

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

**Síntese hidrotérmica de uma Ni-MOF a partir do carbonato de níquel e do ácido glutâmico.**

**Luana Thayline Casagrande Silva**

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

**Síntese hidrotérmica de uma Ni-MOF a partir do carbonato de níquel e do ácido glutâmico.**

**Luana Thayline Casagrande Silva**

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: Élvio Antônio de Campos**

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

Casagrande Silva, Luana Thayline

Síntese hidrotérmica de uma Ni-MOF a partir do carbonato de níquel e do ácido glutâmico / Luana Thayline Casagrande Silva; orientador Élvio Antônio de Campos. -- Toledo, 2024.  
97 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, 2024.

1. Compostos de Coordenação. 2. Estruturas Metalorgânicas. 3. Polímero de Coordenação. 4. Atividade Antifúngica. I. de Campos, Élvio Antônio, orient. II. Título.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me fortalecer e permitir que eu realize esta etapa de aprendizagem;

A Unioeste pelo fornecimento do local de pesquisa;

Ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade de aprendizagem;

A CAPES pelo financiamento da bolsa;

Ao meu orientador Professor Dr. Elvio Antônio de Campos por todo apoio e compreensão em relação as minhas limitações;

Aos meus pais Maria e Edson e minha irmã Mariana pelo apoio e incentivo, pois sem eles nada seria possível;

Ao meu namorado Thiago pelo apoio e compressão nas ausências;

A minha tia Roseli Correia de Barros Casagrande por realizar a leitura deste trabalho, contribuindo com apontamentos para minha escrita;

Ao Professor Dr. Ricardo Schneider (UTFPR Toledo) pelas análises por difração de raio X de pó;

Ao Professor Dr. Boniek Gontijo Vaz (UFG) pela análise por espectrometria de massas;

Ao Professor Dr. Eduardo Tonon de Almeida (Univ. Federal de Alfenas) pelas análises elementares;

Aos professores Dr. Javier Alcides Ellena e Dr. Pedro Henrique de Oliveira Santiago (IFSC – USP) pelas análises de difração de raio X de monocristal;

Ao professor Dr. Sandro Fernando Stolf pela análise por espectroscopia eletrônica por fotoacústica;

A professora Dra. Conceição de Fátima Alves Olguin pelo auxílio no teste de toxicidade;

A professora Dra. Cleide Viviane Buzzanelo pela ajuda nos ensaios microbiológicos;

A professora Dra. Márcia Regina Simões pela contribuição no tratamento estatístico;

Ao Professor Dr. Ronan Farias Freire de Souza pelo suporte e colaboração;

Aos professores e colegas da Unioeste que me auxiliaram neste processo.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. OBJETIVOS .....	16
2.1 Objetivo Geral .....	16
2.2 Objetivos Específicos .....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	17
3.1 Polímeros de coordenação.....	17
3.2 MOFs: definição, características e aplicações .....	17
3.3 Síntese de MOFs.....	19
3.4 BioMOFs.....	22
3.5 MbioFs .....	23
3.6 Aminoácidos .....	24
3.7 Moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> .....	26
3.8: <i>Candida albicans</i> .....	28
3.9 Difractometria de raio X por monocristal (XRD) .....	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	31
4.1 Síntese.....	31
4.1.1 Reação entre o carbonato de níquel e ácido glutâmico (Síntese do complexo de níquel).....	31
4.1.2 Síntese da MOF de níquel .....	32
4.1.3 Acompanhamento da solubilidade da Ni-MOF por Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis). .....	32
4.1.4 Observação do pH.....	33
4.2 Caracterização dos materiais .....	33
4.2.1 Análise Elementar .....	33
4.2.2 Espectrometria de Massa .....	33
4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (FTIR).....	34
4.2.4 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível convencional (UV-vis) .....	34
4.2.5 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível por fotoacústica (UV-vis).....	34
4.2.6 Difractometria de raio X de pó (PXRD) .....	34
4.2.7 Difractometria de raio X por monocristal (XRD) .....	35
4.2.8 Análise termogravimétrica (TGA).....	35

4.3 Teste de Toxicidade .....	35
4.3.1 Teste larvicida.....	35
4.3.2 Teste de toxicidade com as moscas adultas .....	37
4.4 Teste antifúngico .....	38
4.4.1 Preparação do inóculo .....	39
4.4.2 Leitora de microplacas.....	40
4.5 Teste antibacteriano.....	40
4.5.1 Preparação do inóculo .....	40
4.6 Uv-Vis utilizado nos testes microbiológicos.....	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	42
5.1 Aspectos visuais .....	42
5.2 Reação de formação do complexo .....	42
5.3 Caracterização do Complexo de Níquel .....	43
5.3.1 Análise Elementar do complexo de níquel.....	43
5.3.2 Espectrometria de Massa do complexo de níquel.....	44
5.3.3 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-vis) do complexo de níquel.....	46
5.3.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) do complexo de níquel .....	48
5.3.5 Análise Termogravimétrica (TGA/DTA) complexo de níquel .....	50
5.4 Obtenção da Ni-MOF .....	52
5.5 Caracterização da Ni-MOF .....	52
5.5.1 Resolução da estrutura da Ni-MOF por DRX de monocristal .....	52
5.5.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) da Ni-MOF .....	55
5.5.3 Análise Termogravimétrica (TGA e DTA) da Ni-MOF.....	57
5.5.4 Difractometria de raio X de pó.....	58
5.5.5 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) da Ni-MOF .....	61
5.5.6 Acompanhamento da solubilização da Ni-MOF por Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) e do pH .....	62
5.6 Comparações dos resultados de TGA, UV-vis e FTIR do complexo com os da MOF .....	66
5.6.1 Comparação entre espectros FTIR do ácido glutâmico, do complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e da Ni-MOF.....	66

5.6.2 Comparação do UV-Vis do complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e da Ni-MOF.....	67
5.6.3 Comparação do TGA do complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e da Ni-MOF.....	68
5.7 Teste de Toxicidade .....	69
5.7.1 Teste de toxicidade com as larvas das moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> ....	69
5.7.2 Teste de toxicidade com as moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> .....	70
5.7.3 Teste ANOVA® para os precursores e compostos sintetizados.....	70
5.8 Teste antimicrobiano.....	73
5.9 Teste antifúngico .....	73
5.9.1 Análise visual em 24 horas .....	74
5.9.2 Análise visual em 48 horas .....	75
5.9.3 Análise realizada na Leitora de microplacas dos compostos A, B, C e D.....	77
5.9.4 Teste de subcultivo .....	78
6. CONCLUSÃO .....	80
7. TRABALHOS FUTUROS.....	81
8. APÊNDICES.....	82
9. ANEXOS .....	84
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 5.1:</b> Valores percentuais de C, H e N experimentais e calculados para o complexo de níquel obtido pela reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico. Considerando valor teórico 1 para $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ e valor teórico 2 para $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ .....	44
<b>Tabela 5.2:</b> Bandas observadas nos espectros eletrônicos do complexo $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ em solução e no estado sólido e respectivas atribuições.....	47
<b>Tabela 5.3:</b> Bandas de absorção no infravermelho selecionadas do ácido glutâmico, do complexo $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ e da Ni-MOF e respectivas atribuições.....	50
<b>Tabela 5.4:</b> Parâmetros de célula unitária da Ni-MOF obtidos pela resolução da estrutura por difração de raio X de monocristal.....	54
<b>Tabela 5.5:</b> Comparação dos Comprimentos de ligações M-L da Ni-MOF com o das MOFs análogas de cobalto, cobre e zinco.....	55
<b>Tabela 5.6:</b> Valores dos ângulos das ligações opostas $L_1\text{-M-L}_2$ na Ni-MOF.....	55
<b>Tabela 5.7:</b> Diferença entre as frequências de vibrações de estiramento simétrico e assimétrico de ligações específicas nas MOFs de cobalto, cobre, zinco [115] e níquel com ligante glutamato.....	57
<b>Tabela 5.8:</b> Valores de $2\theta$ dos principais picos observados nos difratogramas calculados pelo programa Mercury para as estruturas cristalinas resolvidas das MOFs $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ e $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ ...	60
<b>Tabela 5.9:</b> Comparação da média de larvas sobreviventes dos precursores e dos compostos sintetizados.....	69
<b>Tabela 5.10:</b> Comparação da média das moscas sobreviventes dos precursores e dos compostos sintetizados.....	70
<b>Tabela 5.11:</b> Valores de p para os precursores e compostos.....	70
<b>Tabela 5.12:</b> Nome dos compostos analisados no teste antifúngico.....	73
<b>Tabela 5.13:</b> Comparação do MIC visual e da leitora dos compostos A, B, C e D frente ao fungo <i>Candida Albicans</i> .....	78

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 3.1:</b> Representação ilustrativa das estruturas unidimensionais, bidimensionais e tridimensionais dos polímeros de coordenação.....	17
<b>Figura 3.2:</b> Representação genérica da formação das estruturas metalo-orgânicas.....	20
<b>Figura 3.3:</b> Representação da molécula do ácido glutâmico.....	25
<b>Figura 3.4:</b> Mosca <i>Drosophila melanogaster</i> .....	26
<b>Figura 3.5:</b> Ciclo de vida das moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> .....	27
<b>Figura 4.1:</b> Síntese do complexo: (a) aquecimento na chapa dos precursores; (b) líquido viscoso obtido.....	32
<b>Figura 4.2:</b> Síntese da MOF.....	32
<b>Figura 4.3:</b> Realização dos meios das moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> .....	36
<b>Figura 4.4:</b> Larvas das moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> . (a) solução de água com sacarose e larvas; (b) lavagem das larvas; (c) teste de toxicidade com as larvas.....	36
<b>Figura 4.5:</b> Teste com as moscas <i>Drosophilas melanogaster</i> .....	37
<b>Figura 4.6:</b> Placa de microdiluição com 96 poços.....	38
<b>Figura 4.7:</b> Fungo <i>Candida albicans</i> : (a) em meio SBDA; (b) visualização em microscópio.....	39
<b>Figura 4.8:</b> Bactérias em meio PCA: (a) <i>Escherichia coli</i> ; (b) <i>Staphylococcus aureus</i> .....	41
<b>Figura 5.1:</b> Imagens dos precursores utilizados nas sínteses: (a) ácido glutâmico, (b) carbonato de níquel, (c) produto da reação entre os dois reagentes e (d) produto do tratamento hidrotérmico do complexo de níquel.....	42
<b>Figura 5.2:</b> Reação de formação do complexo.....	43
<b>Figura 5.3:</b> Espectro de massas do complexo de níquel obtido pela reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico.....	45
<b>Figura 5.4:</b> Representação das perdas dos fragmentos da molécula apresentada na Figura 5.3 a partir do espectro de massas do complexo de níquel obtido pela reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico.....	45
<b>Figura 5.5:</b> Espectros eletrônicos do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ e respectivas atribuições: em preto espectro de solução aquosa $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ obtido por espectroscopia de absorção convencional. Em vermelho espectro do sólido puro obtido por fotoacústica.....	46
<b>Figura 5.6:</b> Espectro no infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ .....	48

<b>Figura 5.7:</b> Curvas termogravimétricas do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ : TGA em azul e DTA em Vermelho. Gráfico inserido mostra a variação do fluxo de calor em função da temperatura expandindo a escala em y entre 2,5 e 5,5 $\mu\text{V}$ .....	51
<b>Figura 5.8:</b> Unidade assimétrica que compõe a Ni-MOF (A) e estrutura supramolecular correspondente (B) vista do plano cristalográfico “ab”. Verde: íons $\text{Ni}^{2+}$ ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claro: hidrogênios.....	53
<b>Figura 5.9:</b> Ambiente de coordenação do íon metálico.....	54
<b>Figura 5.10:</b> Espectro no infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) da Ni-MOF.....	56
<b>Figura 5.11:</b> Curvas termogravimétricas da MOF $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ : TGA em azul e DTA em vermelho.....	58
<b>Figura 5.12:</b> Difrátogramas de raio X da Ni-MOF $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ (A) calculado, tal como (B) obtido em processo hidrotérmico e (C) do produto obtido pelo processo hidrotérmico lavado por contato com água destilada por várias horas.....	59
<b>Figura 5.13:</b> Espectros eletrônicos da Ni-MOF: em vermelho o espectro do material sólido obtido por fotoacústica e em preto o espectro convencional da solução aquosa obtida pela dissolução da Ni-MOF.....	61
<b>Figura 5.14:</b> Espectros UV-Vis do acompanhamento da dissolução da Ni-MOF em função do tempo. O tempo aumenta do espectro laranja ao vermelho.....	63
<b>Figura 5.15:</b> Variação do pH em função do tempo de contato da Ni-MOF com água destilada.....	64
<b>Figura 5.16:</b> Ni-MOF em etanol depois de decorridos 30 dias do contato.....	64
<b>Figura 5.17:</b> Espectro UV-Vis do etanol depois de 30 dias em contato com a Ni-MOF.....	65
<b>Figura 5.18:</b> Sugestão para o processo de transformação da Ni-MOF em presença de água.....	66
<b>Figura 5.19:</b> Espectros no infravermelho com Transformada de Fourier (A) do ácido glutâmico, (B) do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ e (C) da Ni-MOF $[\text{NiGlu}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ (C).....	67
<b>Figura 5.20:</b> Espectros eletrônicos (A) do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ e (B) da Ni-MOF $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ : em preto espectro convencional da solução aquosa obtida pela dissolução e em vermelho o espectro do material sólido obtido por fotoacústica.....	68
<b>Figura 5.21:</b> Curvas termogravimétricas da Ni-MOF $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ e complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , respectivamente: TGA em azul e DTA em vermelho.....	68

<b>Figura 5.22:</b> Intervalos de confiança das larvas vivas (A) 24 h e (B) 48 h para os compostos sintetizados, onde 0 = branco, 1 = Complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e 2 = solução aquosa derivada da Ni-MOF; para os precursores (C) 24 h e (D) 48 h, onde 0 = branco; 1 = carbonato de níquel e 2 = ácido glutâmico; Intervalos de confiança para as moscas vivas para os compostos sintetizados (E) e precursores (F).....	71
<b>Figura 5.23:</b> Comparação entre os compostos sintetizados e o branco, para as larvas vivas (A) 24 h e (B) 48 h para os compostos sintetizados, onde (0-1) branco-complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ], (0-2) branco-solução aquosa derivada da Ni-MOF e (1-2) complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ]-solução aquosa derivada da Ni-MOF; para os precursores (C) 24 h e (D) 48 h, onde (0-1) branco-carbonato de níquel, (0-2) branco-ácido glutâmico e (1-2) carbonato de níquel-ácido glutâmico; Comparação entre os precursores e o branco das moscas vivas para os compostos sintetizados (E) e precursores (F).....	72
<b>Figura 5.24:</b> Resultado da atividade de inibição dos produtos obtidos em 24 h .....	74
<b>Figura 5.25:</b> Resultado da atividade de inibição dos precursores e dos controles comerciais em 24 h.....	75
<b>Figura 5.26:</b> Resultado da atividade de inibição dos produtos obtidos em 48 h .....	76
<b>Figura 5.27:</b> Resultado da atividade de inibição dos precursores e dos controles comerciais em 48 h.....	76
<b>Figura 5.28:</b> Teste de subcultivo referente aos poços 1-5 da placa de microdiluição: coluna 1 (CE), coluna 2 (concentração 250 µg/mL) e coluna 3 (concentração 125 µg/mL).....	79

# Síntese hidrotérmica de uma Ni-MOF a partir do carbonato de níquel e do ácido glutâmico.

Luana Thayline Casagrande Silva

## RESUMO

As estruturas metalo-orgânicas, conhecidas como MOFs são estruturas cristalinas e porosas pertencentes a classe dos polímeros de coordenação, que atualmente têm chamado a atenção, destacando-se em estudos como novos materiais e novas rotas sintéticas, principalmente quando os processos de síntese são simples e de baixo custo. Esses compostos possuem diversas aplicações e dentre algumas delas estão o armazenamento de gases, o uso como catalisadores em sínteses heterogêneas e na farmacologia, por meio da liberação controlada de fármacos. Nessa direção, este trabalho teve como objetivo sintetizar MOFs do tipo BioMOFs (*Meta-Organic Frameworks for Biological and Medical Applications*) ou MbioFs (*Metal Biomolecules Frameworks*) utilizando como precursores o ácido glutâmico e o carbonato de níquel. Os resultados indicaram primeiramente a formação de um complexo, o  $[\text{Ni}(\text{Hglutamato})_2]$  que, quando colocado em autoclave de aço inoxidável revestido de teflon a 100 °C por 24 horas, resultou no composto  $[\text{Ni}(\text{glutamato})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , com rendimento de 43%. Este composto, que se apresenta como um sólido cristalino de cor verde intensa, foi caracterizado por espectroscopias eletrônica (UV-Vis) e vibracional na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raio X de pó (PXRD) e de monocristal (DRX) e análise térmogravimétrica (TGA/DTA). As análises indicam a formação de uma estrutura do tipo MOF pertencente ao sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $P2_12_12_1$ , análoga às estruturas dos compostos  $[\text{Co}(\text{glutamato})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ ,  $[\text{Cu}(\text{glutamato})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  e  $[\text{Zn}(\text{glutamato})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  descritas na literatura com fórmula molecular  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_5\text{Ni}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , massa molar de 239,8379 g mol<sup>-1</sup>, parâmetros a, b e c com valores respectivamente de 7,0577(2) (Å), 10,2307(3) (Å) e 11,5350(4) (Å) e volume de 837,219 (Å<sup>3</sup>). Foram testadas a toxicidade e a atividade antimicrobiana do complexo e da Ni-MOF, onde os dois compostos não apresentaram toxicidade frente as moscas *Drosophila melanogaster* na concentração de 5000 ppm, e nem atividade inibitória contra as bactérias gram positivas e gram negativas, porém apresentaram atividade inibitória a 62,5 µg/mL em 24 h e a 125 µg/mL em 48 h contra a levedura *Candida albicans*.

**Palavras-chave:** Compostos de Coordenação; Estruturas Metalo-orgânicas; Polímero de Coordenação; Estrutura Supramolecular; Atividade Antifúngica.

