificar possíveis efeitos.

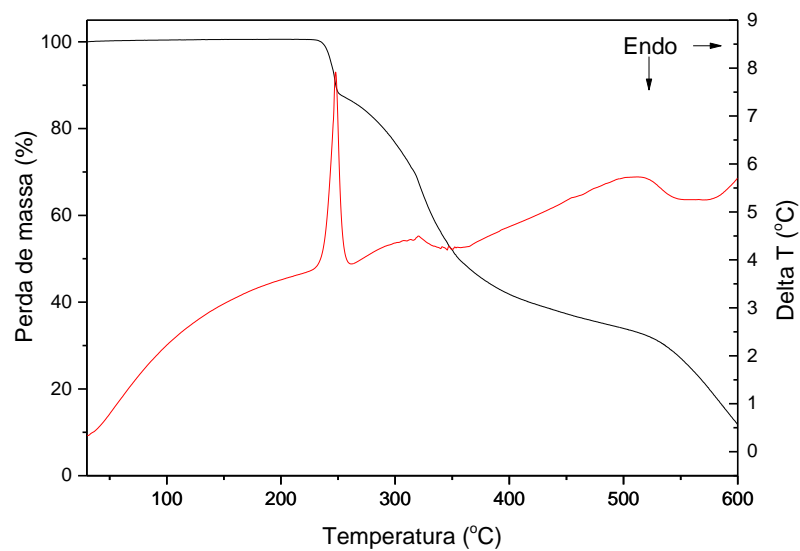
Determinar a concentração mínima inibitória (MIC) de forma a avaliar quantitativamente o potencial antimicrobiano dos materiais obtidos, além de testes de inibição com fungos e outros agentes bacterianos.

A degradação dos materiais, principalmente aqueles com fármacos, deve ser avaliada de forma a entender o mecanismo de ação dessa estrutura no corpo humano, além de avaliar possíveis estruturas secundárias que podem ser formadas pela degradação da estrutura.

APÊNDICES

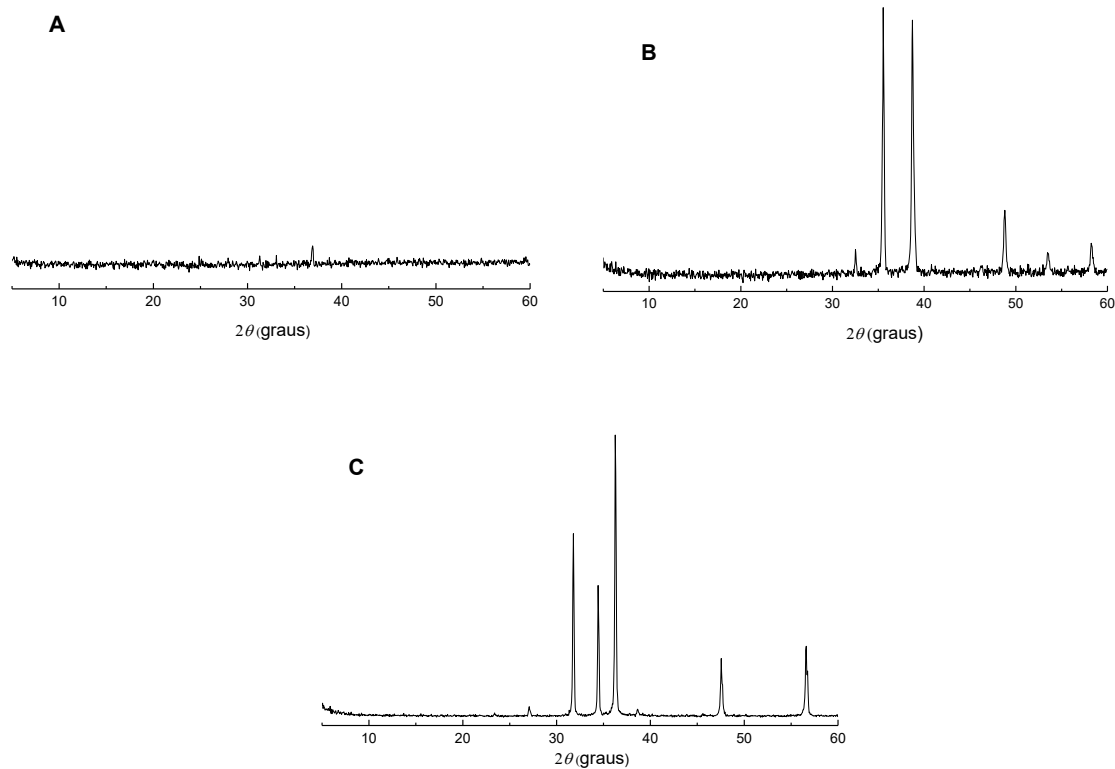
Apêndice 1

Análise térmica para o ácido glutâmico.



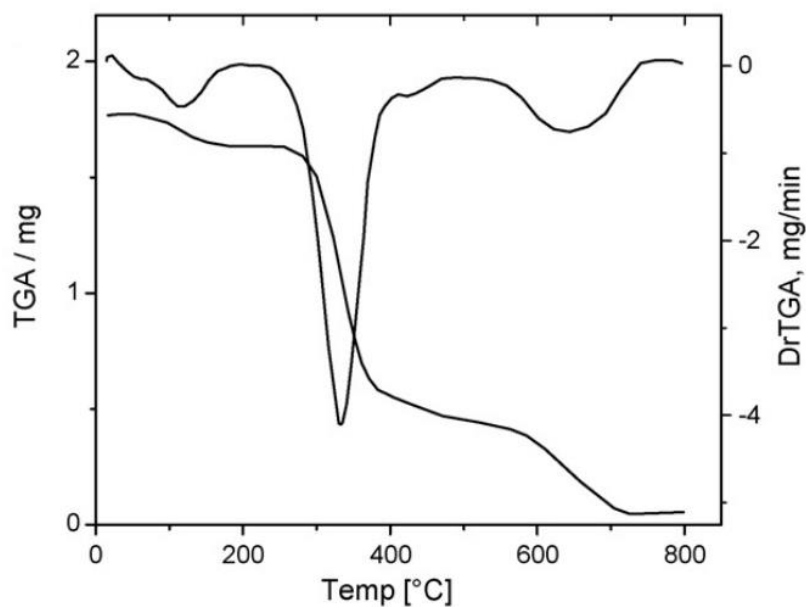
Apêndice 2

Difratogramas dos produtos da calcinação a 600 °C do Co-Glut (A); Cu-Glut (B) e Zn-Glut (C).