# HYDROTHERMAL SYNTHESIS OF A Ni-MOF FROM NICKEL CARBONATE AND GLUTAMIC ACID

Luana Thayline Casagrande Silva

## ABSTRACT

MOFs (Metal–Organic Frameworks) are crystalline and porous structures belonging to the class of coordination polymers, which are calling the attention of researchers for studies of new materials and synthetic routes, especially when the synthesis processes are simple and low cost. These compounds have several applications and among some of them are the storage of gases, the use as catalysts in heterogeneous syntheses and in pharmacology, through the controlled release of drugs. In this direction, this work aims to synthesize MOFs of the type BioMOFs (Metal–Organic Frameworks for Biological and Medical Applications) or MbioFs (Metal Biomolecules Frameworks) using glutamic acid and nickel carbonate as precursors. Initial results indicated the formation of a complex,  $[\text{Ni}(\text{Hglutamate})_2]$  which, when placed in a Teflon-coated stainless steel autoclave at 100 °C for 24 hours, resulted in the compound  $[\text{Ni}(\text{glutamate})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , with a yield of 43%. This compound, which appears as a crystalline solid with an intense green color, was characterized by vibrational spectroscopy in the Infrared region by Fourier transform (FTIR), X-ray powder diffraction (PXRD) and in single crystal (DRX) and analysis thermogravimetry (TGA). Preliminary analysis indicate the formation of a MOF-like structure belonging to the orthorhombic crystalline system and space group  $P2_12_12_1$ , analogous to the structures of the compounds  $[\text{Co}(\text{glutamate})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$   $[\text{Cu}(\text{glutamate})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  and  $[\text{Zn}(\text{glutamate})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  described in the literature. It also has the molecular formula  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_5\text{Ni}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , molar mass of 239.8379 g mol<sup>-1</sup>, parameters a, b and c, with values respectively of 7.0577(2) (Å), 10.2307(3) (Å) and 11.5350(4) (Å) and volume of 837.219 (Å<sup>3</sup>). The toxicity and antimicrobial activity of the complex and Ni-MOF were tested, where the two compounds do not present toxicity against *Drosophila melanogaster* flies at a concentration of 5000 ppm, nor inhibitory activity against *gram positive* and *gram negative* bacteria, but with activity inhibitory at 62.5 µg/mL in 24 h and at 125 µg/mL in 48 h against the yeast *Candida albicans*.

**Keywords:** Coordination compounds; Metal-organic structures; Coordination polymer; Supramolecular structure; Antifungal activity.

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos materiais é primordial para o avanço científico-tecnológico em nível mundial, onde se é possível desenvolver novas técnicas ou aprimorar as técnicas já existentes visando obter compostos que serão aplicados nas áreas farmacêutica, biomédica, bioquímica, cosmética, robótica, engenharia e entre muitas outras áreas [1-3].

Entre esses materiais destacam-se os polímeros de coordenação do tipo MOFs (do inglês *metal-organic framework*) que já são bastante conhecidos na comunidade científica, sendo que nos últimos anos houve crescimento nas publicações sobre esse assunto com ampliação no número de estruturas sintetizadas [4]. O interesse por novas estruturas surge em decorrência de sua aplicabilidade e do fato das sínteses desses compostos serem consideradas relativamente simples, de baixo custo e com ótimos rendimentos [5].

As MOFs possuem aspecto poroso e são estáveis, podendo ser aplicadas em diversas áreas tecnológicas e do conhecimento, por terem características peculiares como cavidades com funcionalidades ativas com potencial de incorporação e estrutura flexível. Dessa forma, sua estrutura pode ser alterada facilmente, permitindo usos estratégicos que possam proporcionar distintas aplicações [6-8].

Possuem grande destaque em adsorção e armazenamento de gases, por serem estruturas porosas [6,7]. São também de interesse comercial, mais especificamente na área da saúde, pois podem proporcionar o desenvolvimento de novas estratégias de tratamentos e novos medicamentos [7].

As BioMOFs (*Metal–Organic Frameworks for Biological and Medical Applications*) [9] e MbioFs (*Metal Biomolecules Frameworks*) [10] são subclasses das MOFs que nos últimos anos estão ganhando espaço, principalmente na área biomédica e farmacêutica, por conta de sua biocompatibilidade com o organismo humano, diminuindo efeitos adversos. Ainda, por utilizar, geralmente, precursores atóxicos, favorecem a compatibilidade e não prejudicam o meio ambiente com produtos tóxicos. Nessa direção, pesquisadores estão explorando rotas sintéticas distintas das conhecidas, procurando inovar e facilitar o processo de síntese das MOFs [5].

Portanto, neste presente trabalho busca-se obter estruturas metalo-orgânicas inéditas do tipo BioMOFs ou MbioFs, por meio de uma metodologia simples, econômica e ecologicamente amigável. Dados os conhecimentos adquiridos pelo nosso grupo de pesquisa [5], optou-se pelo uso do carbonato de níquel e do ácido glutâmico em meio hidrotérmico.

Para tanto, foi realizado uma busca documental nas plataformas de pesquisa *Google Acadêmico*, *SciFinder*, *Science Direct*, *Scielo* e *Scopus*. Na sequência foram feitas leituras e buscas sobre os fundamentos teóricos que subsidiaram a compreensão dos conceitos a serem investigados. Em outro momento, foi iniciado o trabalho experimental no intuito de sintetizar a MOF e caracterizá-la. Posteriormente, foram realizados estudos sobre as características de aplicabilidade dos compostos preparados como testes de toxicidade e de atividade antifúngica.

O presente estudo contribui para o conhecimento científico relacionado à área biomédica e farmacológica, quiçá atingindo a aplicabilidade e desencadeando novas pesquisas acadêmicas acerca desta temática.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Sintetizar polímeros de coordenação do tipo MOF que sejam potencialmente aplicáveis em sistemas farmacológicos ou biológicos por meio de uma metodologia simples, econômica e ecologicamente amigável.

### **2.2 Objetivos Específicos**

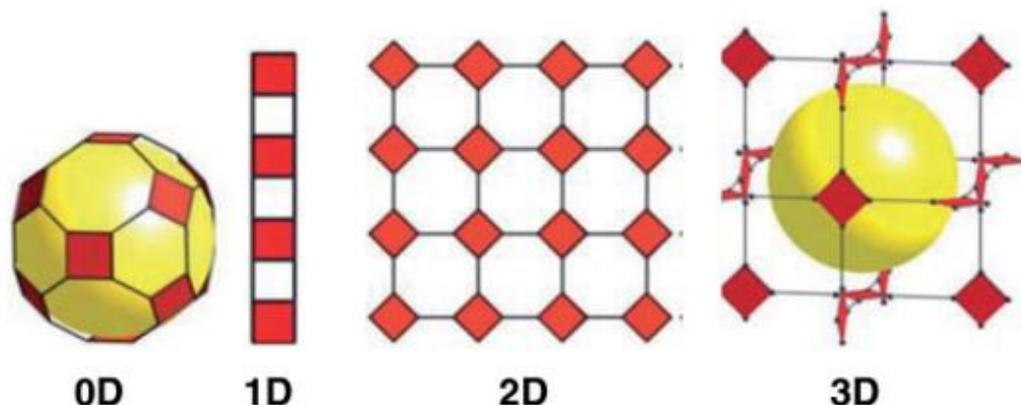
1. Obter estruturas metalo-orgânicas da classe de BioMOFs ou MbioFs por meio do carbonato de níquel e ácido glutâmico em meio hidrotérmico;
2. Caracterizar os materiais obtidos por meio de técnicas como espectroscopia vibracional na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raio X de pó (PXRD), difratometria de raio X de monocristal (DRX), análise termogravimétrica (TGA) e espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis).
3. Testar a aplicabilidade do material por meio do estudo da atividade antibacteriana, antifúngica e de toxicidade.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Polímeros de coordenação

Na busca por avanços tecnológicos, a área de polímeros se depara com desafios, como a incorporação de metais em materiais poliméricos, utilizando a química de coordenação como base, o que faz surgir os polímeros de coordenação. Dessa forma, as ligações entre o metal e o ligante são direcionadas, podendo ser controladas e ajustadas [11].

Polímeros de coordenação são compostos unidimensionais, bidimensionais ou tridimensionais (FIG. 3.1), que possuem repetições nas coordenações, mas, não são necessariamente estruturas do tipo cristalinas. São formados por uma associação de coordenação, onde um átomo central, normalmente, um metal, está coordenado por moléculas orgânicas denominados de ligantes. Nesse sentido, polímeros de coordenação podem ser materiais amorfos, compostos não cristalinos com moléculas desorganizadas ou materiais porosos, como as MOFs [12,13].



**Figura 3.1:** Representação ilustrativa das estruturas unidimensionais, bidimensionais e tridimensionais dos polímeros de coordenação.

**Fonte:** Adaptado de Frem e colaboradores, 2018 [6].

Ainda, de acordo com a FIG. 3.1 é interessante destacar que por meio da nomenclatura das dimensões de rede e suas conexões, as moléculas podem ser classificadas em “0D” com características amorfas; “1D” obtendo filamentos; “2D” onde são planas; e “3D” caracterizando as redes cristalinas [14].

#### 3.2 MOFs: definição, características e aplicações

As estruturas metalo-orgânicas, conhecidas como MOFs, formam uma classe de polímeros de coordenação sobre as quais já se estabeleceram estudos aprofundados em relação às suas propriedades e aplicações e que estão cada vez mais ganhando espaço dentro das indústrias químicas [15].

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) tem recomendado a definição de MOF como “uma rede de coordenação com ligantes orgânicos contendo cavidades potencialmente vazias” [12], ou seja, são estruturas porosas e cristalinas.

As MOFs são estruturas bidimensionais ou tridimensionais sintetizadas por meio de íons metálicos e ligantes orgânicos, com características bem definidas [16]. São materiais cristalinos, com alta porosidade, com elevada área superficial interna e termoquimicamente estáveis [6,10,11,13,14,17,18].

Os materiais porosos, como polímeros de coordenação do tipo MOF têm sido estudados por químicos e físicos que atuam na área de Ciência dos Materiais, direcionando estudos aos seus nanoporos, por conta das diversas aplicações, principalmente, as comerciais [19].

As MOFs são compostos que se demonstraram eficientes na adsorção, separação e purificação e, dessa forma, mostraram-se aplicáveis no armazenamento de gases, como CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> e H<sub>2</sub> e na adsorção de compostos ferroelétricos [4,6,7,13,14,16,17,20,18,21,22]. Por exemplo, a MOF-5 e a MOF-177 apresentaram eficiência no armazenamento do gás CO<sub>2</sub>, em pressões abaixo de 5 bar e acima de 10 bar, respectivamente [23].

Em reações que envolvem catálise heterogênea, atuam como catalisadores do tipo ácido-base de Lewis [24,25]. Quando atuam na catálise heterogênea, muitas vezes, são muito eficientes e podem ser recuperadas e recicladas. Por exemplo, a Zn-MOF mostrou eficiência como catalisador em reações multicomponentes de condensação entre um composto 1,3-dicarbonilado, uréia ou tiouréia e um aldeído, na pesença de um ácido de Bronsted como catalisador (reações de Biginelli), com rendimento maior que 91% no tempo de 5 h. Esses tipos de reações são importantes na química medicinal para o planejamento de novas moléculas [26]. Outro exemplo, a MOF [Eu<sub>2</sub>(MELL)(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>] foi reutilizada por cinco etapas da reação Barbier-Prins (síntese de intermediários - Barbie - e ciclização de tetraidropiranos), sem ter diminuição da eficiência catalítica, proporcionando rendimentos entre 85% e 98% [27].

Elas possuem ainda aplicações farmacêuticas no ramo biomédico [16,17,18], como biossensores [20] e são muito eficazes na incorporação de materiais biocompatíveis, bem como na liberação [6] e reposicionamento de fármacos. Considerando as diversas características e aplicações, as formas de se obter esses compostos evoluem a cada dia [28].

Podem ser utilizadas como sensores para detecção de combustível adulterado, por fotoluminescência, como a Ln-MOF e a MOF-76 [29], no tratamento de águas residuais,

atuando na adsorção de corantes e na dessalinização, como, por exemplo, as MOFs UiO-66 e ZIF-8 que foram utilizadas no tratamento de dessalinização da água [30,31].

São utilizadas também para o desenvolvimento de metodologia analítica em processo de extração, como o uso da MOF-199 em conjunto com o poliestireno na forma de um filme fino que mostrou-se eficiente para microextração de aldeídos presentes na urina humana [32].

### 3.3 Síntese de MOFs

Antes de se desenvolverem as estruturas metalo-orgânicas, em muitas das aplicações onde hoje se empregam tais estruturas, eram utilizadas as zeólitas do tipo *zeotypes*. No entanto, essas zeólitas possuíam poros pequenos, dificultando reações com moléculas superiores a 1 nm. Com o desenvolvimento científico, foram sintetizadas zeólitas com poros maiores a 2 nm (mesoporos) e ainda, havia incompatibilidade no tamanho dos poros com algumas moléculas. Assim, surgiram os polímeros de coordenação com poros mais seletivos e, posteriormente, as MOFs [13,14].

Dessa forma, como as zeólitas, as MOFs possuem células unitárias que se repetem, formando uma rede tridimensional (3D), com espaços vazios, sendo materiais porosos e cristalinos [14].

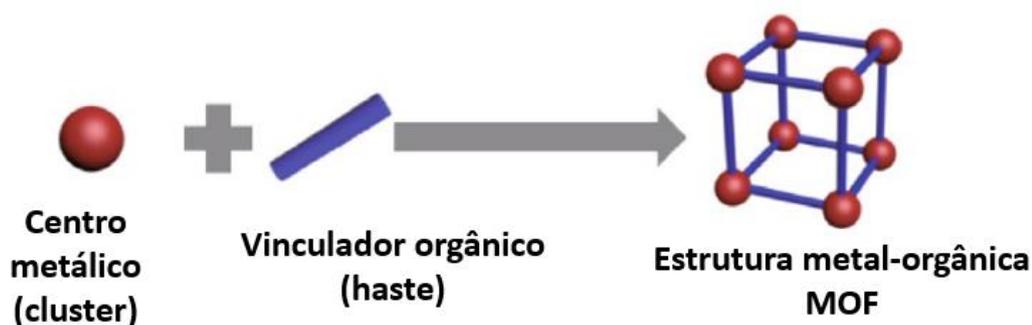
Em 1954, Wells introduziu os conceitos básicos de estruturas cristalinas inorgânicas, onde os íons metálicos denominados de nós ligavam-se entre si por meio de um espaçador [19]. Após cinco anos, em 1959, Kinoshita e colaboradores escreveram sobre a síntese de um material de coordenação cristalino, por meio de interações covalentes entre o metal Cu(I) e o ligante orgânico adiponitrila [6,14]. Por volta dos anos 60, foram publicados mais alguns trabalhos sobre o assunto, mas não tiveram impacto e interesse dos pesquisadores na época [14].

No ano de 1989, com a publicação de Hoskins e Robson sobre estruturas poliméricas com cavidades, ou seja, moléculas com espaços vazios, onde o centro metálico se conectava ao ligante por meio de hastes, despertou o interesse de pesquisadores sobre este tema [33].

Nos anos 90, foram publicados mais alguns trabalhos sobre estruturas cristalinas e, em 1994, o de Fujita e colaboradores [34]. Em 1995, surge o termo “metal-organic framework” em publicações do grupo do professor Omar Yaghi [35]. Então, a partir deste momento, ocorre um crescimento significativo sobre esse assunto e finalmente as MOFs, passaram a ser conhecidas no meio acadêmico, prosseguindo até os dias atuais [6].

A síntese de MOFs, normalmente, é realizada em fase líquida, que consiste em misturar uma solução contendo o metal com outra substância orgânica em solventes puros ou mistura de solventes [13]. Para tanto, são utilizados sais solúveis, por exemplo, carbonatos, nitratos, sulfatos e acetatos metálicos, que irão atuar como fonte de íons, e também ligantes orgânicos, como ácidos carboxílicos, solventes orgânicos polares, como aminas ou amidas, sob agitação em temperatura ambiente, solvotérmica ou hidrotérmica por 100 °C ou mais, por horas ou dias, dependendo das características físico-química dos ligantes [13,15].

As MOFs são formadas por meio de fortes interações entre os íons (*clusters*) metálicos e ligantes orgânicos, como ilustrado na FIG. 3.2, formando uma “ponte”, que a partir dessa interação, ocorre uma automontagem (*self-assembly*) na molécula, formando estruturas organizadas, ou seja, estruturas sólidas, porosas, com certa estabilidade térmica-mecânica e com a energia mais baixa do que o precursor inicial [14,36].



**Figura 3.2:** Representação genérica da formação das estruturas metalo-orgânicas.

**Fonte:** Adaptado de Zhang e colaboradores, 2020 [38].

Dessa forma, a ligação química que ocorre entre o metal e o ligante é covalente (coordenada), sendo mais forte do que as ligações de hidrogênio, onde os íons metálicos são considerados ácidos de Lewis pois recebem elétrons e os ligantes são as bases de Lewis [6,13].

As sínteses das MOF são frequentemente consideradas como relativamente simples [14], de baixo custo e com bons rendimentos [38]. No entanto, é recomendado entender os conceitos fundamentais da química de coordenação e escolher de forma criteriosa o íon metálico e ligante, pois a automontagem é imprevisível, o que pode dificultar a obtenção desses materiais [14]. Ainda, é interessante destacar que o ligante orgânico e a disponibilidade de sítios abertos dos íons metálicos influenciam na estabilidade dessas estruturas e facilitam as aplicações pós-síntese [39].

Nessa direção, diversas metodologias são discutidas na literatura para obtenção de novas MOFs, envolvendo inúmeras rotas sintéticas, por exemplo, o método hidrotérmico, solvotérmico, mecanicoquímico, eletroquímico, sonoquímico, micro-ondas assistido, entre outros [39]. No entanto, muitos métodos ainda utilizam solventes tóxicos e altas temperaturas.

Nesse sentido, Xie e colaboradores (2023) sintetizaram estruturas metalo-orgânicas denominadas Mn/Co-MOF pelo método hidrotérmico, utilizando como precursores uma mistura da solução aquosa de  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e de  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  com a solução aquosa de 2-metilmilidazol em temperatura ambiente com o auxílio do ultrassom. Foi investigada as respectivas aplicações frente a adsorção do urânio, tendo sido observada alta capacidade de adsorção, em relação a outros materiais [40].

Gao e colaboradores (2020) obtiveram a Mn-MOF (cristais amarelos) pelo método solvotérmico com rendimento de 90%, por meio do  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , ácido bifenil-4,4-dicarboxílico ( $\text{H}_2\text{BPDC}$ ) e *N,N*-dimetilformamida (DMF), aquecidos em 140 °C por 24h em reator de aço inoxidável revestido de teflon [41].

Wu e colaboradores (2022), também, utilizaram o método solvotérmico e obtiveram Ni-MOF (cristais verdes) e Co-MOF (cristais rosa) por meio do  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  respectivamente, com 1,4-*bis*(imidazol)benzeno e DMF e realizaram os devidos ajustes de pH das soluções. A reação ocorreu em autoclave sob temperatura de 85 °C, por 48 h e foi resfriada em temperatura ambiente [42].

Gould e colaboradores também realizaram a síntese da Ni-MOF (cristais verdes) pela rota solvotérmica, mas utilizaram o ácido L-aspártico,  $\text{NiCO}_3$  e a mistura na proporção 1:1 de água e metanol em 100 °C, por 18 h [43].

A rota solvotérmica é um dos métodos mais utilizados, porém possui desvantagens como a utilização de solventes tóxicos e altas temperaturas. As reações podem levar uma maior quantidade de tempo para ocorrer e podem ocasionar baixos rendimentos, dependendo dos precursores [5]. Em contrapartida, o método hidrotérmico é mais ecológico, por utilizar a água como solvente. Por isso, cada vez mais, pesquisadores buscam rotas sintéticas menos nocivas ao meio ambiente [40].