Apêndice 3

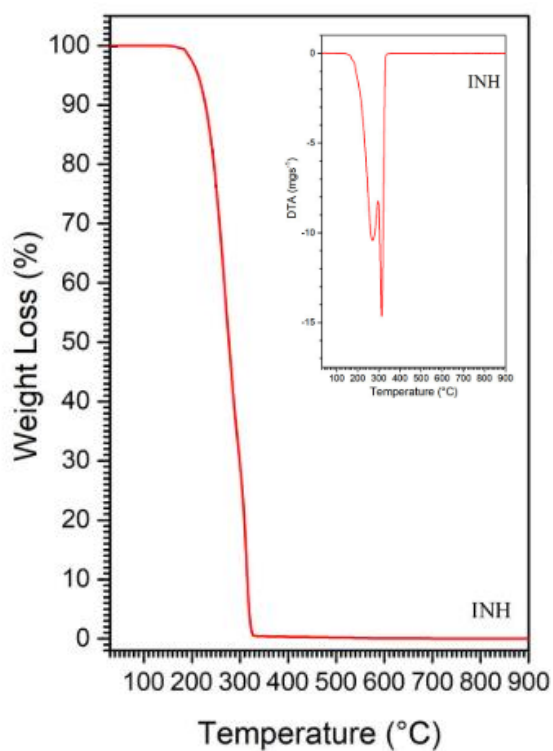
Análise térmica para o fármaco norfloxacina.



Fonte: Adaptado de Refat, 2007 [93].

Apêndice 4

Análise térmica para o fármaco isoniazida.

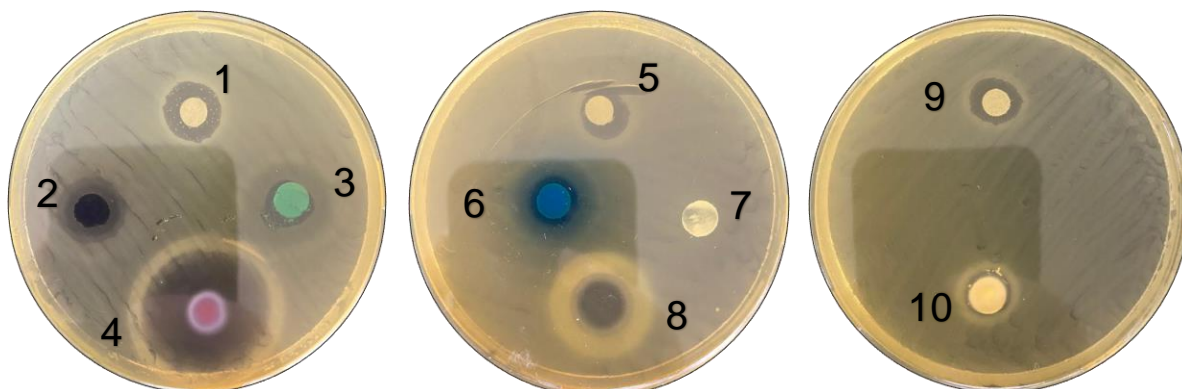


Fonte: Adaptado de Souza et al., 2021 [103].

ANEXOS

Anexo 1

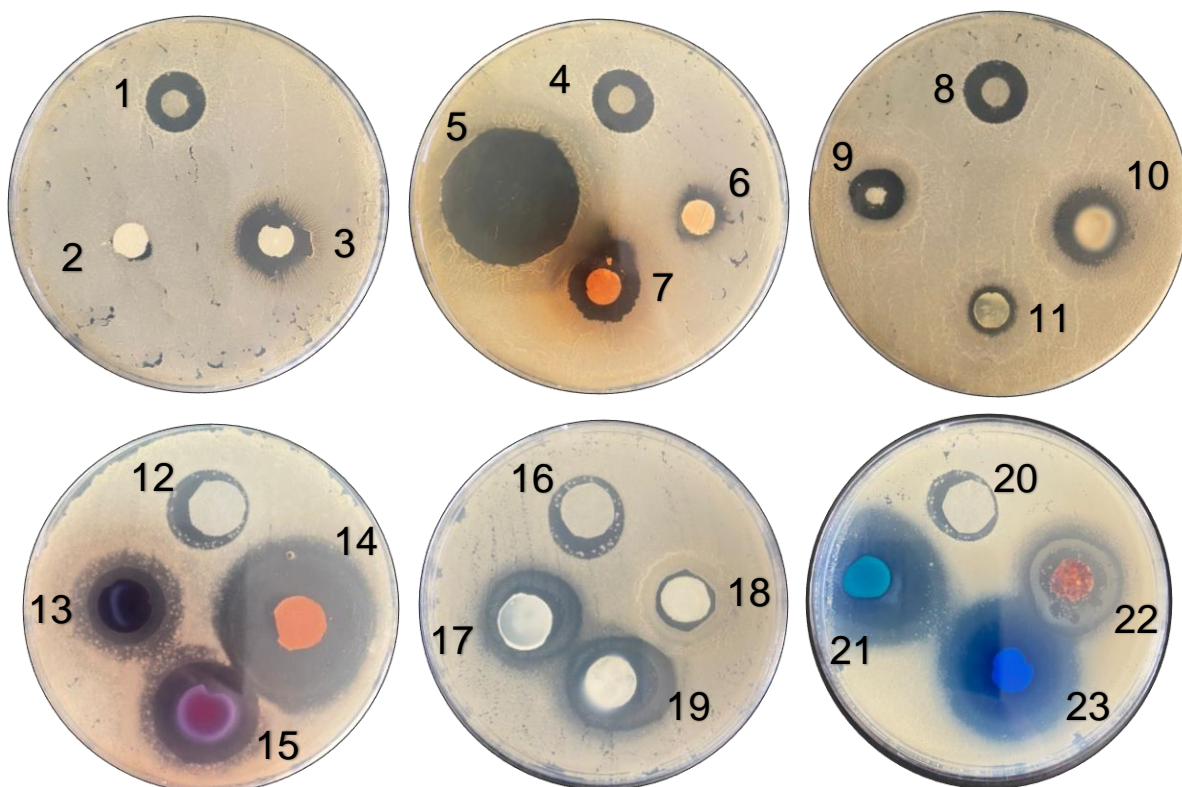
Fotografias dos resultados obtidos para a análise de atividade antimicrobiana para o microrganismo *E. coli*.



1 - Canamicina; 2 - CoCO_3 ; 3 - $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$; 4 - Co-Glut; 5 - Canamicina; 6 - Cu-Glut; 7 - $2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 8 - Ácido glutâmico; 9 - Canamicina; 10 - Zn-Glut.

Anexo 2

Fotografias dos resultados obtidos para a análise de atividade antimicrobiana para o microrganismo *P. aeruginosa*.



1- Canamicina; 2 - Iso-Carb; 3 - Iso-Hid; 4 - Canamicina; 5 - Isoniazida; 6 - Co-Glut-Iso-Carb; 7 - Co-Glut-Iso; 8 - Canamicina; 9 - Ácido glutâmico; 10 - Zn-Glut; 11 -

$2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 12 - Canamicina; 13 - CoCO_3 ; 14 - Co-Glut-Nor; 15 - Co-Glut; 16 - Canamicina; 17 - $2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 18 - Ácido glutâmico; 19 - Zn-Glut; 20 - Canamicina; 21 - $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$; 22 - Co-Glut-Iso-Hid; 23 - Cu-Glut.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] WERMUTH, C. G.; GANELLIN, C. R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L. A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). **Pure and Applied Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1129–1143, 1998.
- [2] NICOLA, N. New tricks for old drugs. **Nature**, v 534, p. 314–316, 2016.
- [3] NOEL, F. Reposicionamento de fármacos. **Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental**. 2020.
- [4] PETTINARI, C.; PETTINARI, R.; DI NICOLA, C.; et al. Antimicrobial MOFs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 446, p. 214121, 2021.
- [5] GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.
- [6] SILVEIRA, G. P.; NOME, F.; GESSER, J. C.; SÁ, M. M.; TRENZI, H. Recent achievements to combat bacterial resistance. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844–855, 2006.
- [7] ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 34, n. 1, p. 111–118, 2011.
- [8] ALQADAMI, A. A.; NAUSHAD, M.; ALOTHMAN, Z. A.; AHAMAD, T. Adsorptive performance of MOF nanocomposite for methylene blue and malachite green dyes: Kinetics, isotherm and mechanism. **Journal of Environmental Management**, v. 223, p. 29–36, 2018.
- [9] CANIVET, J.; AGUADO, S.; BERGERET, G.; FARRUSSENG, D. Amino acid functionalized metal-organic frameworks by a soft coupling-deprotection sequence. **Chemical Communications**, v. 47, n. 42, p. 11650–11652, 2011.
- [10] FISCHER, M.; GOMES, J. R. B.; JORGE, M. Computational approaches to study adsorption in MOFs with unsaturated metal sites. **Molecular Simulation**, v. 40, n 7-9, p. 537-556, 2014.

- [11] HAMEDI, A.; ZARANDI, M. B.; NATEGHI, M. R. Highly efficient removal of dye pollutants by MIL-101(Fe) metal-organic framework loaded magnetic particles mediated by Poly L-Dopa. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 7, n. 1, p. 102882, 2019.
- [12] MUELLER, U.; SCHUBERT, M.; TEICH, F.; et al. Metal-organic frameworks - Prospective industrial applications. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 626–636, 2006.
- [13] BURNEO SAAVEDRA, I. P. Metal-Organic Frameworks made of amino acids and adenine: chirality and hydrochromism [Tese]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, curso de Química; 2017.
- [14] WU, Y.; LUO, Y.; ZHOU, B.; et al. Porous metal-organic framework (MOF) Carrier for incorporation of volatile antimicrobial essential oil. **Food Control**, v. 98, p. 174–178, 2019.
- [15] LÁZARO, I. A.; FORGAN, R. S. Application of zirconium MOFs in drug delivery and biomedicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 380, p. 230–259, 2019.
- [16] LIANG, K.; RICCO, R.; DOHERTY, C. M.; STYLES, M. J.; FALCARO, P. Amino acids as biomimetic crystallization agents for the synthesis of ZIF-8 particles. **CrystEngComm**, v. 18, n. 23, p. 4264–4267, 2016
- [17] DHAKSHINAMOORTHY, A.; GARCIA, H. Catalysis by metal nanoparticles embedded on metal–organic frameworks. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 15, p. 5262–5284, 2012.
- [18] WU, W.; LIU, W.; QIU, S.; et al. Application of a water stable zinc(II) glutamate metal organic framework for photocatalytic degradation of organic dyes. **Bull. Chem. Soc. Ethiop.**, v. 33, n. 1, p. 43–50, 2019.
- [19] HE, Y.; TAN, Y.; ZHANG, J. Functional metal – organic frameworks constructed from triphenylamine-based polycarboxylate ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 420, p. 213354, 2020.