Kaur e colaboradores (2023) obtiveram a Fe-MOF (cristais vermelhos) com rendimento de 80%, por meio do método mecanicoquímico, utilizando como precursores o sulfato ferroso heptahidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), ácido paraminobenzóico, mais conhecido como PABA ( $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ ), 4,4'-bipiridina, DMF e etanol [44].

Asadi e colaboradores (2022) sintetizaram um filme nanoestruturado de Zn-MOF por meio do método eletroquímico, com sulfato de zinco e ácido trimésico, por meio de aquecimento, agitação e com o uso de um eletrodo bipolar [45].

### **3.4 BioMOFs**

Considerando o desenvolvimento científico e tecnológico, surgem as BioMOFs, uma nova versão das MOFs, sendo materiais biocompatíveis com o organismo e que podem diminuir os impactos ao ambiente. Então, ao incorporar moléculas biológicas nas MOFs, essas se tornam BioMOFs, ocorrendo assim, modificações na estrutura molecular, como reconhecimento e automontagem [16].

A síntese dessas estruturas, normalmente, é realizada por meio de aminoácidos modificados por ligantes orgânicos ou por um conjunto de aminoácidos [16]. Os aminoácidos, por possuírem em suas estruturas, frequentemente, apenas grupamentos aminas (-NH<sub>2</sub>) e ácidos carboxílicos (-COOH) e por conta da química de coordenação e da quiralidade, são convenientes na síntese de BioMOFs [46].

Dessa forma, a procura por esses materiais vem aumentando cada vez mais, principalmente na área farmacêutica e biomédica. Nestas áreas normalmente busca-se a utilização de precursores e solventes atóxicos, visando a produção de materiais com baixa toxicidade de modo a tornar possível a compatibilidade no organismo, evitando efeitos colaterais. Ainda, busca-se atender aos princípios da química verde a fim de diminuir a contaminação do meio ambiente [47,48].

As estruturas do tipo BioMOF são sintetizadas por meio de metais biocompatíveis com baixa toxicidade para evitar a bioacumulação no organismo e efeitos colaterais como a quelação. São exemplos de metais compatíveis com o organismo humano, Fe, Co, Zn, Cu, Mn e Ca, porém devem ser administrados em pequenas doses, caso contrário, podem causar sérios danos [5]. Além disso, esses materiais apresentam características antimicrobianas, de biossensor, biocatálise, biofármacos, entre outras [39].

Na literatura encontram-se a síntese e aplicações de diversas BioMOFs, por exemplo, Nabipour e colaboradores (2022) relataram a obtenção da BioMOF-Zn, utilizando ZnCl<sub>2</sub> e adenina dissolvidos em uma mistura (1:1) de água e etanol, em agitação por 3 dias, sob temperatura de 60 °C. A adenina é um material biológico, de baixo custo e um bom adsorvente, por isso foi usada como biomolécula de adsorção de íons Zn de águas residuais. Dessa forma, a BioMOF foi formada por meio da interação de cátions de zinco e adenina, após o tratamento da água [49].

Alves e colaboradores (2020) também descreveram a síntese de BioMOF com adenina, pelo método hidrotérmico, com acetato de cobre monohidratado e água, formando assim, a BioMOF-Cu. Ainda, foi testada *in vivo* (camundongos *Swiss* machos) a atividade anti-inflamatória dessa estrutura porosa e biocompatível em conjunto com o fármaco diclofenaco, obtendo resultados significativos [50].

Jaros e colaboradores (2020) publicaram sobre a obtenção do BioMOF-1 (cristais incolores), com base no óxido de prata juntamente com ácido pirometílico dissolvidos em uma mistura entre água e metanol, agitados por 45 min sob temperatura ambiente, onde houve a adição de 1,3,5-triazol-7-ylphosphadimantano sólido. Por meio de testes com bactérias *gram positivas* e *gram negativas* a BioMOF-1 se demonstrou um composto com grande potencial antimicrobiano e também apresentou atividades antivirais contra o adenovírus e atividade citotóxica contra carcinoma no útero [51].

Ghamari Kargar e colaboradores (2022) escreveram sobre a síntese da BioMOF-Mn, por meio do método de irradiação ultrasônica, utilizando o ácido 4,4'-(1,4-fenilenobis(azaneylilideno))bis(metanoililideno)dibenzoico como ligante. Realizaram testes com essa BioMOF para investigar sua atividade inibitória em relação a bactéria *Escherichia coli* e do fungo *Candida albicans* [52].

### 3.5 MbioFs

Além das BioMOFs existem também as MbioFs, consideradas como uma nova classe de MOFs [10,53]. Essas estruturas são biocompatíveis com o organismo, possuem baixo impacto ambiental e aplicabilidades como na produção de fármacos, catálise e armazenamento de gases [10,54]. Há três tipos de MbioFs: 1 – as com aminoácidos naturais e íons metálicos; 2 – as com aminoácidos naturais e ligantes orgânicos polidentados, fazendo pontes com íons metálicos e; 3 - as com aminoácidos modificados ligados à centros metálicos [10].

As biomoléculas (quando atuantes como ligantes orgânicos) podem ser entendidas como blocos de construção que sintetizam as MbioFs, que são biocompatíveis com o organismo. Essas biomoléculas são simples e possuem custo acessível. Elas podem ser tanto rígidas quanto flexíveis, ter distintos sítios de ligação para diversos metais, possuindo assim, muitas maneiras de se coordenar, aumentando o campo estrutural dos MbioFs. Ainda, podem direcionar a estrutura e funções das MbioFs, pois possuem capacidade de automontagem e quiralidade [10].

Dessa forma, como os aminoácidos possuem cadeias laterais e comportamento zwitteriônico, eles têm sido estudados como ligantes na obtenção de compostos que podem

ser classificados como MBioFs [55]. Ainda, os aminoácidos são moléculas visadas como ligantes orgânicos para interligar os íons metálicos, pois possuem distintas funções biológicas no organismo e podem apresentar várias maneiras de coordenação, são reagentes de baixo custo e não necessitam de metodologias complexas [10,55].

Na literatura alguns autores descrevem a síntese de MbioFs, por exemplo, Wiśniewski e colaboradores (2018) relataram a obtenção da Mn-MbioF (cristal branco), por meio da cistina e hidróxido de potássio (KOH) misturados em uma solução 2:1 de metanol e água, adicionados a solução de acetato de magnésio ( $Mn(CH_3COO)_2$ ), água e metanol e foram agitadas por 1 hora. Foi testada sua citotoxicidade e capacidade antioxidante em células epiteliais pulmonares cultivadas *in vitro*. [56].

Nami-Ana e colaboradores (2021) sintetizaram nanofibras poliméricas do tipo MbioF com aspecto de gel, por meio da automontagem do ácido L-aspártico e íons de cobre utilizando a metodologia de irradiação por ultrassom. Foram testados como sensores para detecção de gases e se mostraram eficientes para esse fim [57].

Joarder e colaboradores (2013) relataram a síntese de MbioFs (cristal azul) utilizando como precursores  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ , ácido piroglutâmico e hidróxido de sódio dissolvidos em uma mistura metanol:acetonitrila em temperatura ambiente [53], composto este que apresentou estrutura seletiva à inclusão de íons hospedeiros baseada no caráter hidrofílico ou hidrofóbico dos mesmos.

### 3.6 Aminoácidos

Aminoácidos são unidades que formam uma proteína [58,59] e possuem grupos amino ( $-NH_2$ ) e carboxila ( $-COOH$ ) [59,60] juntamente com uma cadeia lateral [61] em sua estrutura. Normalmente, possuem carbono não simétrico e atividade óptica [60].

Aminoácidos ditos essenciais ou indispensáveis são aqueles que o metabolismo não é capaz de sintetizar, sendo necessário realizar dietas que incluem esses aminoácidos [62-64]. Os aminoácidos não essenciais ou dispensáveis são sintetizados pelo organismo [64].

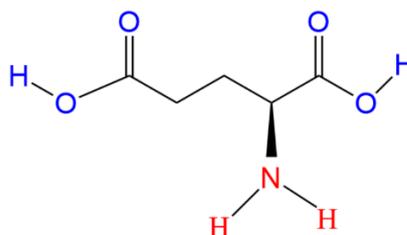
Tanto os aminoácidos essenciais quanto os não essenciais são constituídos por átomos de carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio, ou seja, são moléculas consideradas relativamente simples que executam funções necessárias no organismo dos seres humanos, na parte bioquímica [65], de saúde e nutrição [66].

Os aminoácidos estão presentes nos neurotransmissores [65], auxiliam na sinalização celular, síntese de hormônios, e na parte metabólica que envolve o crescimento, reprodução e imunidade [66].

Portanto, os aminoácidos são importantes para o funcionamento do corpo humano, desde que haja uma dieta equilibrada para manter a homeostase do organismo, pois o excesso pode causar distúrbios neurológicos, estresse oxidativo e problemas cardiovasculares [66].

Além disso, também podem auxiliar na eficiência metabólica de animais [53], como no crescimento de músculo, aumento na produção de leite, qualidade de ovos e carne, reduzindo o excesso de gordura e ainda, auxiliam na parte fisiológica da planta, aumentando a qualidade e rendimento de plantações [59].

O ácido glutâmico ( $C_5H_9NO_4$ ), como apresentado na FIG. 3.3 é um aminoácido não essencial [67]. É um aminoácido que possui um grupo amino e cadeias laterais carregadas negativamente [68]. Pode estar na forma livre ou ligada em diversos alimentos, tanto de origem vegetal quanto animal [66] e está presente no sistema nervoso em maior quantidade do que outros aminoácidos, auxiliando na neurotransmissão, pelo fato de ser um neurotransmissor [69].



**Figura 3.3:** Representação da molécula do ácido glutâmico.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Ele é um aminoácido de interesse da indústria química, pois é solúvel em água, biodegradável, atóxico e biocompatível com o organismo humano, sendo aplicado na parte medicinal, mais especificamente no ramo biomédico como liberadores de fármaco e em procedimentos cirúrgicos [67,70]. Dessa forma, está sendo utilizado juntamente com fármacos anticancerígenos, elevando a eficácia do medicamento e reduzindo a toxicidade do mesmo [70].

Nessa perspectiva, os aminoácidos como o ácido glutâmico, por exemplo, podem ser utilizados como ligantes orgânicos na formação de complexos e MOFs, atuando como uma haste entre os centros metálicos. E, por este aminoácido ser biocompatível facilita as aplicações destes materiais no ramo biomédico [17,5].

### 3.7 Moscas *Drosophila melanogaster*

A *Drosophila melanogaster*, FIG. 3.4, conhecida popularmente como “mosca da fruta” é uma espécie de inseto pequeno, medindo cerca de 3 mm, possui células eucariontes e seu corpo é dividido em 3 partes: cabeça, tórax e abdômen [71,72]. Possui olhos vermelhos e listras pretas distribuídas por seu abdômen. As fêmeas possuem abdômen pontiagudo e os machos abdômen arredondado [72].

Essa mosca é conhecida e estudada pela comunidade científica há mais de 100 anos [73]. Nos estudos primordiais, o geneticista, Thomas Morgan, se destacou por utilizar essas moscas como modelo de estudo genético em seus experimentos [74-77]. Atualmente, tem sido muito usada em pesquisas biomédicas, por conta de sua versatilidade genética [76,78].



**Figura 3.4:** Mosca *Drosophila melanogaster*.  
**Fonte:** Jennings e colaboradores, 2011 [76].

Em 1990 foi escolhida como modelo para ser estudada no “Projeto Genoma Humano” financiado pelo governo Federal [79]. Essas moscas são pequenas, de fácil cultivo e baixo custo, apresentam ciclo de vida curto, produzem grande quantidade de ovos, proporcionando uma geração rápida e em grande escala de descendentes geneticamente idênticos [71,74-76,80,81].

Ainda, possuem semelhanças fisiológicas com os vertebrados, como os seres humanos, seu genoma é denso e de fácil manipulação e possuem genes ligados a doenças humanas, sendo um ótimo veículo para estudos laboratoriais [74-76,80, 81].

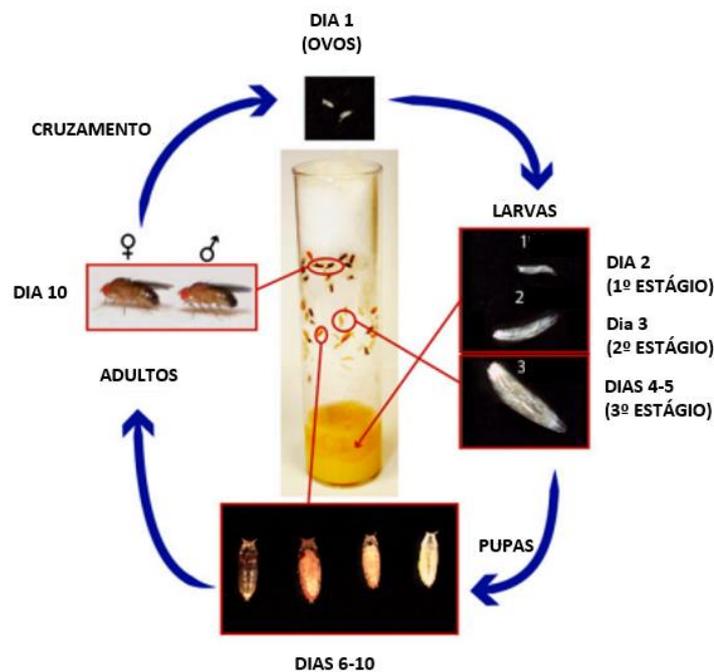
Trabalhar com essas moscas, é benéfico, pois ocorre redução de tempo e custos, pois não há necessidade de lidar com leis de licenciamento de animais [76]. Por conta de suas vantagens essas moscas vêm substituindo os mamíferos como modelos para estudos *in vivo* nos testes de toxicidade [82].

O ciclo de vida das *Drosophila melanogaster* dura em torno de 10 dias (FIG. 3.5), vivem em temperatura ambiente de 25 °C, se alimentam de fubá previamente preparado e se desenvolvem. Neste ciclo, acontece o cruzamento entre o macho e a fêmea, ocasionando

o surgimento de ovos, larvas e pupas até a fase adulta [71,74]. É interessante destacar que a temperatura influencia diretamente o ciclo de vida destas moscas [75].

Após o cruzamento das moscas adultas, o embrião se desenvolve dentro do ovo por 24 horas. A formação do primeiro estágio larval ocorre após a eclosão do ovo, o segundo dentro de 2-3 dias e o terceiro por volta de 3-5 dias [75,76].

Dessa forma, leva em torno de 5 dias para o estágio larval estar completo. Na sequência, sofrem metamorfose dentro da pupa, um casulo firme a base de quitina. Dentro dessa pupa, adquirem características adultas como asas, pernas e olhos, permanecendo neste ambiente entre 6-10 dias, após a eclosão, dentro de 8-12 horas estão sexualmente maduras e aptas para o ciclo se repetir [75].



**Figura 3.5:** Ciclo de vida das moscas *Drosophila melanogaster*.  
**Fonte:** Adaptado de Hales e colaboradores, 2015 [75]

Quando as moscas sofrem metamorfose, os tecidos do embrião e da larva são destruídos. Portanto, os tecidos adultos se desenvolvem por meio de células denominadas “discos imaginais” que ficam armazenados desde o desenvolvimento embrionário. Normalmente, o tecido adulto das *Drosophilas melanogaster* não se regeneram, porém seus “discos imaginais” possuem condições de se regenerarem, caso forem danificados [76].

Dessa forma, há estudos sobre medicina regenerativa, envolvendo biotecnologia e as *Drosophilas melanogaster* [76], além da investigação de doenças cardiovasculares,

Alzheimer, Parkinson, distúrbios convulsivos e do sono e câncer utilizando essas moscas como modelo de estudo e especulação de medicamentos alternativos [71].

Portanto, podemos relatar que as *Drosophila melanogaster* vêm sendo utilizadas como um organismo modelo para estudar doenças do tipo neurológicas, diabetes e câncer [83] e também para testes biológicos, envolvendo embriões, herança genética, cromossomos, genes e para testes de toxicidade, principalmente de extratos de plantas [76,82,83].

### **3.8 *Candida albicans***

Os fungos são organismos eucariontes [84] e heterótrofos [85]. Estão presentes no organismo humano [86] e animal, sem causar problemas a saúde e podem ser encontrados também, no solo, água e alimentos [85,87]. Esses microrganismos atacam principalmente pessoas com o sistema imunológico comprometido por cirurgias, terapias intensivas ou doenças como: AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), diabetes e câncer [85-87].

As leveduras do gênero *Cândida*, pertencem ao reino Fungi [87], são polimórficas [86] e patogênicas [87]. Possuem em torno de 200 espécies, onde a maioria dos casos a *C. albicans* é a responsável pela contaminação em seres humanos [87,88].

A doença causada pela *Cândida* é chamada de candidíase [86] onde podemos encontrar a candidíase cutânea, oral, crônica, vaginal, sistêmica entre outras [86-88]. A candidíase se manifesta, quando há alterações no organismo tanto por fatores internos quanto externos. Dessa forma, a microbiota é desregulada favorecendo o crescimento excessivo de fungos [86].

As drogas possuem como foco a parede celular [85] e podem ter tanto ação fungicida quanto fungistática [84]. O que irá determinar a ação de um medicamento será sua concentração [84]. Medicamentos com caráter fungicida causam a morte desses microrganismos e fungistáticos controlam o crescimento destes [84].

Os antifúngicos como itraconazol, terbinafina, cetoconazol, fluconazol, medicamentos derivados do iodo e anfotericina B são os mais conhecidos e utilizados nos tratamentos contra fungos [84,89].

A anfotericina B foi descoberta em 1953 [90] possui um ótimo custo, é eficaz para infecções mais acentuadas causadas por fungos, como infecções sistêmicas [91], porém seu uso é limitado por ser considerada nefrotóxica [85,89,91]. Então, não é recomendada para tratar infecções cutâneas superficiais [92].

O fluconazol é da família dos triazóis [84], é considerado menos tóxico e é utilizado em tratamentos para leveduras superficiais e sistêmicas, não é indicado para tratamento de fungos que não são da espécie *Cândida albicans* [84,93].

Os antifúngicos derivados de triazóis, como itraconazol e fluconazol são muito utilizados em tratamentos de fungos, porém nos últimos anos é possível perceber uma certa resistência criada contra essas drogas por parte dos fungos, principalmente do gênero *Candida* [84,92]. Portanto, é muito interessante atrelar esses medicamentos a outros compostos para melhorar a eficácia destes.

### 3.9 Difractometria de raio X por monocristal (XRD)

O surgimento do termo “cristalino” decorre da tentativa de classificar alguns sólidos com determinadas características específicas. Um cristal possui repetição na sua estrutura elementar, onde há a formação de uma rede cristalina tridimensional. Além disso, possuem organização em seus arranjos [94].