- [20] KITAGAWA, S.; MATSUDA, R. Chemistry of coordination space of porous coordination polymers. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 21–24, p. 2490–2509, 2007.
- [21] LASHKARI, E.; WANG, H.; LIU, L.; LI, J.; YAM, K. Innovative application of metal-organic frameworks for encapsulation and controlled release of allyl isothiocyanate. **Food Chemistry**, v. 221, p. 926–935, 2017.
- [22] SILVA, V. V. Sistemas carreadores de liberação a base de redes metalorgânicas (metal organic frameworks - MOFs) para aplicações biomédicas. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 9, n.2, p. 1–16, 2019.
- [23] RAFTI, M.; TUNINETTI, J. S.; SERRANO, M. P.; et al. Shelter for biologically relevant molecules: Photoprotection and enhanced thermal stability of folic acid loaded in a ZIF-8 MOF porous host. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 59, n. 51, p. 22155–22162, 2020.
- [24] MARSHALL, R. J.; HOBDAV, C. L.; MURPHIE, C. F.; et al. Amino acids as highly efficient modulators for single crystals of zirconium and hafnium metal-organic frameworks. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 4, n. 18, p. 6955–6963, 2016.
- [25] FROMM, K. M. Coordination polymer networks with s-block metal ions. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 8–9, p. 856–885, 2008.
- [26] B. MANDAL, J.S. CHUNG, S.G. KANG. Exploring the geometric, magnetic and electronic properties of Hofmann MOFs for drug delivery. **Phys. Chem. Chem. Phys**, v.19, n. 122, p.31316-31324, 2017.
- [27] CUI, J.; DU, X.; LI, C. Two new 3D Cd(II) MOFs based on a C-centered triangular flexible carboxylate and two pyridine auxiliary ligands. **Inorganic and Nano-Metal Chemistry**, v. 48, n. 1, p. 44–48, 2018.
- [28] XIE, Y.; YU, Z.; HUANG, X.; et al. Rational design of MOFs constructed from modified aromatic amino acids. **Chemistry - A European Journal**, v. 13, n. 33, p. 9399–9405, 2007.

- [29] FERREIRA, G. F. A química das redes metal-orgânicas e seu potencial em questões ambientais [monografia]. São João del-Rei: Universidade Federal de São João del-Rei, curso de Bacharel em Química; 2018.
- [30] BRANDÃO, P.; GUIEU, S. Bioactive vitamin–metal compounds: other potential applications of vitamins. IN: PATEL, V. B. **Molecular Nutrition**: Elsevier Inc., 2020, cap. 2, p. 33-49
- [31] RAMOS, A. L. D.; TANASE, S.; ROTHENBERG, G. Redes metalorgânicas e suas aplicações em catálise. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 123–133, 2014.
- [32] WANG, S.; WANG, Q.; FENG, X.; WANG, B.; YANG, L. Explosives in the Cage: Metal–Organic Frameworks for High-Energy Materials Sensing and Desensitization. **Advanced Materials**, v. 29, n. 36, p. 1–17, 2017.
- [33] ZHOU, S. F.; HAO, B. B.; LIN, T.; et al. A dual-functional MOF for high proton conduction and sensitive detection of ascorbic acid. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 41, p. 14490–14496, 2020.
- [34] FRAHM, D.; HOFFMANN, F.; FRÖBA, M. Two metal-organic frameworks with a tetratopic linker: Solvent-dependent polymorphism and postsynthetic bromination. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 4, p. 1719–1725, 2014
- [35] JIANG, K.; ZHANG, L.; HU, Q.; et al. A Biocompatible Ti-based metal-organic framework for pH responsive drug delivery. **Materials Letters**, v. 225, p. 142–144, 2018.
- [36] LIU, J.; CHEN, L.; CUI, H.; et al. Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 16, p. 6011–6061, 2014.
- [37] MILLWARD, A. R.; YAGHI, O. M. Metal-organic frameworks with exceptionally high capacity for storage of carbon dioxide at room temperature. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 51, p. 17998–17999, 2005.
- [38] ALHUMAIMESS, M. S. Metal-Organic Frameworks and their catalytic applications. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 24, n. 6, p. 461-473, 2020.

- [39] DU, W.; ZHU, Z.; BAI, Y. L.; et al. An anionic: Sod -type terbium-MOF with extra-large cavities for effective anthocyanin extraction and methyl viologen detection. **Chemical Communications**, v. 54, n. 47, p. 5972–5975, 2018.
- [40] FREM, R. C. G.; ARROYOS, G.; JADER, B.; et al. MOFs (metal-organic frameworks): uma fascinante classe de materiais inorgânicos porosos. **Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1178–1191, 2018.
- [41] ZHU, X.; LI, B.; YANG, J.; et al. Effective adsorption and enhanced removal of organophosphorus pesticides from aqueous solution by Zr-Based MOFs of UiO-67. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 7, n. 1, p. 223–231, 2015.
- [42] LUO, F.; CHE, Y. X.; ZHENG, J. M. Employing Cd-O-C rod-shaped secondary building units to construct 2D metal-organic frameworks (MOFs): Hydrothermal synthesis, structures, and luminescent properties. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 61, n. 13, p. 2097–2104, 2008.
- [43] LI, T. T.; LIU, Y. M.; WANG, T.; et al. Regulation of the surface area and surface charge property of MOFs by multivariate strategy: Synthesis, characterization, selective dye adsorption and separation. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 272, p. 101–108, 2018.
- [44] LI, H.; LV, N.; LI, X.; et al. Composite CD-MOF nanocrystals-containing microspheres for sustained drug delivery. **Nanoscale**, v. 9, n. 22, p. 7454–7463, 2017.
- [45] MCKINSTRY, C.; CATHCART, R. J.; CUSSEN, E. J.; et al. Scalable continuous solvothermal synthesis of metal organic framework (MOF-5) crystals. **Chemical Engineering Journal**, v. 285, p. 718–725, 2016.
- [46] WANG, Q.; WU, D.; LIU, C. Electrostatic assembly of graphene oxide with Zinc-Glutamate metal-organic framework crystalline to synthesis nanoporous carbon with enhanced capacitive performance. **Electrochimica Acta**, v. 270, p. 183–191, 2018.
- [47] PU, C.; ZHAO, H.; HONG, Y.; et al. Elution-free ultra-sensitive enrichment for glycopeptides analyses: Using a degradable, post-modified Ce-metal–organic framework. **Analytica Chimica Acta**, v. 1045, p. 123–131, 2019.