O cientista Max von Laue e alguns colaboradores realizaram alguns experimentos iniciais envolvendo raios X e cristais. Em 1914, ganhou o prêmio Nobel devido aos seus estudos sobre cristalografia. Dessa forma, foram surgindo técnicas de análise para observar a morfologia desses materiais [95].

Atualmente, a técnica mais utilizada e eficiente para analisar sólidos cristalinos é a difratometria de raio X por monocristal (XRD), pois fornece a posição espacial dos átomos de uma molécula [96].

Esta é uma das técnicas mais importantes para caracterização das MOFs, pois por meio dessa técnica é possível obter a resolução da estrutura atômica e molecular e os parâmetros da célula unitária como: ângulo, volume, grupo espacial e plano cristalino. Ainda, é muito importante para confirmar a cristalinidade de materiais porosos, como as MOFs, pois permite a visualização das fases cristalinas e a qualidade cristalográfica [96].

Nessa técnica, o feixe de raio X é incidido no material a ser analisado, havendo uma interação com os elétrons deste. Dessa forma, o feixe difratado é detectado e analisado posteriormente em forma de picos, pois é possível gerar um difratograma por meio dos dados obtidos [95].

Após a obtenção e análise dos dados, estes podem ser colocados em um banco de dados, denominado de Bases de Dados Cristalográficas, como a *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), facilitando o acesso a todos sobre a estrutura cristalina dos materiais [97].

Portanto, ao analisar as bases de dados cristalográficas consegue-se saber se tal material consta entre os sólidos descritos como cristalinos. Esses materiais descritos nas bases de dados apresentam padrão de difração próprios, onde possuem ângulos e intensidades característicos para cada pico [97].

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados nas sínteses, o carbonato básico de níquel ( $\text{NiCO}_3 \cdot 2\text{Ni}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - número CAS 12607-70-4) e o ácido glutâmico ( $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$  - número CAS 56-86-0) foram adquiridos da Sigma Aldrich.

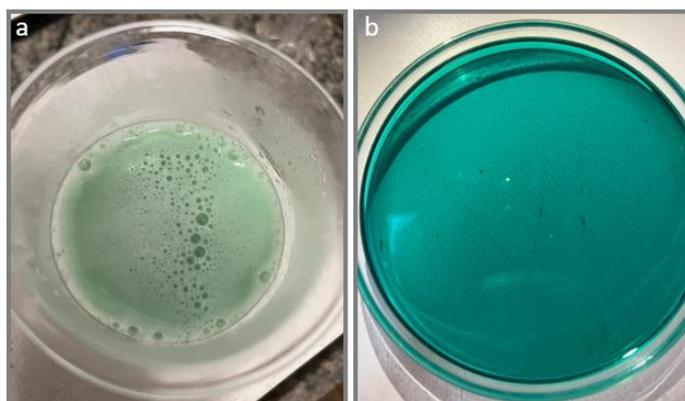
### 4.1 Síntese

As reações entre o carbonato metálico de níquel (metal) e o ácido glutâmico (ligante) foram realizadas considerando a proporção molar metal-ligante igual a 1:2, utilizando em torno de 1% de excesso do carbonato de níquel para equilibrar eventuais impurezas e decomposições.

#### 4.1.1 Reação entre o carbonato de níquel e ácido glutâmico (Síntese do complexo de níquel)

Para a síntese, foram dissolvidos  $2,0 \times 10^{-2}$  mol de ácido glutâmico (2,9426 g) em 150 mL de água destilada sob agitação magnética em chapa de aquecimento com temperatura entre 85 e 95 °C (FIG. 4.1 (a)). Após a dissolução total do ácido, foi adicionado lentamente em pequenas porções cerca de  $10^{-2}$  mol de carbonato de níquel (3,7994 g considerando o excesso de 1% do carbonato metálico em massa), agitando manualmente com o bastão de vidro para auxiliar na homogeneização completa. Quando cessou a liberação de  $\text{CO}_2$ , foi realizada uma filtração a quente. Na sequência, o sólido retido no papel de filtro foi lavado com 10 mL de água destilada para evitar perdas e o líquido de lavagem foi coletado juntamente com o filtrado. Então, foi reduzido o volume do filtrado em aproximadamente 10% do volume inicial por aquecimento brando, não ultrapassando os 80 °C.

Por fim, o líquido viscoso (FIG. 4.1 (b)) foi transferido para um vidro relógio previamente pesado e foi seco no forno a 100 °C, por 2 horas e então mantido em dessecador sobre ácido sulfúrico por duas semanas.



**Figura 4.1:** Síntese do complexo: (a) aquecimento na chapa dos precursores; (b) líquido viscoso obtido.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

#### 4.1.2 Síntese da MOF de níquel

Para a obtenção da MOF, foi dissolvido  $10^{-3}$  mol (0,3489 g) do complexo de níquel em 12 mL de água destilada (FIG. 4.2) e mantido em reator de aço inoxidável revestido de teflon a 100 °C por 24 h em forno com temperatura controlada. Após o desligamento do forno, o reator foi mantido no mesmo até o resfriamento à temperatura ambiente e o produto foi filtrado, lavado com água destilada, etanol e seco na estufa a 80 °C, por 2 horas.



**Figura 4.2:** Síntese da MOF.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

#### 4.1.3 Acompanhamento da solubilidade da Ni-MOF por Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis).

Foi pesado a menor massa possível, a quantidade de 0,0108 g, em uma cubeta de 5 cm e adicionado um volume de 15 mL de água destilada, onde foi analisado o comportamento desta por meio do UV-vis (300 nm-1100 nm), observando do tempo  $T_0$  até  $T_{11}$ , onde mediu-se  $T_1$  até  $T_4$  com a variação de 30 minutos;  $T_4$  até  $T_9$  com variação de 1 hora;  $T_9$  até  $T_{10}$  com variação de 2 horas e  $T_{10}$  até  $T_{11}$  com variação de 16 horas.

#### **4.1.4 Observação do pH**

Foi observado o pH da Ni-MOF a temperatura ambiente em função do tempo. Primeiramente, em um béquer de 50 mL pesou-se  $10^{-3}$  mol (0,2395 g) do composto e adicionou-se 25 mL de água destilada. O pH dessa mistura foi medido imediatamente, assim como o pH da água, sendo o pH da mistura acompanhado por várias horas (inicialmente em variações de 30 minutos e depois em horas até 7 dias). Nessa direção, mediu-se o pH<sub>1</sub> até o pH<sub>12</sub> com variações de 30 minutos, pH<sub>12</sub> até pH<sub>13</sub> com variação de 2 horas e das medições do pH<sub>14</sub> até pH<sub>25</sub> mediu-se a cada 6-8 horas até completar 7 dias. Paralelamente às medidas de pH foram também feitas medidas de espectroscopia no UV-Vis.

#### **4.2 Caracterização dos materiais**

O complexo, que mostrou-se amorfo (sem padrão de difração de raio X) foi caracterizado por análise elementar, espectrometria de massas, espectroscopia vibracional na região do Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-vis) e análise termogravimétrica (TGA). A MOF foi caracterizada por difratometria de raio X de pó (PXRD), difratometria de raio X de monocristal (XRD), FTIR e TGA.

##### **4.2.1 Análise Elementar**

As análises quantitativas dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas por meio do analisador Leco Instruments, modelo Truspec Micro CHNS-O, do Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas, pelo Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida.

##### **4.2.2 Espectrometria de Massa**

O espectro de massas foi obtido com a utilização de um espectrômetro de massas 7T solariX 2X RTF-ICR (Bruker Daltonics, Alemanha) equipado com fonte de ionização à pressão atmosférica no modo positivo. Os dados de m/z foram coletados na faixa de 100 a 1200 a partir de cerca de 300 acumulações e foram selecionadas as melhores razões sinal/ruído. Essas análises foram feitas no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massa - LaCEM no IQ/UFG, pelo Prof. Dr. Boniek Gontijo Vaz.

#### **4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (FTIR)**

As medidas de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas em um espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100s, por meio de pastilhas contendo 1% do composto a ser analisado e 99 % de brometo de potássio (KBr), com acumulação de 64 varreduras na faixa dos 450 aos 4000  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 8  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **4.2.4 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível convencional (UV-vis)**

O espectro do complexo foi obtido a partir de solução aquosa  $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ , enquanto a MOF foi dissolvida numa solução aquosa de ácido acético 1,5% (v/v) na mesma concentração. Usou-se um espectrofotômetro Uv-1800 da marca Shimadzu e cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico.

#### **4.2.5 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível por fotoacústica (UV-vis)**

O conjunto que forma o espectrômetro está montado sobre uma mesa óptica e consiste de uma fonte de luz de xenônio de 1000 W (Oriel 6269, incluindo unidade de controle, sistema de focalização e arrefecimento), monocromador Oriel CornerStone 130, sistema de focalização e filtros de ordem superior, modulador de luz mecânico Thorlabs MC 2000, célula fotoacústica usinada em aço inoxidável com janela de N-BK7 e microfone Bruel & Kjaer 4950 com pré-amplificador, amplificador lock-in Stanford Research System SR 830 e computador que faz o controle e aquisição usando software produzido em linguagem LabView. Os espectros foram tomados na faixa de comprimentos de onda de 250 a 1995 nm, com intervalo de 5 nm e normalizados com carbon black. A espectroscopia fotoacústica foi realizada no Laboratório de Síntese e Caracterização de Materiais (LSCM) da Universidade Federal do Paraná de Curitiba/PR coordenado pelo Prof. Dr. Kleber Daum Machado.

#### **4.2.6 Difratomia de raio X de pó (PXRD)**

Para a análise por difratometria de raio X utilizou-se um difratômetro Rigaku modelo Smart Lab SE de 3kW usando a fonte de radiação de  $K_{\alpha}$  do cobre ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ), corrente de 30 mA e tensão 40 kV, em uma faixa  $2\theta$  de 5 a  $60^{\circ}$ . Eventualmente, usou-se um difratômetro Bruker, modelo D2 6 Phaser nas mesmas condições, porém com comprimento de onda de  $1,54059 \text{ \AA}$ .

#### 4.2.7 Difractometria de raio X por monocristal (XRD)

As medidas de difração de raio X por monocristal foram realizadas no Instituto de Física da Universidade de São Paulo em São Carlos (IFSC - USP) pelo Prof. Dr. Javier Alcides Ellena e pelo Dr. Pedro Henrique de Oliveira Santiago. Os dados foram coletados em um difratômetro Rigaku XTA Lab Synergy-S (radiação Mo- $K\alpha$ , monocromatizada por cristal de grafite,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) a 294 K. A estrutura foi resolvida usando o software SMART e SAINT [98,99]. O refinamento da estrutura foi feito com o pacote de refinamento SHELXTL [100], aplicando a minimização de mínimos quadrados. Os átomos de hidrogênio foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópico.

#### 4.2.8 Análise termogravimétrica (TGA)

As medidas de TGA foram realizadas em um equipamento da marca Perkin Elmer, modelo STA 6000, usando cadinhos de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  de 150  $\mu\text{L}$ , fluxo de ar sintético de oxigênio de 20  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , velocidade de aquecimento de 5  $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  e medida entre 30 e 900  $^\circ\text{C}$ .

### 4.3 Teste de Toxicidade

Para os testes de toxicidade com as larvas e com as moscas *Drosophila melanogaster* foi utilizado a concentração de 5000 ppm (250  $\mu\text{L}$  da amostra em água + 750  $\mu\text{L}$  do meio).

#### 4.3.1 Teste larvicida

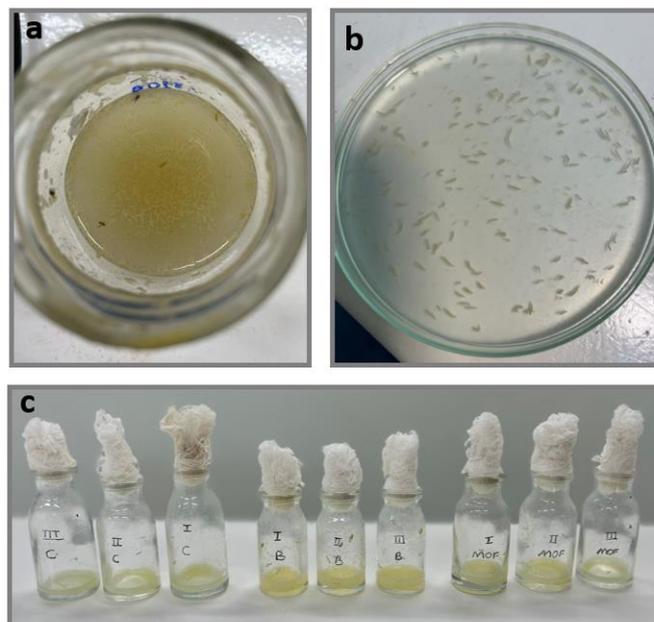
As moscas *Drosophila melanogaster* foram trazidas do laboratório de Biologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná de Cascavel e ficaram alojadas em frascos de vidros à temperatura ambiente e foram alimentadas com uma dieta padrão, denominada “meio”, sendo ela: 32 g de fubá (farinha de milho); 2,4 g de ágar; 8 g de açúcar e 200 mL de água destilada. Após a mistura com aquecimento em micro-ondas por 2 minutos, foram adicionados 8 mL de nipagin 10% e posteriormente 1,5 mL de fermento biológico diluído em água destilada [101, 102]. Esta dieta foi utilizada para manutenção das moscas (FIG. 4.3).



**Figura 4.3:** Realização dos meios das moscas *Drosophila melanogaster*.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Em seguida os frascos contendo as moscas foram levados ao congelador por cerca de 15 a 20 minutos, para que as larvas adormecessem e fosse possível retirá-las de forma padronizada (mesma idade) no estágio 3.

Também foi preparado uma solução com água destilada e sacarose FIG. 4.4 (a) para facilitar a retirada das larvas (3<sup>o</sup> estágio) do frasco e, na sequência, estas foram lavadas com água destilada FIG. 4.4 (b).



**Figura 4.4:** Larvas das moscas *Drosophila melanogaster*: (a) solução de água com sacarose e larvas; (b) lavagem das larvas; (c) teste de toxicidade com as larvas.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Por fim, foi adicionado 750  $\mu\text{L}$  do meio e 250  $\mu\text{L}$  do composto em solução a ser analisado no recipiente em que iria ser realizado o teste juntamente com 10 larvas em cada recipiente, sendo estes testes feitos em 3 triplicatas com 3 repetições para garantir a eficácia. Os testes foram observados depois de 24 h e de 48 h, FIG. 4.4 (c) [103]. Os resultados foram analisados pela média e pelo programa ANOVA<sup>®</sup>, utilizando os programas Excel e Minitab 17.

#### 4.3.2 Teste de toxicidade com as moscas adultas

Este teste foi realizado com as moscas adultas, com 15 dias de eclosão. Inicialmente, os frascos com comida contendo as moscas foram levados ao freezer por cerca de 15 a 20 minutos para que fosse possível transferi-las a um frasco vazio, pois é necessário deixá-las sem alimento por 6 horas, antes de realizar o teste.

Dessa forma, após 6 horas, foi preparado a solução I de água com sacarose a 10% e na sequência realizada a diluição da amostra, obtendo a solução II com 250  $\mu\text{L}$  da solução do composto a ser testado com 750  $\mu\text{L}$  da solução de sacarose.

As moscas adultas foram mantidas durante 6 horas sem a dieta e, posteriormente, foram colocados papéis filtros nos fundos dos tubos de ensaios e 10 moscas foram transferidas para o tubo contendo 80  $\mu\text{L}$  da solução II, cuja concentração do composto de interesse era de 5000 ppm.

Os testes foram feitos em 3 triplicatas com 3 repetições e teve a duração de 24 horas. FIG. 4.5. Os resultados foram analisados pela média e ANOVA<sup>®</sup>, utilizando os programas Excel e Minitab 17.

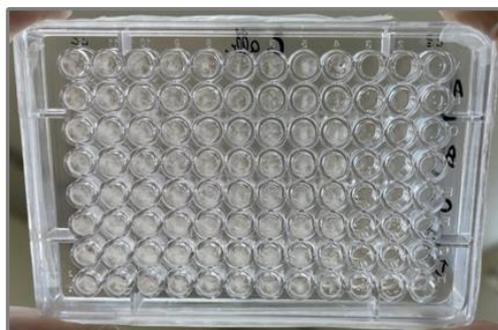


**Figura 4.5:** Teste com as moscas *Drosophilas melanogaster*.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

#### 4.4 Teste antifúngico

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados com a levedura *Candida albicans* e baseados no *Clinical e Laboratory Standards Institute* (CLSI). Portanto, foram feitos em placas estéreis de microdiluição com 96 poços, FIG. 4.6. O teste foi realizado em duplicata, sendo quatro compostos por placa, resultando em 2 placas de microdiluição. Todos os demais materiais e meios utilizados foram autoclavados a 121 °C por 20 minutos. Foi preparada uma solução de concentração inicial de 10000 µg/mL (10 mg da amostra + 1 mL de solução salina), a seguir uma diluição de 500 µg/mL de cada composto foi realizada em solução Roswell Park Memorial Institute (RPMI) para realizar as respectivas diluições que se iniciaram em 250 µg/mL [104].



**Figura 4.6:** Placa de micro diluição com 96 poços.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Para confecção da placa, foram adicionados 100 µL de RPMI na 1ª coluna, para o controle de esterilidade (CE). Dessa forma, 100 µL o dobro da máxima concentração dos compostos, em meio RPMI, foram adicionados à 2ª coluna e 50 µL do mesmo meio foram acrescentados aos poços da 3ª a 12ª coluna. Com uma micropipeta multicanal homogeneizou-se a 2ª coluna e, em seguida, retirou-se 50 µL da 2ª coluna e colocou-o na 3ª coluna e homogeneizou. Foi realizado esse procedimento sucessivamente até a 11ª coluna, que foi homogeneizada e descartados 50 µL. A 12ª coluna foi o controle de crescimento (CC), onde foram inoculados 50 µL do inóculo padronizado. Não foi feito o controle de toxicidade (CT), pois utilizou-se a água como solvente.

Num segundo momento, foram adicionados 50 µL do inóculo (conforme descrito em 4.4.1), em toda placa com exceção da 1ª coluna e a placa foi fechada com parafilme e incubada por 24 h/35 °C. A leitura foi realizada visualmente e pela leitora de microplacas no comprimento de onda de 530 nm.

A leitura foi realizada visualmente (24 h/48 h) e pela leitora de microplacas no comprimento de onda de 530 nm após 24 h. Com os dados obtidos foi calculado a porcentagem de inibição, por meio da equação (4.1):

$$\% \text{ inibição} = \left[ 1 - \left( \frac{A_c}{A_0} \right) \right] \times 100 \quad \text{Eq. (4.1)}$$

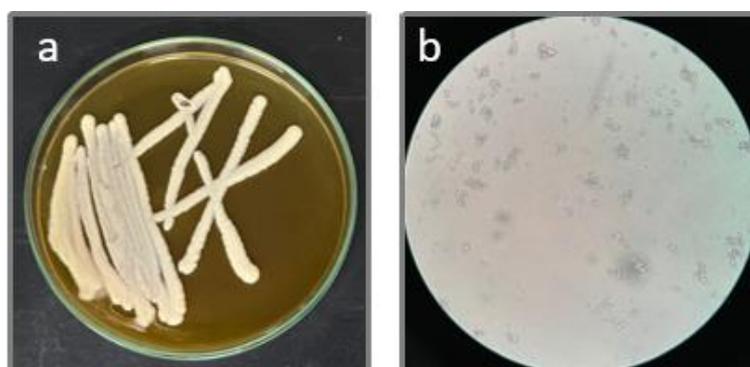
Sendo  $A_c$  a média de absorbância do composto testado com o inóculo subtraído da média com o CE e  $A_0$  é a média com o CC.