- [48] COHEN, S. M. Postsynthetic methods for the functionalization of metal-organic frameworks. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 2, p. 970–1000, 2012.
- [49] MOUSSA, Z.; HMADEH, M.; ABIAD, M. G.; DIB, O. H.; PATRA, D. Encapsulation of curcumin in cyclodextrin-metal organic frameworks: Dissociation of loaded CD-MOFs enhances stability of curcumin. **Food Chemistry**, v. 212, n. 2016, p. 485–494, 2016.
- [50] ZHAO, Y. W.; WANG, Y.; ZHANG, X. M. Homochiral MOF as Circular Dichroism Sensor for Enantioselective Recognition on Nature and Chirality of Unmodified Amino Acids. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 9, n. 24, p. 20991–20999, 2017.
- [51] JIAO, Z. H.; JIANG, X. L.; HOU, S. L.; et al. Highly Sensitive and Selective Luminescence Sensor Based on Two-Fold Interpenetrated MOFs for Detecting Glutamate in Serum. **Inorganic Chemistry**, v. 59, n. 4, p. 2171–2177, 2020.
- [52] PASETA, L.; SIMÓN-GAUDÓ, E.; GRACIA-GORRÍA, F.; CORONAS, J. Encapsulation of essential oils in porous silica and MOFs for trichloroisocyanuric acid tablets used for water treatment in swimming pools. **Chemical Engineering Journal**, v. 292, p. 28–34, 2016.
- [53] CHANDRASEKHAR, P.; MUKHOPADHYAY, A.; SAVITHA, G.; MOORTHY, J. N. Remarkably selective and enantiodifferentiating sensing of histidine by a fluorescent homochiral Zn-MOF based on pyrene-tetralactic acid. **Chemical Science**, v. 7, n. 5, p. 3085–3091, 2016.
- [54] RASHEED, T.; HASSAN, A. A.; BILAL, M.; HUSSAIN, T.; RIZWAN, K. Metal-organic frameworks based adsorbents: A review from removal perspective of various environmental contaminants from wastewater. **Chemosphere**, v. 259, p. 127369, 2020
- [55] ZHAO, L.; KUANG, X.; KUANG, R.; et al. MOF-Based Supramolecule Helical Nanomaterials: Toward Highly Enantioselective Electrochemical Recognition of Penicillamine. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 12, n. 1, p. 1533–1538, 2020.

- [56] HAO WANG, et al. Moisture-triggered Controlled Release of a Natural Food Preservative by a Microporous Metal-Organic Framework. **Chemical Communications**, v.52, p. 2129-2132, 2016.
- [57] VELÁSQUEZ-HERNÁNDEZ, M. DE J.; LINARES-MOREAU, M.; ASTRIA, E.; et al. Towards applications of bioentities@MOFs in biomedicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 429, p. 213651, 2021.
- [58] HORCAJADA, P.; MÁRQUEZ-ALVAREZ, C.; RÁMILA, A.; PÉREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGÍ, M. Controlled release of Ibuprofen from dealuminated faujasites. **Solid State Sciences**, v. 8, n. 12, p. 1459–1465, 2006.
- [59] HORCAJADA, P.; SERRE, C.; MAURIN, G.; et al. Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 21, p. 6774–6780, 2008
- [60] WANG, H.; LASHKARI, E.; LIM, H.; et al. Moisture-triggered controlled release of a natural food preservative by a microporous metal-organic framework. **Chemical communications**, v. 52, n. 10, p. 2129-2132, 2015.
- [61] LÁZARO, I. A.; LÁZARO, S. A.; FORGAN, R. S. Enhancing anticancer cytotoxicity through bimodal drug delivery from ultrasmall Zr MOF nanoparticles. **Chemical communications**, v. 54, n. 22, p. 2792-2795, 2018
- [62] NOORIAN, S. A.; HEMMATINEJAD, N.; NAVARRO, J. A. R. Bioactive molecule encapsulation on metal-organic framework via simple mechanochemical method for controlled topical drug delivery systems. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 302, p. 110199, 2020.
- [63] WU, M.; YANG, Y. Metal – organic framework (MOF) - based drug/cargo delivery and cancer therapy. **Advanced Materials**, v. 29, n. 23, p. 1606134, 2017.
- [64] LIANG, S.; WU, X. L.; XIONG, J.; ZONG, M. H.; LOU, W. Y. Metal-organic frameworks as novel matrices for efficient enzyme immobilization: An update review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 406, p. 213149, 2020