Foram preparadas também, placas de subcultivo com meio Sabouraud Dextrose Ágar (SBDA – 40 g de glicose, 20 g de ágar e 10 g de peptona para 1 L) para verificar se os compostos apresentavam atividade fungicida ou fungistática.

Este meio foi esterilizado e vertido em placas de Petri. Com o auxílio de uma micropipeta multicanal foram adicionados 5  $\mu\text{L}$  da solução de cada um dos poços das placas de microdiluição sobre o SBDA contido na placa de petri e estas, foram fechadas e seladas com parafilme e incubada por 24 h/35  $^{\circ}\text{C}$ . Após a incubação foi realizada a leitura visual.

#### 4.4.1 Preparação do inóculo

A levedura foi cultivada em meio SBDA, FIG. 4.7 (a), sendo ativada 24 horas antes do uso. Ainda, foi possível observar a levedura via microscópio para comprovar sua pureza FIG 4.7 (b). A amostra contendo a levedura foi coletada com o auxílio de uma alça esterilizada e colocada em um frasco *falcon* contendo solução salina para ajuste do inóculo. A densidade do inóculo foi ajustada no comprimento de onda 530 nm, utilizado o espectrofotômetro 600 Plus - Femto, com transmitância entre 75-77%. Foi realizada a primeira diluição 1:50 (30  $\mu\text{L}$  do inóculo + 1470  $\mu\text{L}$  de RPMI) e a segunda diluição 1:20 (1000  $\mu\text{L}$  do inóculo + 19000  $\mu\text{L}$  RPMI) [108].



**Figura 4.7:** Fungo *Candida albicans*: (a) em meio SBDA; (b) visualização em microscópio.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

O inóculo padronizado foi adicionado da 2ª a 12ª coluna das placas de microdiluição como citado anteriormente e as duas placas foram tampadas, seladas com parafilme e incubadas na estufa a 35 °C durante 24 h.

#### **4.4.2 Leitora de microplacas**

Foi utilizada a leitora de microplacas da marca Varioskan Lux, que possui controle atmosférico para O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, temperatura de incubação até 45 °C, agitação orbital e linearidade de 0 – 4 de absorvância para placas de 96 poços. A fonte de luz foi uma lâmpada flash de xenônio.

#### **4.5 Teste antibacteriano**

Os ensaios de atividade antibacteriana foram realizados com as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* em placas estéreis de microdiluição com 96 poços e em duplicata como no teste antifúngico, baseado no CSLI [104]. Todos os materiais e meios, com exceção das microplacas foram autoclavados a 121 °C por 20 minutos. Foi utilizado 10 mg do composto em 1 mL de solução salina, a seguir uma diluição de 500 µg/mL de cada composto foi feita em caldo Mueller Hinton (MHB) para realizar as diluições que se iniciaram em 250 µg/mL [104].

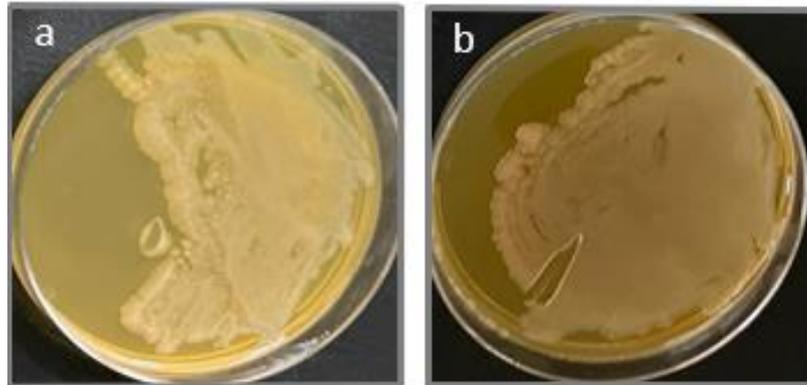
Na placa, foram adicionados 100 µL de MHB na 1ª coluna (CE). Na sequência, 100 µL do dobro da máxima concentração dos compostos, em meio MHB, foram adicionados à 2ª coluna e 50 µL do mesmo meio e foram colocados da 3ª a 12ª coluna. Dessa forma, com uma micropipeta multicanal homogeneizou-se a 2ª coluna, e, em seguida, pegou-se 50 µL da 2ª coluna e colocou-o na 3ª coluna e homogeneizou novamente, foi realizado esse procedimento até a 11ª coluna, que foi homogeneizada e descartou-se 50 µL. Na sequência, foram inoculados 50 µL do inóculo (conforme descrito em 4.5.1), na 12ª coluna (CC).

Por fim, foi adicionado 50 µL do inóculo da 2ª a 12ª coluna e a placa foi fechada com parafilme e incubada por 24 h/35 °C. A 1ª coluna é o (CE) e não foi feito o (CT), pois utilizou-se água como solvente. A leitura foi realizada visualmente.

#### **4.5.1 Preparação do inóculo**

As bactérias foram cultivadas em meio Plate Count Agar (PCA), foram ativadas 24 horas antes da utilização, FIG. 4.8. Para ajuste do inóculo, a amostra contendo o microrganismo foi coletada com o auxílio de uma alça e colocada em um frasco *falcon* contendo solução salina. A densidade do inóculo foi ajustada no comprimento de onda 625

nm, utilizado o espectrofotômetro 600 Plus - Femto, com absorvância entre 0,08-0,13 e foi realizado a diluição 1:100 (200 µL do inóculo + 19800 µL de MHB) [97].



**Figura 4.8:** Bactérias em meio PCA: (a) *Escherichia coli*; (b) *Staphylococcus aureus*.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

O inóculo padronizado foi inserido da 2ª a 12ª coluna das placas e estas foram tampadas, seladas com parafilme e incubadas na estufa a 35 °C durante 24 h.

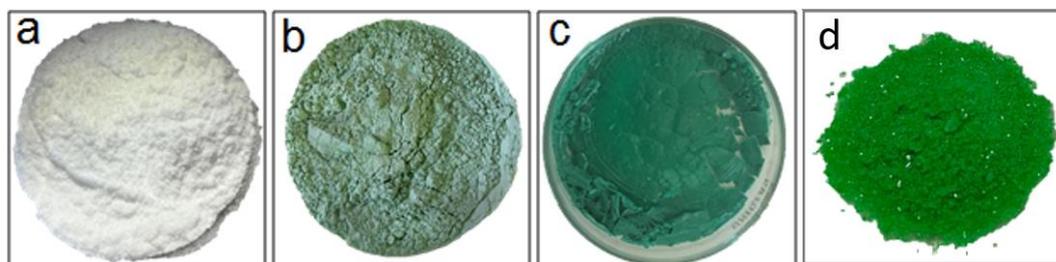
#### **4.6 Uv-Vis utilizado nos testes microbiológicos**

Os espectros foram obtidos a partir da solução salina dos inóculos dos microrganismos. Usou-se espectrofotômetro 600 plus da marca Femto, com lâmpada de tungstênio-halogênio, potência de 90 W e com absorvância de - 0,1 a 2,5 e transmitância de 0 a 200 e cubetas de plástico de 1 cm de caminho ótico.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Aspectos visuais

Na FIG. 5.1 encontram-se as imagens dos precursores, utilizados nas sínteses, e dos produtos das reações entre esses precursores, o complexo de níquel com ácido glutâmico e o produto resultante do tratamento hidrotérmico desse em reator fechado. O carbonato de níquel é um pó verde claro de aspecto visual amorfo, o ácido glutâmico tem aspecto brilhoso e cristalino e os produtos das reações entre os dois apresentam aspecto aparentemente cristalino e cor verde mais intensa que o carbonato de níquel.



**Figura 5.1:** Imagens dos precursores e produtos utilizados nas sínteses: (a) ácido glutâmico; (b) carbonato de níquel; (c) produto da reação entre os dois reagentes e (d) produto do tratamento hidrotérmico do complexo de níquel.

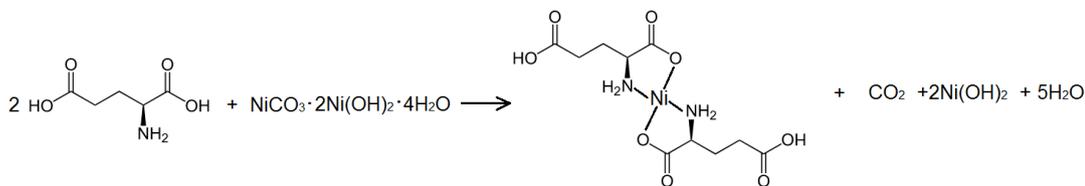
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

O complexo de níquel formado, FIG. 5.1 (c), é um sólido que mostrou-se amorfo, apesar de sua aparência cristalina. Possui sua matriz atômica de forma desordenada, uma vez que não apresentou padrão de difração de raio X. Os compostos amorfos são sólidos legítimos com propriedades elásticas, como rigidez e resistência que não exigem ordem estrutural para as aplicações. Nessa direção, é interessante destacar que a palavra solidez não é sinônimo de cristalinidade [105].

A MOF de níquel, FIG. 5.1 (d), apresenta cor verde intensa e aspecto cristalino. Os compostos são considerados cristalinos quando, possuem rede cristalina ordenada e periodicidade translacional [105].

### 5.2 Reação de formação do complexo

Como o ácido glutâmico possui uma carboxila adicional em sua cadeia lateral ( $pK_a = 4,25$ ), caso essa carboxila apresente acidez suficiente para reagir com o carbonato, a estequiometria da reação entre o carbonato de níquel e o ácido glutâmico seria 1:1. Entretanto, observou-se que apenas a carboxila ligada ao carbono- $\alpha$  do aminoácido ( $pK_a = 2,19$ ) apresenta acidez suficiente para reagir com este carbonato, sendo assim, a proporção molar metal:ligante utilizada foi de 1:2, formando o complexo, de acordo com a reação da FIG. 5.2.



**Figura 5.2:** Reação de formação do complexo.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Este complexo é de difícil precipitação e para obtê-lo no estado sólido foi necessário primeiro reduzir o volume da solução do meio reacional em aproximadamente 10% do valor inicial (cerca de 20 mL) e depois evaporar o solvente em forno à securo e mantê-lo por duas semanas em dessecador sobre ácido sulfúrico, obtendo-se rendimento de 85%, baseado no ácido glutâmico. Depois disso, o mesmo foi guardado devidamente acondicionado para evitar reabsorção de umidade. Entretanto, depois de solidificado, este complexo dissolve-se em água lentamente.

### 5.3 Caracterização do Complexo de Níquel

#### 5.3.1 Análise Elementar do complexo de níquel

Na TAB. 5.1 observam-se os valores em porcentagem de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) presentes no complexo de níquel  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  obtidos pela análise elementar (Apêndice 1). Inicialmente, considerou-se a possibilidade de que a fórmula molecular deste complexo fosse  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ , e por isso na TAB 5.1 encontram-se os respectivos valores percentuais teóricos de C, H e N para as duas formulações.

Dessa forma, as análises elementares experimentais aproximam-se mais dos valores esperados para o composto sem as moléculas de água ligadas ao íon metálico, o  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ . A única exceção é o valor do teor de nitrogênio, que teoricamente para a formulação  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  seria de 7,99 % e para a formulação  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  seria 7,24 % e apresentou experimentalmente o valor médio de 7,2210 %.

**Tabela 5.1:** Valores percentuais de C, H e N experimentais e calculados para o complexo de níquel obtido pela reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico. Considerando valor teórico 1 para  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  e valor teórico 2 para  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ .

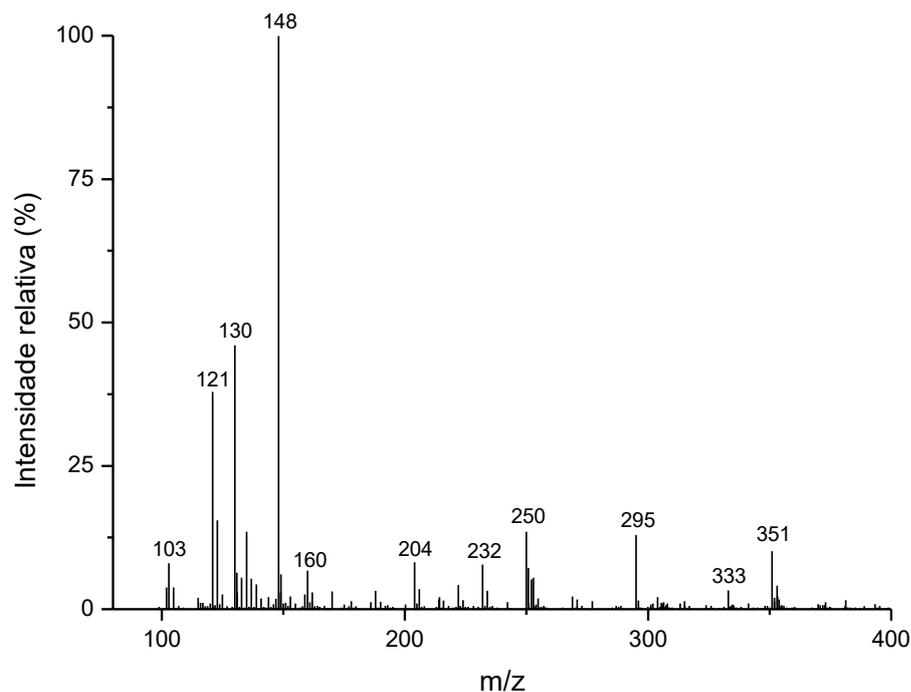
Teor % / Elemento	Média	Teórico 1	Teórico 2
Carbono	33,72	34,24	31,04
Hidrogênio	4,84	4,60	5,21
Nitrogênio	7,22	7,99	7,24

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

### 5.3.2 Espectrometria de Massa do complexo de níquel

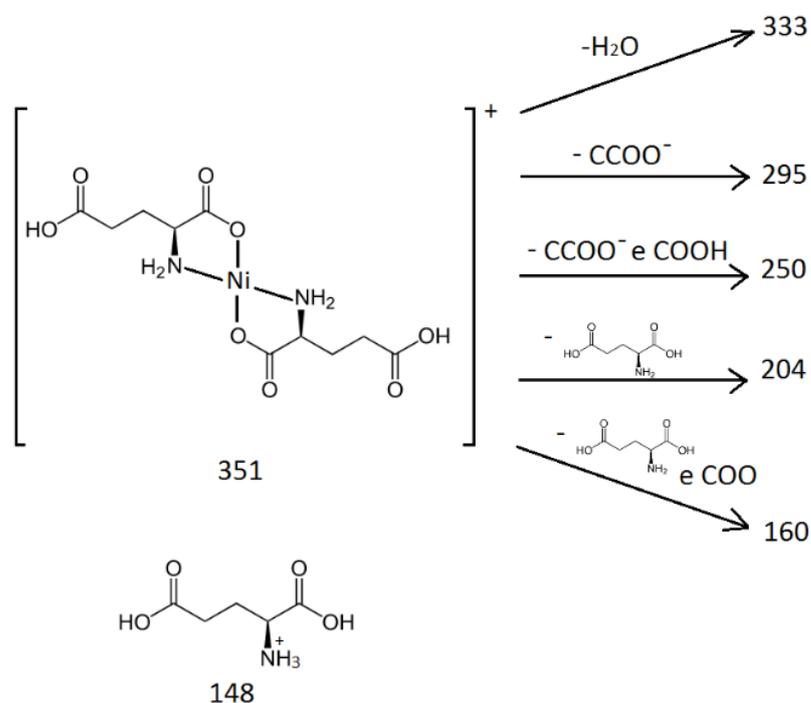
O espectro de massa obtido para o complexo de níquel com ácido glutâmico, FIG. 5.3, apresenta diversos picos de muito baixa intensidade, com razões massa/carga ( $m/z$ ) entre 100 e 400 (No Apêndice 2 encontra-se o espectro de massas com razão  $m/z$  entre 400 e 1000). O pico mais intenso apresenta-se na razão massa/carga de 148 e corresponde provavelmente ao ácido glutâmico protonado ( $M = 148,13 \text{ g mol}^{-1}$ ). O provável pico do íon molecular apresenta-se na razão  $m/z$  igual a 351, com intensidade próxima a 10%. Isso corresponde à fórmula molecular onde o íon  $\text{Ni}^{2+}$  está ligado à dois íons hidrogenoglutamato, com carga unitária, o que corresponderia à fórmula  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  para o produto da reação entre o ácido glutâmico e o carbonato básico de níquel. Caso apresentasse duas moléculas de água na esfera de coordenação do íon metálico, o pico do íon molecular deveria aparecer em  $m/z$  próxima a 387.

Na tentativa de explicar a presença dos diferentes picos presentes no espectro de massa da FIG. 5.4, foi racionalizado as perdas dos fragmentos a partir do complexo de níquel com razão  $m/z$  de 351. Assim, a perda de uma molécula de água pelo complexo  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  conduz à formação da estrutura responsável pelo pico em  $m/z$  de 333. A perda de um fragmento  $-\text{C}-\text{COO}^-$  produz o íon com  $m/z$  de 295, assim como a perda dos fragmentos  $-\text{C}-\text{COO}^-$  e  $-\text{COOH}$  conduziria ao íon de  $m/z$  igual a 250. A perda de um ligante carboxilato corresponde à formação do íon com  $m/z$  de 204, assim como a perda conjunta de um ligante glutamato somada ao fragmento  $-\text{COO}$ , resulta no íon com  $m/z$  de 160.



**Figura 5.3:** Espectro de massas do complexo de níquel obtido pela reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.



**Figura 5.4:** Representação das perdas dos fragmentos da molécula apresentada na Figura 5.3 a partir do espectro de massas do complexo de níquel obtido pela reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico.