- [65] LI, S.; DHARMARWARDANA, M.; WELCH, R. P.; et al. Template-Directed Synthesis of Porous and Protective Core–Shell Bionanoparticles. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 55, n. 36, p. 10691–10696, 2016.
- [66] YIN, Y.; GAO, C.; XIAO, Q.; et al. Protein-Metal Organic Framework Hybrid Composites with Intrinsic Peroxidase-like Activity as a Colorimetric Biosensing Platform. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 8, n. 42, p. 29052–29061, 2016
- [67] NABIPOUR, H.; HU, Y. **Sustainable drug delivery systems through green nanotechnology**. *IN: MOZAFARI, M. Nanoengineered Biomaterials for Advanced Drug Delivery*: Elsevier Ltd., 2020, cap. 4, p. 61-89.
- [68] SAJID, M. Toxicity of nanoscale metal organic frameworks: a perspective. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 15, p. 14805–14807, 2016.
- [69] ZOU, D.; YU, L.; SUN, Q.; et al. A general approach for biomimetic mineralization of MOF particles using biomolecules. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 193, p. 111108, 2020.
- [70] KHARISSOVA, O. V.; KHARISOV, B. I.; GONZÁLEZ, C. M. O.; MÉNDEZ, Y. P.; LÓPEZ, I. Greener synthesis of chemical compounds and materials. *Royal Society Open Science*, v. 6, n. 11, p.191378, 2019.
- [71] SHOUEIR, K.; WASSEL, A. R.; AHMED, M. K.; EL-NAGGAR, M. E. Encapsulation of extremely stable polyaniline onto Bio-MOF: Photo-activated antimicrobial and depletion of ciprofloxacin from aqueous solutions. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 400, p. 112703, 2020
- [72] SURI, K.; WOLFRAM, J.; SHEN, H.; FERRARI, M. **Advances in Nanotechnology-Based Drug Delivery Platforms and Novel Drug Delivery Systems**. *IN: SINGH, M.; SALNIKOVA, M. Novel Approaches and Strategies for Biologics, Vaccines and Cancer Therapies*: Academic Press, 2015, cap. 3, p. 41-58.
- [73] WANG, Y.; ZHANG, J.; ZHANG, C.; et al. Functional-Protein-Assisted Fabrication of Fe-Gallic Acid Coordination Polymer Nanonetworks for Localized Photothermal

Therapy. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 7, n. 1, p. 994–1005, 2019.

[74] MILLER, S. R.; HEURTAUX, D.; BAATI, T.; et al. Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules. **Chemical Communications**, v. 46, n. 25, p. 4526–4528, 2010.

[75] CAI, H.; LI, M.; LIN, X. R.; et al. Spatial, Hysteretic, and Adaptive Host-Guest Chemistry in a Metal-Organic Framework with Open Watson-Crick Sites. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 54, n. 36, p. 10454–10459, 2015.

[76] TAMAMES-TABAR, C.; IMBULUZQUETA, E.; GUILLOU, N.; et al. A Zn azelate MOF: Combining antibacterial effect. **CrystEngComm**, v. 17, n. 2, p. 456–462, 2015.

[77] NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*, 5ª. Ed., Porto Alegre, Artmed, 2011.

[78] GUTOV, O. V.; MOLINA, S.; ESCUDERO-ADÁN, E. C.; SHAFIR, A. Modulation by amino acids: Toward superior control in the synthesis of zirconium metal–organic frameworks. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 38, p. 13582–13587, 2016.

[79] ANOKHINA, E. V.; JACOBSON, A. J. [Ni₂O(L-Asp)(H₂O)₂]-4H₂O: A Homochiral 1D Helical Chain Hybrid Compound with Extended Ni-O-Ni Bonding. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 10, p. 3044–3045, 2004.

[80] VAIDHYANATHAN, R.; BRADSHAW, D.; REBILLY, J. N.; et al. A family of nanoporous materials based on an amino acid backbone. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 45, n. 39, p. 6495–6499, 2006.

[81] GHOSH, A.; SANGURAMATH, R. A. Three-dimensional hybrid networks based on aspartic acid. **Journal of Chemical Sciences**, v. 120, n. 1, p. 217–222, 2008.

[82] GOULD, J. A.; JONES, J. T. A.; BACSA, J.; KHIMYAK, Y. Z.; ROSSEINSKY, M. J. A homochiral three-dimensional zinc aspartate framework that displays multiple coordination modes and geometries. **Chemical Communications**, v. 46, n. 16, p. 2793–2795, 2010.

- [83] WOŹNICZKA, M.; VOGT, A.; KUFELNICKI, A. Equilibria in cobalt(II)-amino acid-imidazole system under oxygen-free conditions: Effect of side groups on mixed-ligand systems with selected L- α -amino acids. **Chemistry Central Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2016.
- [84] CHEN, Z. L.; JIANG, C. F.; YAN, W. H.; LIANG, F. P.; BATTEN, S. R. Three-dimensional metal azide coordination polymers with amino carboxylate coligands: Synthesis, structure, and magnetic properties. **Inorganic Chemistry**, v. 48, n. 11, p. 4674–4684, 2009.
- [85] GRAMACCIOLI, C. M., MARSH, R. E., The Crystal Structure of Copper Glutamate Dihydrate, **Acta Crystallographica**, v. 21, p. 594-600, 1966.
- [86] LONG, P., ZHAO, Q., DONG, J., LI, J. Synthesis of metal-organic frameworks from the system metal/L-glutamic acid/TEA/H₂O, **Journal of Coordination Chemistry**, Vol. 62, No. 12, p. 1959–1963, 2009.
- [87] KATHALIKKATTIL, A. C.; BABU, R.; ROSHAN, R. K.; et al. An Icy-topology amino acid MOF as eco-friendly catalyst for cyclic carbonate synthesis from CO₂: Structure-DFT corroborated study. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 3, n. 45, p. 22636–22647, 2015.
- [88] KATHALIKKATTIL, A. C.; ROSHAN, R.; THARUN, J.; et al. A sustainable protocol for the facile synthesis of zinc-glutamate MOF: An efficient catalyst for room temperature CO₂ fixation reactions under wet conditions. **Chemical Communications**, v. 52, n. 2, p. 280–283, 2016.
- [89] ISAMIL, E. H.; ALBLEWI, F. F.; SOLIMAN, N.; KHALIL, M. M. H. Thermal studies and mass loss inhibition for some new mixed amino acid metal complexes with their applications. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 125, n. 1, p. 289–300, 2016.
- [90] CAN, M.; DEMIRCI, S.; SUNOL, A. K.; SAHINER, N. An amino acid, L-Glutamic acid-based metal-organic frameworks and their antibacterial, blood compatibility, biocompatibility, and sensor properties. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 309, p. 110533, 2020.