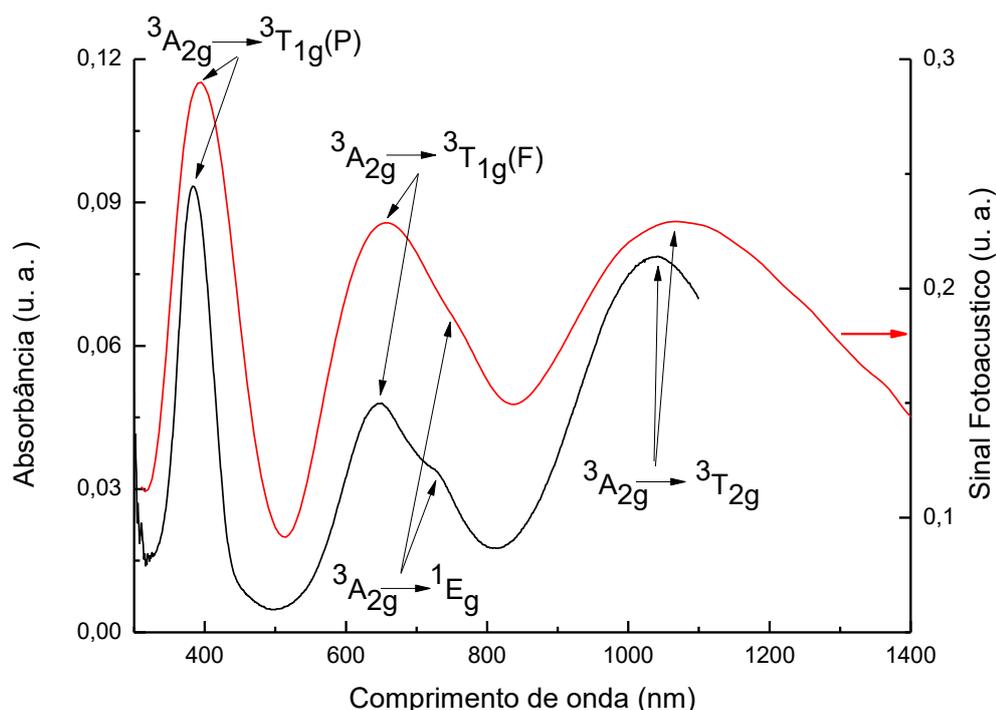
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Esse conjunto de informações sugere fortemente que a fórmula molecular do complexo de níquel obtido é  $[\text{Ni}(\text{HGluc})_2]$ , o que concorda com a análise elementar, e indica

um provável mecanismo de decomposição desse complexo durante a análise no espectrômetro de massa. Esses produtos de decomposição são similares aos propostos para a decomposição dos complexos de níquel e de manganês com ácido aspártico [106].

### 5.3.3 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-vis) do complexo de níquel

Os espectros eletrônicos do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  são mostrados na FIG. 5.5. Nota-se que nos espectros do complexo em solução, obtido por espectroscopia convencional, e do sólido puro, obtido por fotoacústica, têm-se o íon  $\text{Ni}^{2+}$  em ambiente octaédrico, uma vez que são observadas as três bandas características das transições eletrônicas relacionadas ao sistema  $d^8$  em campo octaédrico [107]. As respectivas atribuições dessas bandas encontram-se na própria figura e na TAB 5.2.



**Figura 5.5:** Espectros eletrônicos do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e respectivas atribuições: em preto o espectro de solução aquosa  $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$  obtido por espectroscopia de absorção convencional e em vermelho o espectro do sólido puro obtido por fotoacústica.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

**Tabela 5.2:** Bandas observadas nos espectros eletrônicos do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  em solução e no estado sólido e respectivas atribuições.

Transição	Atribuição	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	
		solução	sólido
$\nu_1$	${}^3\text{A}_{2g} \rightarrow {}^3\text{T}_{2g}$	1038	1067
$\nu_2$	${}^3\text{A}_{2g} \rightarrow {}^3\text{T}_{1g} (\text{F})$	648	656
$\nu_2$	${}^3\text{A}_{2g} \rightarrow {}^3\text{T}_{1g} (\text{P})$	384	394

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Considerando a primeira transição ( $\nu_1$ ) como  $10Dq$  ( $\Delta_0$ ) temos os valores de  $9634 \text{ cm}^{-1}$  para o complexo em solução aquosa e de  $9372 \text{ cm}^{-1}$  para o complexo no estado sólido. Este valor é levemente superior ao valor de  $10Dq$  para o complexo  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  que varia entre  $8230$  e  $8500 \text{ cm}^{-1}$  e inferior ao do complexo  $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$  que varia entre  $10800$  e  $11053 \text{ cm}^{-1}$  [108]. O cálculo do parâmetro de Racah ( $B$ ) para os complexos de níquel pode ser feito pela equação (5.1) [108]:

$$\nu_2 + \nu_3 - 3\nu_1 = 15B \quad \text{Eq. (5.1)}$$

Calculando esses valores a partir da equação (5.1), dos valores observados para as respectivas transições nos espectros da FIG. 5.5 e considerando que no íon  $\text{Ni}^{2+}$  isolado o valor de  $B$  é de  $1080 \text{ cm}^{-1}$  [108], obtém-se que  $B = 834 \text{ cm}^{-1}$  para o complexo em solução e que  $B = 838 \text{ cm}^{-1}$  para o complexo no estado sólido. A razão nefelauxética  $\beta$  (definida como  $B_{\text{composto}}/B_{\text{íon livre}}$ ) é igual a  $0,772$  para o complexo em solução e de  $0,779$  para o complexo no estado sólido. Para o íon  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  o valor da razão nefelauxética é de  $0,895$  e para o  $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$  é de  $0,759$ . Embora sejam valores muito próximos a pequena diferença em relação ao aquocomplexo pode ser explicada pelo efeito quelato presente no  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  que favorece a diminuição da repulsão eletrônica, justificando o menor valor de  $\beta$ . A diferença com relação ao complexo hexamin deve-se a maior eficiência do nitrogênio como ligante. No caso do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , seja em solução ou no estado sólido, apenas um nitrogênio atua como ligante, sendo os demais, átomos de oxigênio.

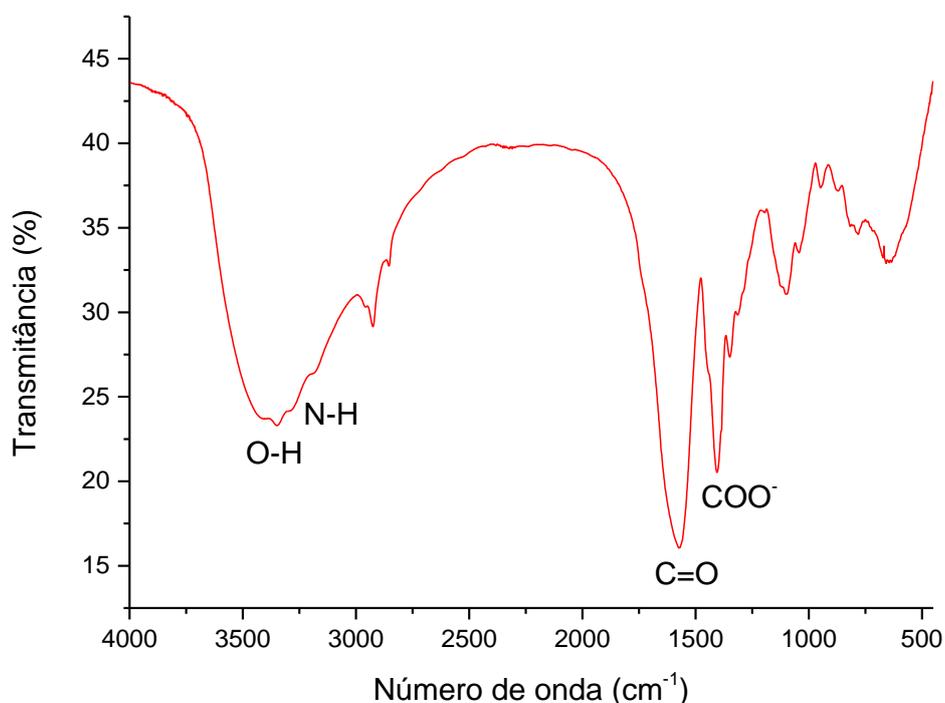
A partir dessas informações pode-se sugerir que, no sólido, a coordenação provavelmente é feita pelo grupo carboxílico da cadeia lateral do aminoácido já coordenado ao íon metálico pela carboxila do grupo aminoácido. Em solução, provavelmente moléculas de água ocupam esses sítios, deslocando as bandas para valores de maior energia, como nota-se no respectivo espectro. Em compostos de  $\text{Ni}^{2+}$  tetraédricos, a banda de maior energia, próxima a  $400 \text{ nm}$ , é ausente [59, 60]. Além disso, o perfil desses espectros é muito

parecido com os espectros de Ni(II) com ligantes derivados de L-aminoácidos descritos na literatura [109].

A ideia de que as carboxilas da cadeia lateral do aminoácido possam também coordenar o íon metálico é igualmente sustentada pelo espectro de massas do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  que apresenta picos em razões  $m/z$  entre 400 e 1000 (Apêndice 2). Para apresentar picos com esses valores de  $m/z$  deve-se admitir que o complexo possa formar dímeros, o que justifica o conjunto de picos em valores de  $m/z$  próximos a 500 (múltiplo de 250 - fragmento), 550 e 700 (múltiplo de 351 – íon molecular).

### 5.3.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) do complexo de níquel

No espectro infravermelho do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , FIG. 5.6, destaca-se uma banda larga e intensa entre  $3600$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$ , provavelmente devido à vibrações de estiramento das ligações O-H das carboxilas da cadeia lateral do aminoácido. Nessa mesma região notam-se duas bandas que sobressaem dos contornos dessa banda intensa, apresentando máximos em  $3344\text{ cm}^{-1}$  e em  $3284\text{ cm}^{-1}$  (ombro) e devem-se, provavelmente e respectivamente, às vibrações de estiramento assimétrico e simétrico de ligações N-H de grupos  $-\text{NH}_2$ , neste caso, coordenados.



**Figura 5.6:** Espectro no infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ .  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Notam-se ainda duas outras bandas em destaque neste espectro: uma banda intensa e larga entre  $1760\text{ cm}^{-1}$  e  $1480\text{ cm}^{-1}$  e uma banda estreita, porém intensa em  $1406\text{ cm}^{-1}$ . A primeira deve-se provavelmente à sobreposição de distintas bandas de estiramento de ligações C=O (coordenados ou não) com vibrações de estiramento e de deformações de ligações N-H de grupos  $\text{-NH}_2$  coordenados, além de vibrações do estiramento assimétrico de grupos carboxilatos coordenados. A segunda banda (em  $1406\text{ cm}^{-1}$ ) deve-se, provavelmente, às vibrações do estiramento simétrico dos grupos  $\text{-COO}^-$ . Na TAB. 5.3 encontram-se sumarizadas as bandas observadas no espectro infravermelho do  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e as respectivas atribuições [110, 111].

**Tabela 5.3:** Bandas de absorção no infravermelho selecionadas do ácido glutâmico, do complexo [Ni(Hglu)<sub>2</sub>] e da Ni-MOF e respectivas atribuições.

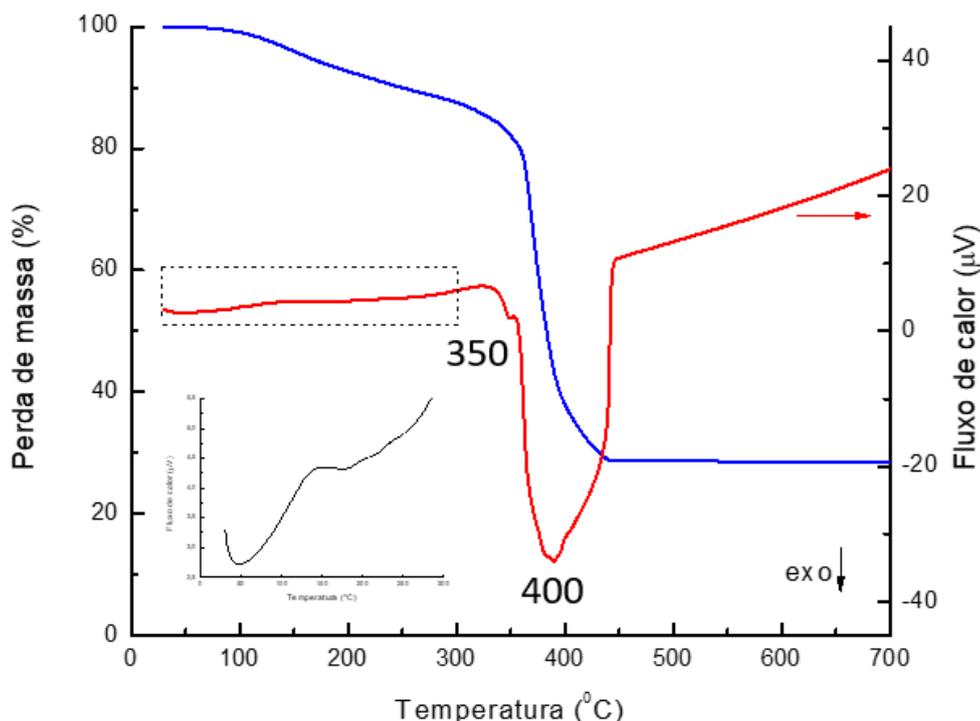
Atribuição		Ácido Glutâmico cm <sup>-1</sup>	[Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] cm <sup>-1</sup>	[NiGlu(H <sub>2</sub> O)·H <sub>2</sub> O] <sub>n</sub> cm <sup>-1</sup>
v(-OH) carboxílico	ácido	3440	3600-3100	-
		-	-	3600-3000
v(-OH) água		-	3344	3326
v <sub>a</sub> (NH <sub>2</sub> )		-	3284	3248
v <sub>s</sub> (NH <sub>2</sub> )		3060	-	-
v <sub>s</sub> (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )		2965	2990-2900	2961
v <sub>s</sub> (CH) carbono sp <sup>3</sup>		2930	2990-2900	2919
v <sub>a</sub> (CH) carbono sp <sup>3</sup>		1639	<1760	1615
v <sub>s</sub> (C=O)		1615 (ombro)	-	1585 δ(NH <sub>2</sub> ) coord.
δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )		1513	1760-1480	
v <sub>a</sub> (COO <sup>-</sup> )		1436	-	1549
δ(CH <sub>2</sub> ) tesoura		1417	1406	-
v <sub>s</sub> (COO <sup>-</sup> )		1387	-	1419
δ(CH <sub>2</sub> ) <i>wagging</i>		1355 e 1253	-	-
δ(CH)		1311	-	-
δ(OH)		1229 e 1210	-	-
δ(CH <sub>2</sub> ) <i>twisting</i>		1147 e 1123	-	-
δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) <i>rocking</i>		1094	-	-
v(C-O)		1056	-	-
v(C-N)		-	-	-
v(M-O)		-	-	587
v(M-N)		-	-	466

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

### 5.3.5 Análise Termogravimétrica (TGA/DTA) complexo de níquel

Na FIG. 5.7 são apresentadas as curvas de perdas de massa (TGA) e fluxo de calor (DTA) em decorrência do aquecimento do complexo [Ni(Hglu)<sub>2</sub>]. A curva 1 (azul) e a curva

2 (vermelha) são, respectivamente, a curva de TGA e a curva de DTA (análise térmica diferencial). A curva de TGA mostra dois eventos térmicos principais: uma leve e constante perda de massa entre 100 e 300 °C (aproximadamente, 10% da massa total) e uma perda de massa mais evidente entre 350 e 400 °C (aproximadamente, 60% da massa total) que está relacionada à degradação térmica da matéria orgânica presente no material.



**Figura 5.7:** Curvas termogravimétricas do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ : TGA em azul e DTA em Vermelho. Gráfico inserido mostra a variação do fluxo de calor em função da temperatura expandindo a escala em y entre 2,5 e 5,5  $\mu\text{V}$ .

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

A curva de DTA mostra que a etapa de degradação entre 300 e 400 °C compõem-se de distintos eventos térmicos, pois além do pico exotérmico largo e intenso, com máximo bem próximo a 400 °C, observam-se um pico fracamente exotérmico em aproximadamente 350 °C e um pico não resolvido abaixo de 450 °C.

A perda de massa entre 100 e 300 °C, por sua vez, ocorre com um pequeno consumo de calor, pois observa-se um pico fracamente endotérmico entre 100 e 170 °C no gráfico inserido da FIG. 5.7. Moléculas de água fisicamente adsorvidas apresentam, na curva DTA, picos fracamente endotérmicos, devido à superação das interações entre essas moléculas e o material sólido [112]. Esse pico pode estar relacionado a moléculas de água adsorvidas no material por meio de ligações de hidrogênio com as hidroxilas da cadeia lateral do aminoácido, uma vez que não estão coordenadas ao íon metálico, como indicou o espectro de massas do composto. Caso as moléculas de água estivessem ligadas quimicamente ao

íon metálico a energia envolvida no rompimento dessas ligações seria de caráter endotérmico, porém o perfil do pico endotérmico seria diferente do observado, sendo mais estreito e um pouco mais intenso, tal como o observado para a perda de água coordenada aos íons  $Mn^{2+}$  e  $Fe^{2+}$  em compostos onde esses íons encontram-se também ligados ao ácido glutâmico [113]. Essa fraca interação impede que essas moléculas estejam presentes no íon molecular do complexo formado durante a análise por espectrometria de massas, uma vez que as condições experimentais utilizadas para tal análise fazem com que tais interações sejam superadas.

Se essa perda de massa for devida à perda de moléculas de água adsorvidas, essa adsorção deve acontecer com mínima interação intermolecular com o sólido. Além disso, o complexo foi seco em estufa e mantido em dessecador sobre ácido sulfúrico, de maneira a minimizar a presença de água no complexo.

Ainda entre 30 e 100 °C observa-se um pico fracamente exotérmico centrado em aproximadamente 50 °C. Esse pico não está associado a nenhuma perda de massa e deve-se, provavelmente, à algum tipo de arranjo estrutural do composto, sem, entretanto, ocorrer nenhuma mudança de fase, face ao fraco calor envolvido.

Após o aquecimento acima de 450 °C restam 28,3 % da massa inicial. Portanto, provavelmente o complexo se decompõe com aquecimento em uma mistura de carbonato de níquel e óxido de níquel (NiO).

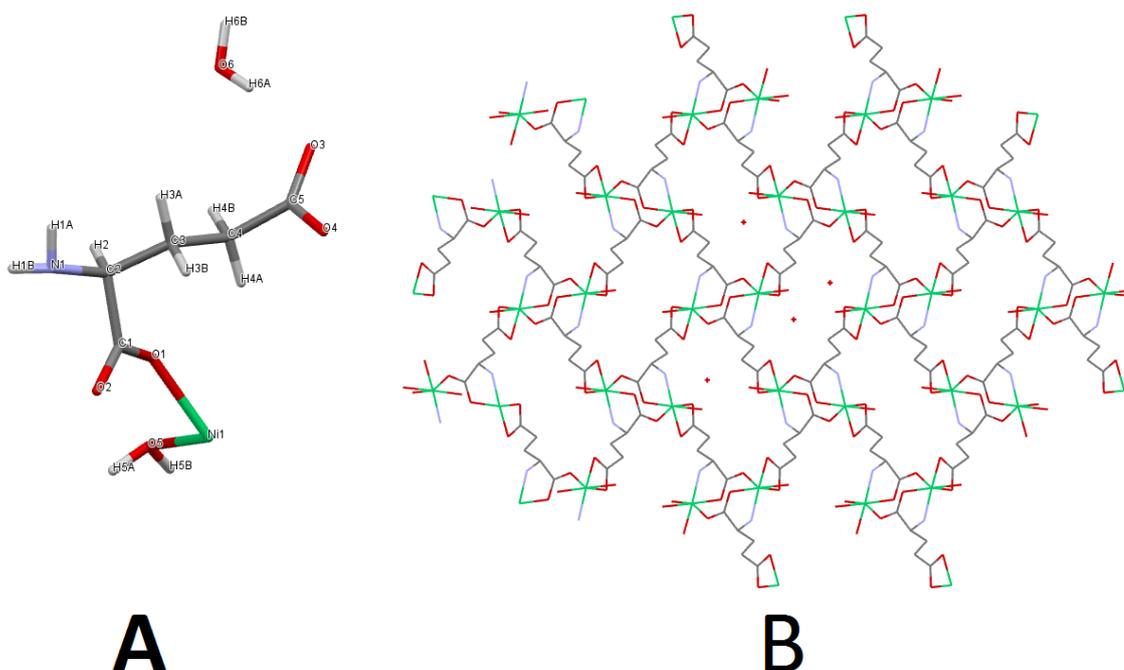
## **5.4 Obtenção da Ni-MOF**

O tratamento térmico de uma solução aquosa do complexo  $[Ni(Hglu)_2]$ , feito em reator hidrotérmico fechado a 100 °C conduziu à formação de um composto verde brilhante (FIG. 5.1.d) com rendimento de 43%, o qual foi denominado Ni-MOF.

## **5.5 Caracterização da Ni-MOF**

### **5.5.1 Resolução da estrutura da Ni-MOF por DRX de monocristal**

Uma vez que a Ni-MOF apresentou padrão de difração de raio X de pó e cristais de tamanho e forma adequados, o material foi submetido à análise por difração de raio X por monocristal para fins de resolução da estrutura. Na FIG 5.8 encontram-se a estrutura da unidade assimétrica e a estrutura supramolecular.



**Figura 5.8:** Unidade assimétrica que compõe a Ni-MOF (A) e estrutura supramolecular correspondente (B) vista do plano cristalográfico “ab”. Verde: íons Ni<sup>2+</sup>; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claro: hidrogênios.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

A resolução da estrutura possibilitou a obtenção da fórmula molecular do composto, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>Ni·H<sub>2</sub>O, com massa molar de 239,8379 g mol<sup>-1</sup>, que corresponde à uma estrutura tridimensional infinita do complexo [Ni(Glu)(H<sub>2</sub>O)·H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>, onde Glu é o ânion divalente glutamato, que se coordena ao íon metálico por meio de um oxigênio carboxílico da função aminoácido e do nitrogênio amínico, formando um anel de cinco membros. Além disso, o íon metálico liga-se à um oxigênio carbonílico de um grupamento carboxílico vizinho e a dois oxigênios carboxílicos da cadeia lateral do aminoácido de uma cadeia vizinha e à um oxigênio de uma molécula de água. Uma segunda molécula de água permanece na estrutura, interagindo por meio de ligações de hidrogênio.

Pela resolução da estrutura é possível também obter os parâmetros de célula unitária do composto cristalino formado. Esses parâmetros estão na TAB. 5.4.

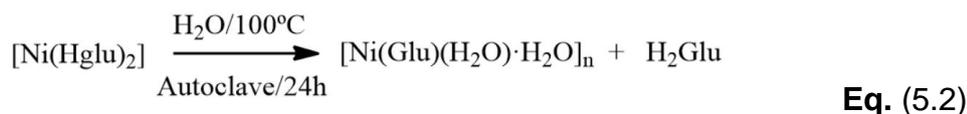
**Tabela 5.4:** Parâmetros de célula unitária da Ni-MOF obtidos pela resolução da estrutura por difração de raio X de monocristal.

Parâmetro	Valor
a (Å)	7,0577(2)
b (Å)	10,2307(3)
c (Å)	11,5950(4)
$\alpha = \beta = \delta$	90°
Volume (Å <sup>3</sup> )	837,219
Grupo Espacial	$P 2_1 2_1 2_1$

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

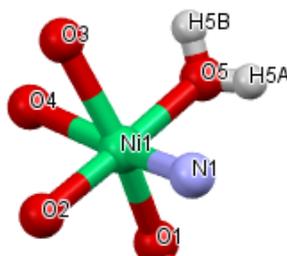
Os parâmetros cristalinos desse composto são muito similares aos de compostos do tipo MOF obtidos com glutamato e os íons metálicos  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ , registrados na base de dados CCDC sob os números 188911, 1255390, e 1501246, respectivamente [97].

A reação proposta para obtenção deste composto é dada pela equação (5.2):



No complexo, dois ânions *monoglutamato* coordenam-se ao íon metálico enquanto na Ni-MOF apenas um ânion *diglutamato* combina-se com o íon  $\text{Ni}^{2+}$ . Além disso, na estrutura da Ni-MOF há a presença de duas moléculas de água: a coordenada e a hospedada.

Além dos parâmetros da célula unitária fornecidos pela resolução da estrutura por difração de raio X de monocristal é possível obter também as distâncias das ligações entre o centro metálico e os átomos ligantes, TAB. 5.5. Na FIG. 5.9 apresenta-se o ambiente de coordenação do íon metálico.



**Figura 5.9:** Ambiente de coordenação do íon metálico.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024

Comparando os valores de comprimentos de ligações obtidos da Ni-MOF com os valores das MOFs de cobre, cobalto e zinco, descritas na literatura e dispostos na TAB. 5.5, tem-se que os comprimentos de ligação do cobre são mais curtos, excetuando-se as ligações no eixo “z”, que são as de maior comprimento devido ao efeito Jahn-Teller, enquanto que para o cobalto e zinco os comprimentos são maiores [113].

Dessa forma, pode-se dizer que as distâncias de ligações M-L na Ni-MOF são semelhantes às das MOFs de cobalto e zinco. Os ângulos formados por ligações opostas L<sub>1</sub>-Ni-L<sub>2</sub> na Ni-MOF, TAB. 5.6, resultam em um ângulo médio de 166,67°, sendo mais próximo de um octaédrico (180°), como as MOFs de cobre (162,95°) e cobalto (161,05°), do que um prisma trigonal, que teria um ângulo médio em torno de 136°, como a MOF de zinco (157,17°) [113].

**Tabela 5.5:** Comparação dos Comprimentos de ligações M-L da Ni-MOF com o das MOFs análogas de cobalto, cobre e zinco.

Ligações	Comprimento das ligações M-L (Å)			
	Ni-MOF	Co-MOF <sup>a</sup>	Cu-MOF <sup>b</sup>	Zn-MOF <sup>c</sup>
M <sup>+2</sup> – N1	2,058 (2)	2,141 (6)	1,996 (1)	2,087 (2)
M <sup>+2</sup> – O1	2,016 (1)	2,081 (5)	2,2774 (9)	2,034 (1)
M <sup>+2</sup> – O2	2,043 (2)	2,059 (5)	1,9696 (9)	2,104 (2)
M <sup>+2</sup> – O3	2,131 (1)	2,353 (2)	2,5828 (9)	2,573 (2)
M <sup>+2</sup> – O4	2,154 (2)	2,096 (5)	1,9801 (9)	2,038 (2)
M <sup>+2</sup> – O5	2,067 (2)	2,059 (5)	1,9851 (9)	2,056 (2)

<sup>a</sup> número referência CCDC 188911, <sup>b</sup> número referência CCDC 1055770; <sup>c</sup> número referência CCDC 1501246

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024

**Tabela 5.6:** Valores dos ângulos das ligações opostas L<sub>1</sub>-M-L<sub>2</sub> na Ni-MOF

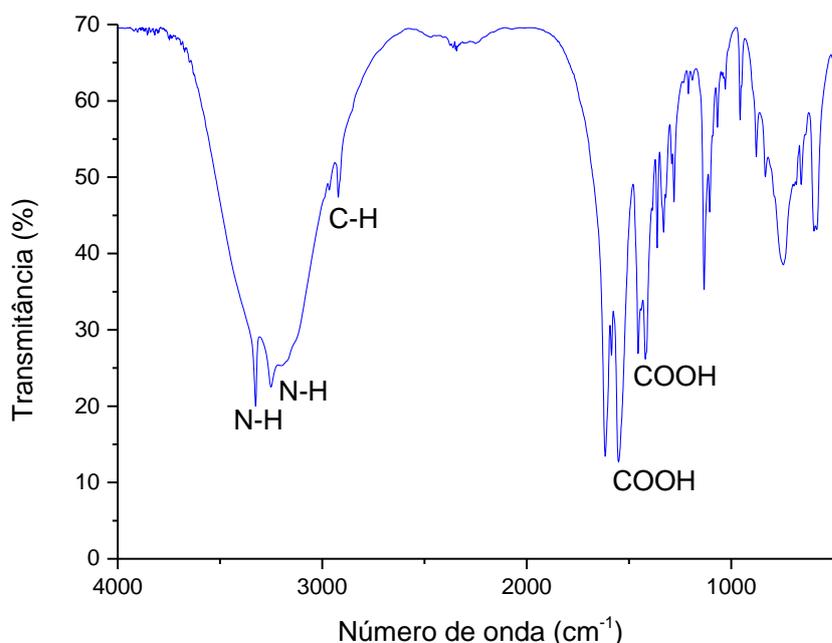
Parâmetros de ligação	Ângulo de ligação (graus)
O4 – M <sup>+2</sup> – N1	165,54
O3 – M <sup>+2</sup> – O1	156,75
O5 – M <sup>+2</sup> – O2	177,72

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024

### 5.5.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) da Ni-MOF

Como na Ni-MOF não estão presentes carboxilas protonadas, não se têm agora no seu espectro no infravermelho, FIG. 5.10, bandas de estiramento de ligações O-H desses grupos, entretanto, a estrutura supramolecular da Ni-MOF apresenta moléculas de água (coordenada e hospedada), que justificam a banda intensa entre 3600 e 3000 cm<sup>-1</sup>. Sobressaem também nessa região duas bandas estreitas em 3326 cm<sup>-1</sup> e 3248 cm<sup>-1</sup>, que devem ser atribuídas, respectivamente, às vibrações de estiramento assimétrico e simétrico de ligações N-H de grupos -NH<sub>2</sub> coordenados.

Também são visíveis as bandas das vibrações de estiramento assimétrico e simétrico de ligações C-H de carbonos  $sp^3$  em  $2961\text{ cm}^{-1}$  e  $2919\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, e as bandas de vibrações de estiramento assimétrico e simétrico de grupos carboxila coordenados em  $1549\text{ cm}^{-1}$  e  $1419\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Essas atribuições feitas para a Ni-MOF foram baseadas em atribuições feitas para grupos semelhantes presentes em compostos semelhantes de cobalto, cobre e zinco [111,114].



**Figura 5.10:** Espectro no infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) da Ni-MOF.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

A separação entre as bandas de estiramento simétrico e assimétrico de grupos coordenados é um indicativo da estabilidade da ligação coordenada formada por esses grupos e o íon metálico [49]. Para a Ni-MOF a separação entre as vibrações  $\nu_a(\text{NH}_2)$  e  $\nu_s(\text{NH}_2)$  é de  $78\text{ cm}^{-1}$ , enquanto a separação em energia entre as vibrações  $\nu_a(\text{COO}^-)$  e  $\nu_s(\text{COO}^-)$  é de  $130\text{ cm}^{-1}$ . Estes valores são inferiores aos observados para compostos análogos de cobalto, cobre e de zinco, como mostram os valores sumarizados na TAB. 5.7. Isso sugere menor estabilidade do composto Ni-MOF se comparados com os demais.

**Tabela 5.7:** Diferença entre as frequências de vibrações de estiramento simétrico e assimétrico de ligações específicas nas MOFs de cobalto, cobre, zinco [112] e níquel com ligante glutamato.

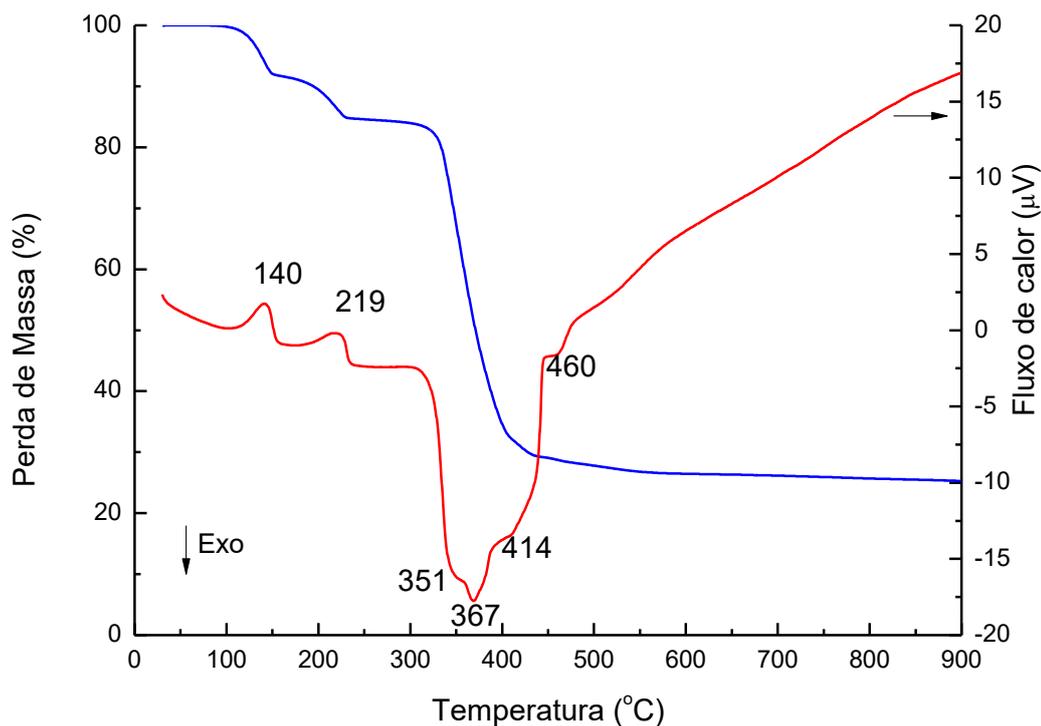
MOF / vibração	[CoGlu(H <sub>2</sub> O)·H <sub>2</sub> O] <sub>n</sub>	[CuGlu(H <sub>2</sub> O)·H <sub>2</sub> O] <sub>n</sub>	[ZnGlu(H <sub>2</sub> O)·H <sub>2</sub> O] <sub>n</sub>	[NiGlu(H <sub>2</sub> O)·H <sub>2</sub> O] <sub>n</sub>
V <sub>(NH<sub>2</sub>)</sub> (cm <sup>-1</sup> )	85	95	85	78
V <sub>(COO<sup>-</sup>)</sub> (cm <sup>-1</sup> )	127	164	148	130

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

### 5.5.3 Análise Termogravimétrica (TGA e DTA) da Ni-MOF

Na FIG. 5.11 observam-se a curva de TGA (azul) e a curva DTA (vermelho) da MOF [Ni(Glu)(H<sub>2</sub>O)·H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>. Pela curva de TGA fica evidente que não há apenas duas etapas de perda de massa, como ocorre com o complexo [Ni(Hglu)<sub>2</sub>].

No termograma da Ni-MOF é possível observar 3 etapas de perda de massa. A primeira delas ocorre entre 110 e 150 °C (com máximo do pico endotérmico em 140 °C pela curva DTA) e a segunda perda de água ocorre entre 160 e 230 °C (com máximo endotérmico em 219 °C pela curva DTA). Pode-se supor que a primeira perda de massa corresponde à perda de moléculas de água que estão hospedadas na estrutura, ocupando sítios específicos e interagindo por ligações de hidrogênio. A segunda perda de massa corresponde à perda de moléculas de água que estão coordenadas ao íon metálico Ni<sup>2+</sup>, sendo essa uma interação mais forte que a da molécula da perda anterior, por necessitar de temperatura mais alta para ocorrer, apesar da intensidade do pico endotérmico correspondente ser similar à do primeiro.



**Figura 5.11:** Curvas termogravimétricas da MOF  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ : TGA em azul e DTA em vermelho.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

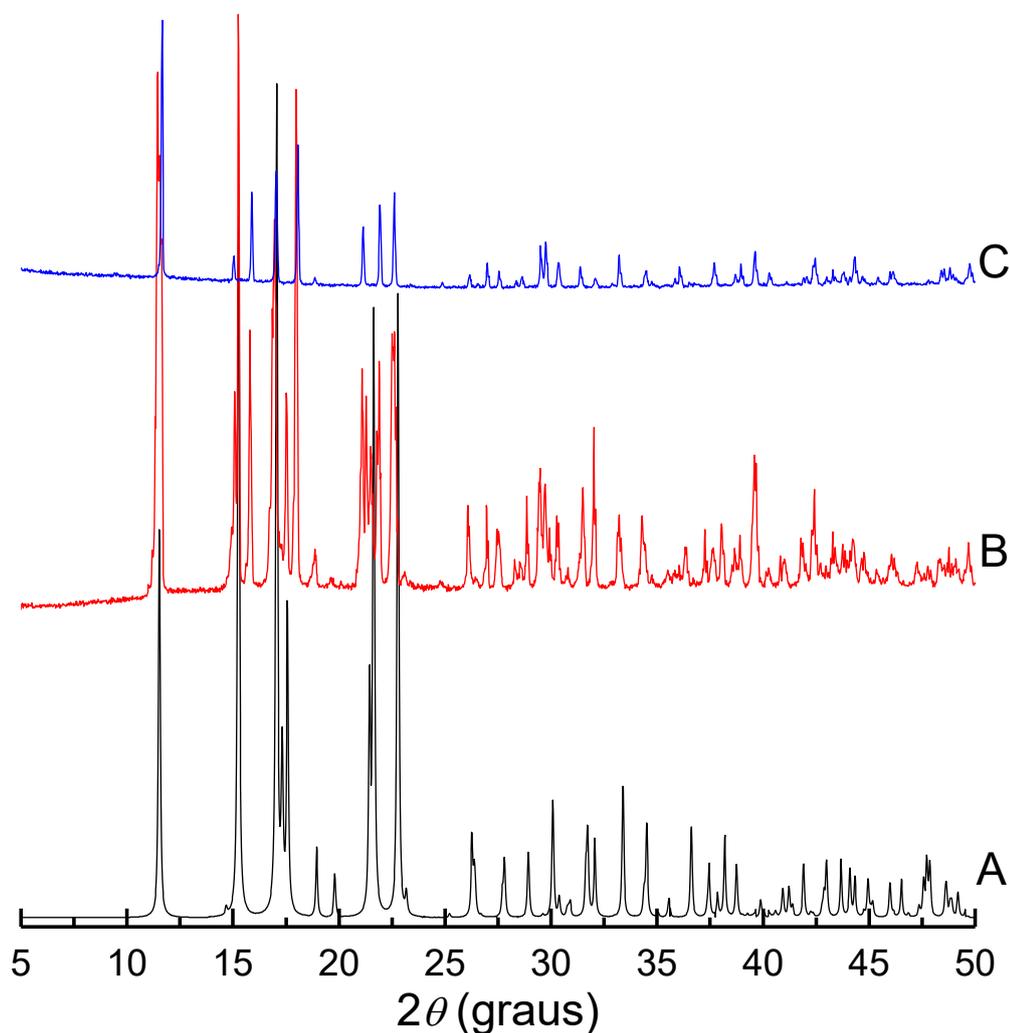
Entre 300 e 460 °C observa-se uma grande perda de massa, que deve estar associada à decomposição térmica do material. A curva DTA mostra a existência de diversos eventos térmicos associados à essa perda de massa, como indicam os picos assinalados na curva DTA da FIG. 5.11.