- [91] ZHANG, Z.; WU, T.; ZHOU, H.; JIANG, C.; WANG, Y. 3D flower-shaped BiOI encapsulated in molecularly imprinted polymer for hypersensitivity to norfloxacin. **Microchemical Journal**, v. 164, n. August 2020, p. 106017, 2021.
- [92] WANG, Y. C.; ZHAO, H.; YE, Q.; et al. Novel 2D supramolecular array based on antibacterial drug norfloxacin. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, n. 14, p. 4303–4308, 2004.
- [93] REFAT, M. S. Synthesis and characterization of norfloxacin-transition metal complexes (group 11, IB): Spectroscopic, thermal, kinetic measurements and biological activity. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 68, n. 5, p. 1393–1405, 2007.
- [94] CHEN, Z. F.; LIANG, H.; HU, H. M.; et al. A neutral 2D nanosized molecular square grid: The first vanadium (II) coordination polymer of norfloxacin. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, n. 3, p. 241–243, 2003.
- [95] CHEN, Z. F.; XIONG, R. G.; ZHANG, J.; et al. 2D molecular square grid with strong blue fluorescent emission: A complex of norfloxacin with zinc (II). **Inorganic Chemistry**, v. 40, n. 16, p. 4075–4077, 2001.
- [96] LI, Y. X.; CHEN, Z. F.; XIONG, R. G.; et al. A mononuclear complex of norfloxacin with silver (I) and its properties. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, n. 7, p. 819–822, 2003.
- [97] MUGESHINI, S.; SANTHAKUMARI, R.; RAJESWARI, N.; et al. Growth and computational studies on vanillin isoniazid single crystals. **Chinese Journal of Physics**, v. 72, p. 229–239, 2021.
- [98] HEGDE, P.; BOSHOFF, H. I. M.; RUSMAN, Y.; et al. Reinvestigation of the structure-activity relationships of isoniazid. **Tuberculosis**, v. 129, May, p. 102100, 2021.
- [99] SIMON, M. A.; ANGGRAENI, E.; SOETAREDJO, F. E.; et al. Hydrothermal Synthesize of HF-Free MIL-100 (Fe) for Isoniazid-Drug Delivery. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019.

- [100] BAGCHI, S.; SHARMA, K.; CHAKRABORTTY, A.; LAHIRI, S. C. Spectrophotometric, FTIR and theoretical studies of the charge-transfer complexes between isoniazid (pyridine-4-carboxylic acid hydrazide) and the acceptors (p-chloranil, chloranilic acid and tetracyanoethylene) in acetonitrile, their association constant. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 95, p. 637–647, 2012.
- [101] DOS SANTOS, P. V. P.; RIBEIRO, C. M.; PAVAN, F. R.; et al. Promising Ag (I) complexes with N-acylhydrazones from aromatic aldehydes and isoniazid against multidrug resistance in tuberculosis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1234, p. 130193, 2021.
- [102] MASHHADI, S. M. A.; YUNUS, U.; BHATTI, M. H. Structural characterization and in-situ synthesis of quaternary ionic-cocrystal of isoniazid from un-ionized conformers. **Journal of Molecular Structure**, v. 1233, p. 130015, 2021.
- [103] SOUZA, I. M. S.; BORREGO-SÁNCHEZ, A.; SAINZ-DÍAZ, C. I.; VISERAS, C.; PERGHER, S. B. C. Study of Faujasite zeolite as a modified delivery carrier for isoniazid. **Materials Science and Engineering C**, v. 118, p. 111365, 2021.
- [104] WYSZOGRODZKA-GAWEŁ, G.; DOROŻYŃSKI, P.; GIOVAGNOLI, S.; et al. An inhalable theranostic system for local tuberculosis treatment containing an isoniazid loaded metal organic framework fe-mil-101-NH₂—from raw MOF to drug delivery system. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 12, 2019.
- [105] HOSSAIN, M. S.; CAMELLIA, F. K.; UDDIN, N.; et al. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Metal Complexes of N-(4-methoxybenzylidene) Isonicotinohydrazone Schiff Base. **Asian Journal of Chemical Sciences**, April, p. 1–8, 2019.
- [106] SHELDRIK, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica. Sect. C Struct. Chem.**, v. 71, p. 3–8, 2015.
- [107] DOLOMANOV, O. V.; BOURHIS, L.J.; GILDEA, R.J.; et al. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. **J. Appl. Crystallogr.**, v. 42, p. 339–341, 2009.

- [108] SHELDRIK, G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. **Acta Crystallographica. Sect. A Found. Crystallogr.**, v. 71, p. 3–8, 2015.
- [109] Lennette, EH; Balows, A.; Hausler, WJ; Shadomy, HJ – Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1985.
- [110] MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; et al. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 1, p. 31–34, 1982.
- [111] CAIRES. C. E. M. Análises Físico-Químicas, Ecotoxicológicas e Risco Ambiental de Ambientes Aquáticos em Assentamentos [Dissertação]. Araraquara: Universidade de Araraquara, Pós-Graduação em Desenvolvimento Territorial e Meio Ambiente; 2018.
- [112] SHRIVER, D. F.; ATKINS, P.W. Química Inorgânica. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- [113] GRAMACCIOLI, C. M., The Crystal Structure of Zinc Glutamate Dihydrate, **Acta Crystallographica**, v. 21, p. 600-605, 1966.
- [114] ZHANG, Y., SAHA, M. K., BERNAL, I. [Cobalt(II)L-glutamate(H₂O).H₂O][∞]: a new 3D chiral metal–organic interlocking network with channels, **CrystEngComm**, v. 5, n. 5, p. 34–37, 2003.
- [115] OUYANG, Z., WEN, P., CHEN, Y., YE, L., Study on thermodynamic equilibrium and character inheritance of cobalt carbonate decomposition, **Vacuum**, v. 179, 109559, 2020.
- [116] PARK, M.-G., CHOI, M. H., Method for preparation of amino acid chelate. República da Coreia, WO 2004/050664 A1, PCT/KR2003/002674, World Intellectual Property Organization, 2002.
- [117] SENVAITIENE, J., SMIRNOVA, J., BEGANSKIENĖ, A., KAREIVA, A. XRD and FTIR characterisation of lead oxide-based pigments and glazes. **Acta Chimica Slovenica**. v. 54, p. 185-193, 2007.

- [118] LIN, W.; CUI, Y.; YANG, Y.; HU, Q.; QIAN, G. A biocompatible metal-organic framework as a pH and temperature dual-responsive drug carrier. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 44, p. 15882–15887, 2018.
- [119] SCHVEIGKARDT, J. M.; RIZZI, A. C.; PIRO, O. E.; et al. Structural and single crystal EPR studies of the complex copper L-glutamine: A weakly exchange-coupled system with syn-anti carboxylate bridges. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 11, p. 2913–2919, 2002.
- [120] BURNEO, I.; STYLIANOU, K. C.; RODRÍGUEZ-HERMIDA, S.; et al. Two New Adenine-Based Co(II) Coordination Polymers: Synthesis, Crystal Structure, Coordination Modes, and Reversible Hydrochromic Behavior. **Crystal Growth and Design**, v. 15, n. 7, p. 3182–3189, 2015.
- [121] MIESSLER, G. L., FISCHER P. J., TARR, D. A.; Química inorgânica. 5 ed. São Paulo: Pearson, 2014.
- [122] HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity. 4th ed. New York : Harper Collins College, 1993.
- [123] KHALIL, M. M. H.; ISMAIL, E. H.; AZIM, S. A.; SOUAYA, E. R. Synthesis, characterization, and thermal analysis of ternary complexes of nitrilotriacetic acid and alanine or phenylalanine with some transition metals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 101, n. 1, p. 129–135, 2010.
- [124] DHAMELINCOURT, P., RAMIREZ, F. J. Polarized micro-Raman and Fourier transform infrared spectra of L-glutamic acid. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 22, p. 577-582, 1991.
- [125] OLAWALE, M. D.; TELLA, A. C.; OBALEYE, J. A.; OLATUNJI, J. S. Synthesis, characterization and crystal structure of a copper-glutamate metal organic framework (MOF) and its adsorptive removal of ciprofloxacin drug from aqueous solution. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 10, p. 3961–3969, 2020.
- [126] SILVA, L. A.; MATOS, J. R.; DE ANDRADE, J. B. Synthesis, identification and thermal decomposition of double sulfites like $\text{Cu}_2\text{SO}_3 \cdot \text{MSO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M = Cu, Fe, Mn or Cd). **Thermochimica Acta**, v. 360, n. 1, p. 17–27, 2000.

[127] KANARI, N.; MISHRA, D.; GABALLAH, I.; DUPRÉ, B. Thermal decomposition of zinc carbonate hydroxide. **Thermochemica Acta**, v. 410, n. 1–2, p. 93–100, 2004.

[128] ÅSBRINK, S.; NORRBY, L. J. A refinement of the crystal structure of copper(II) oxide with a discussion of some exceptional e.s.d.'s. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 26, n. 1, p. 8–15, 1970.

[129] ABRAHAMAS, S. C.; BERNSTEIN, J. L. Remeasurement of the structure of hexagonal ZnO. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 25, n. 7, p. 1233–1236, 1969.

[130] ZHU, P.; GU, W.; CHENG, F. Y.; et al. Design of two 3D homochiral Co(II) metal-organic open frameworks by layered-pillar strategy: Structure and properties. **CrystEngComm**, v. 10, n. 8, p. 963–967, 2008.

[131] JEOUNG, S.; KIM, S.; KIM, M.; RI, H. Pore engineering of metal-organic frameworks with coordinating functionalities. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 420, p. 213377, 2020.

[132] NAKAMOTO, K; Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination Compounds; New York: J. Wiley, 1986.

[133] SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J.; Spectrometric identification of organic compounds. 7 ed. J. Wiley & Sons, 2005.

[134] CURSINO, A. C. T. Compostos lamelares intercalados com surfactantes e adsolubilizados com moléculas orgânicas neutras possuindo função de protetor solar [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Pós-graduação em Química; 2014.

[135] YAN, Z. Q. Trans-diaquabis(pyridine-4-carboxylato)-cobalt(II) dihydrate. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 60, n. 1, p. 116–117, 2004.

[136] Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement*. CLSI/NCCLS document M100-S15 [ISBN 1-56238-556-9]. Clinical and Laboratory Standards

Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania: USA, p. 19087-1898, 2005.

[137] NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eighth Edition*. NCCLS document M2-A8 (ISBN 1-56238-485-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania: USA, p.19087-1898, 2003.

[138] RAJU, P.; RAMALINGAM, T.; NOORUDDIN, T.; et.al. In vitro assessment of antimicrobial, antibiofilm and larvicidal activities of bioactive nickel metal organic framework. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, January, p. 101560, 2020.

[139] ZHANG, Z. H.; ZHANG, Q. Q.; FENG, S.; et al. Fluorinated metal-organic frameworks of 1,4-bis(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2,3,5,6-tetrafluorobenzene: Synergistic interactions of ligand isomerism and counteranions. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 2, p. 646–655, 2014.

[140] RAJABI, S.; RAMAZANI, A.; HAMIDI, M.; et al. Artemia salina as a model organism in toxicity assessment of nanoparticles. **DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 1–6, 2015.

[141] RAJU, P.; ARIVALAGAN, P.; NATARAJAN, S. One-pot fabrication of multifunctional catechin@ZIF-L nanocomposite: Assessment of antibiofilm, larvicidal and photocatalytic activities. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 203, p. 111774, 2020.

[142] DOS SANTOS, H. D.; DE OLIVEIRA, F. F.; DE OLIVEIRA, R. A. Influence of solubility of ethanol extracts in artemia salina tests. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, p. 1535–1545, 2017.