Depois do aquecimento acima de 550 °C nenhum evento térmico acontece e praticamente não há variação e massa até 900 °C, depois do que restam 25,3% da massa inicial. Então, provavelmente a Ni-MOF se decompõe, com aquecimento, formando apenas o óxido de níquel (NiO).

#### 5.5.4 Difractometria de raio X de pó

O difratograma da FIG. 5.12 (A) corresponde ao difratograma calculado para a estrutura resolvida por difração de raio X por monocristal, onde observa-se um conjunto de picos em valores de  $2\theta$  aproximados aos valores observados nos difratogramas dos compostos similares de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$  mostrados no Anexo 1, compostos cujas respectivas estruturas são similares à da Ni-MOF. Alguns picos, neste difratograma, estão deslocados em relação aos picos observados nos difratogramas dos compostos similares, como mostram os valores destacados em negrito e dispostos na TAB. 5.8, que apresenta

uma listagem de atribuições de alguns dos principais picos observados nos respectivos difratogramas calculados das MOFs com estruturas similares.



**Figura 5.12:** Difratogramas de raio X da Ni-MOF  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  (A) calculado, tal como (B) obtido em processo hidrotérmico e (C) do produto obtido pelo processo hidrotérmico lavado por contato com água destilada por várias horas.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Apesar desses deslocamentos, a estrutura resolvida da Ni-MOF pertence ao mesmo sistema cristalino e grupo pontual aos quais pertencem as demais estruturas similares e as diferenças derivadas desses deslocamentos resultam em mudanças de parâmetros de célula unitária como comprimentos das direções cristalográficas  $a$ ,  $b$  e  $c$ , volume da célula unitária, além de distintos comprimentos e ângulos de ligações.

A FIG. 5.12 (B) corresponde ao difratograma do produto do tratamento hidrotérmico do complexo  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  tal como obtido e pode-se notar a presença de picos adicionais aos calculados para a estrutura resolvida da Ni-MOF. Esses picos são notados principalmente próximos aos valores e  $2\theta$  de  $15^\circ$  e  $22^\circ$ , mas também nota-se que o

primeiro pico, que corresponde ao plano cristalográfico (011), apresenta-se alargado, sugerindo a presença de um pico adicional para o composto tal como preparado.

**Tabela 5.8:** Valores de  $2\theta$  dos principais picos observados nos difratogramas calculados pelo programa Mercury para as estruturas cristalinas resolvidas das MOFs  $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ ,  $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ ,  $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  e  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ .

Plano Cristalino	Valores de $2\theta$ ( $^\circ$ )			
	$[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$	$[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$	$[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$	$[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$
(011)	11,6	11,8	11,6	11,6
(110)	15,1	15,1	15,0	15,2
(002)	15,7	16,1	15,9	<b>15,3</b>
(111)	17,1	17,1	17,0	17,1
(012)	17,9	18,3	18,1	<b>17,6</b>
(021)	18,7	19,0	18,7	19,0
(120)	21,0	21,2	21,1	21,4
(112)	21,8	22,1	21,9	<b>21,5</b>
(121)	22,5	22,7	22,6	22,9
(201)	26,2	26,1	26,1	-

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

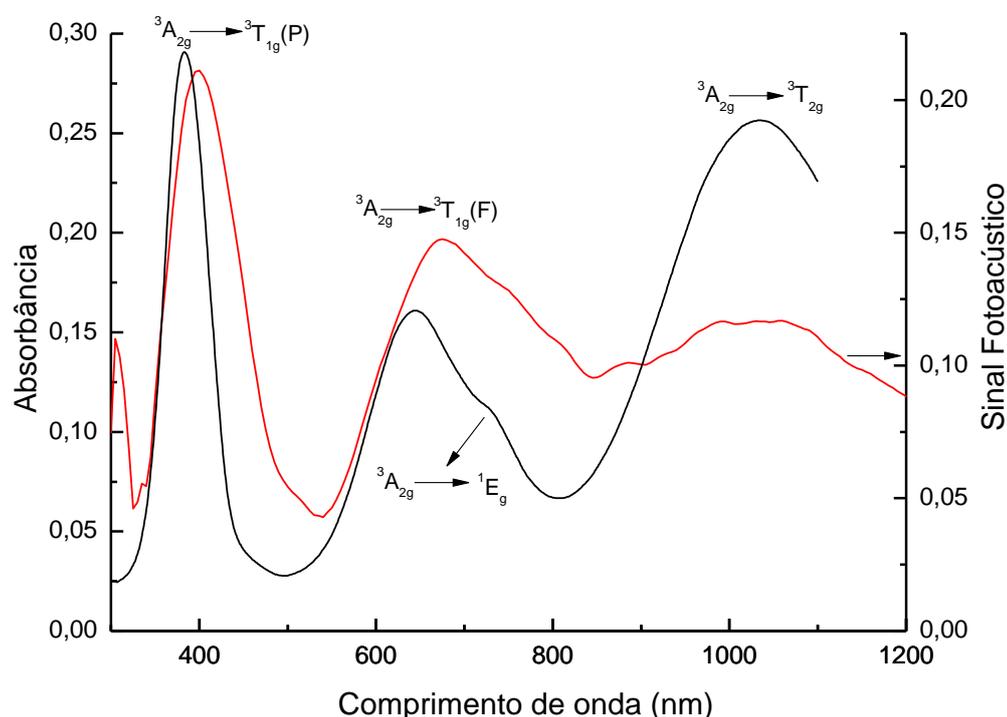
Isso sugere ou a presença de uma fase cristalina adicional ou de material adsorvido e, na tentativa de purificar o produto obtido, a massa total do produto sintetizado foi colocada em água destilada (cerca de 100 mL) e deixada em repouso por 24 horas sendo então filtrada, seca e submetida novamente a análise por difração de raio X de pó. O difratograma correspondente é mostrado na FIG. 5.12 (C), onde percebe-se que os picos adicionais foram suprimidos, indicando a solubilização do contaminante e o conjunto de picos desse difratograma torna-se ainda mais semelhantes aos observados para as estruturas similares mostrados no Anexo 1. É mister também afirmar que o difratograma da Ni-MOF lavada apresenta deslocamentos de alguns picos em relação aos picos do difratograma calculado pela resolução da estrutura, porém esses deslocamentos proporcionam que este torne-se ainda mais similar aos observados para estruturas semelhantes.

Como o contaminante solubilizou em água e os seus picos de difração apresentaram em valores de  $2\theta$  muito próximos aos da Ni-MOF, é possível que tal contaminante seja o complexo  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  ou o próprio ácido glutâmico (Anexo 2) que é regenerado parcialmente na reação e obtenção da Ni-MOF (equação 5.2). O ácido glutâmico apresenta solubilidade a 25 °C de 8,75 g L<sup>-1</sup> [67], ou seja, é razoavelmente solúvel e, como no processo reacional a quantidade máxima do ácido glutâmico que pode ser regenerada é de 0,5 x10<sup>-3</sup> mol (uma vez que foram utilizados 10<sup>-3</sup> mol do  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ , o volume de 12 mL

utilizado seria suficiente para dissolver todo ácido glutâmico regenerado). Se o contaminante for o ácido glutâmico, o mesmo só poderia estar adsorvido na estrutura da Ni-MOF e não como uma fase cristalina adicional. O complexo  $[\text{Ni}(\text{HGLu})_2]$  também é bastante solúvel em água, sendo difícil de precipitar. Porém, uma vez obtido no estado sólido, mesmo sendo amorfo, dissolve-se apenas lentamente em água. Por essa razão, especula-se sobre a possibilidade de que, caso o contaminante seja o  $[\text{Ni}(\text{HGLu})_2]$ , o mesmo pode estar presente ou na forma de uma fase cristalina adicional ou também adsorvido. Embora não tenha sido possível obter cristais nas inúmeras tentativas de cristalização feitas para esse composto, pode ser possível que as condições do meio reacional utilizadas no processo hidrotérmico tenham sido suficientes para formar cristais desse complexo, entretanto sem possibilidade de separá-lo da Ni-MOF a não ser por dissolução.

### 5.5.5 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) da Ni-MOF

O espectro UV-Vis da Ni-MOF, FIG. 5.13, foi obtido por espectroscopia fotoacústica.



**Figura 5.13:** Espectros eletrônicos da Ni-MOF: em vermelho o espectro do material sólido obtido por fotoacústica e em preto o espectro convencional da solução aquosa obtida pela dissolução da Ni-MOF.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Durante os testes de lavagem da Ni-MOF para sua purificação, ao deixá-la em contato com água por períodos superiores a 12 horas, notou-se que a solução começava a

adquirir cor esverdeada que aumentava de intensidade com o aumento do tempo de contato. O espectro eletrônico dessa solução também é apresentado na FIG. 5.14, para efeito de comparação.

No espectro eletrônico da Ni-MOF no estado sólido (espectro em vermelho) a banda de menor intensidade, que corresponde a  $10Dq$  ( $\nu_1$ , correspondente à transição  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$ ) não apresenta-se resolvida e, na região, nota-se um conjunto de bandas sobrepostas de baixa intensidade. Entretanto, as bandas correspondentes às demais transições ( $\nu_2$  e  $\nu_3$ , transições  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$  (F) e  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$  (P), respectivamente em 676 nm e 399 nm) apresentam-se bem visíveis. A partir das energias respectivas das bandas  $\nu_2$  e  $\nu_3$  pode-se calcular os valores de B e Dq [108, 115]. Dessa forma obteve-se para a Ni-MOF o valor do parâmetro de Racah B = 806  $\text{cm}^{-1}$  e Dq de 937,2  $\text{cm}^{-1}$ , o que equivale ao valor de  $\nu_1 = 1067$  nm e mesmo valor de  $10Dq$  que o complexo  $[\text{Ni}(\text{Glu})_2]$  no estado sólido. O valor do parâmetro nefelauxético para a Ni-MOF é de 0,746.

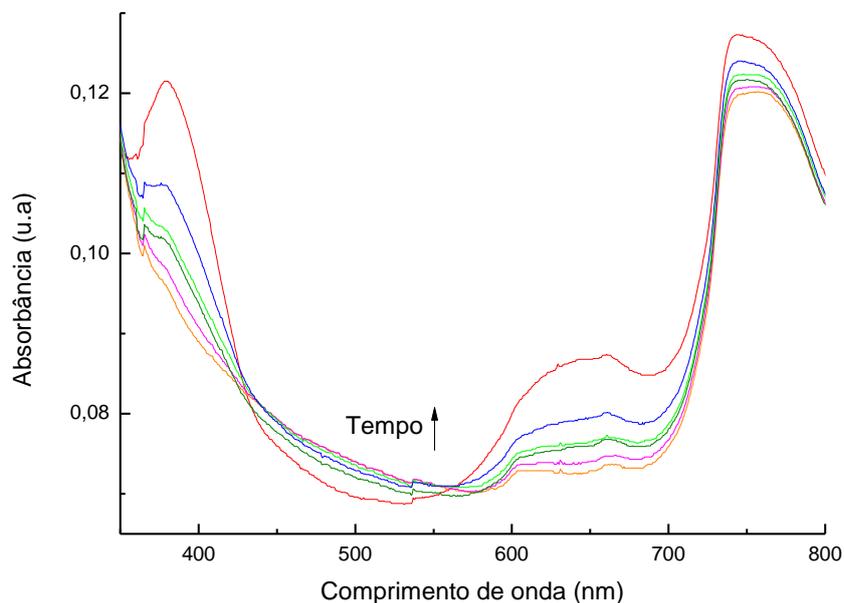
No espectro eletrônico da solução aquosa resultante da dissolução da Ni-MOF em água (espectro em preto da FIG. 5.14) observam-se as três bandas ( $\nu_1 = 1034$  nm,  $\nu_2 = 645$  nm e  $\nu_3 = 384$  nm) correspondentes às transições relacionadas ao sistema  $d^8$  e os valores correspondentes de seus comprimentos de onda são praticamente idênticos aos observados no espectro da solução aquosa do complexo  $[\text{Ni}(\text{Glu})_2]$  ( $\nu_1 = 1038$  nm,  $\nu_2 = 648$  nm e  $\nu_3 = 384$  nm), sendo, portanto, os parâmetros B, Dq e  $\beta$  praticamente os mesmos.

### **5.5.6 Acompanhamento da solubilização da Ni-MOF por Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) e do pH**

Como a Ni-MOF mostrou-se “solúvel” com o decorrer do tempo de contato com a água, acompanhou-se essa “solubilização” por espectroscopia eletrônica, FIG. 5.14 e por medidas do pH da solução resultante, FIG. 5.15.

Transcorridas 24 horas observou-se a dissolução total da Ni-MOF e a solução ficou com cor esverdeada. Os espectros UV-Vis da FIG. 5.14 mostram a evolução de duas bandas, uma próxima a 400 nm e outra próxima a 650 nm. Em tempos de contato muito baixo essas bandas estão ausentes e, com aumento do tempo de contato com a água, essas bandas surgem e têm a intensidades aumentada. Essas bandas são correspondentes às transições  $\nu_2$  e  $\nu_3$  de íons  $\text{Ni}^{2+}$  em campo octaédrico. Uma terceira banda próxima a 750 nm é observada já na solução resultante do primeiro contato entre a água e a Ni-MOF. Entretanto, essa banda também está presente no espectro do ácido glutâmico puro (conforme espectro mostrado no Anexo 3), sendo assim, mesmo

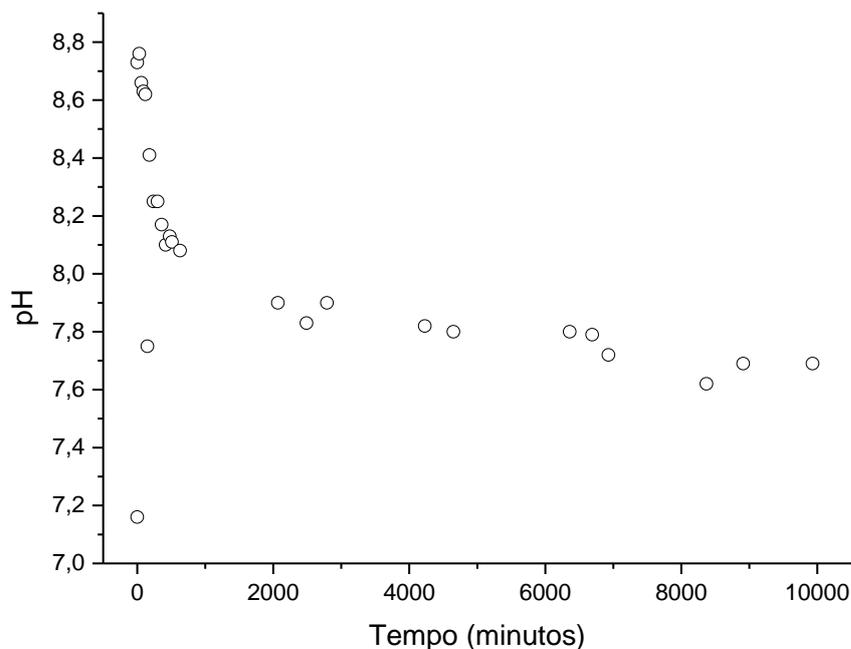
observando um pequeno aumento de intensidade desta banda com o decorrer do tempo de contato não se pode afirmar que se trata apenas da “dissolução” da Ni-MOF.



**Figura 5.14:** Espectros UV-Vis do acompanhamento da dissolução da Ni-MOF em função do tempo. O tempo aumenta do espectro laranja ao vermelho.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

De qualquer forma, a transição  $\nu_1$  esperada para íons  $\text{Ni}^{2+}$  em campo octaédrico não pode ser observada nesses casos, pois a mesma ocorre em comprimento de onda próximo a 1000 nm, região em que o ácido glutâmico apresenta também uma intensa banda (Anexo 3).

O acompanhamento do processo de “dissolução” da Ni-MOF em água por medidas de pH, FIG. 5.15, mostra que o pH salta de 7,16 para 8,77 no primeiro momento de contato da água com a Ni-MOF e, então, o pH diminui lentamente até estabilizar, depois de uma semana de contato, em aproximadamente, 7,7.



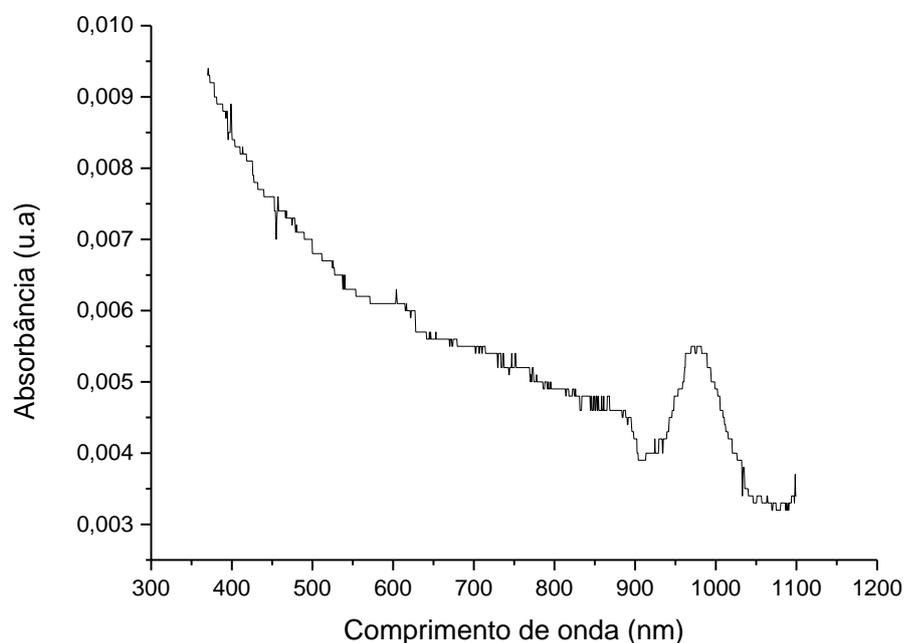
**Figura 5.15:** Variação do pH em função do tempo de contato da Ni-MOF com água destilada.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Esses resultados indicam que não apenas ocorre a “dissolução” da Ni-MOF com aumento do tempo de contato da mesma com a água, mas também algumas alterações no meio devem estar ocorrendo concomitantemente, de maneira que o pH seja afetado. Uma das possibilidades aventadas é a de que a Ni-MOF esteja interferindo no equilíbrio iônico da água, pela captura de um íon  $H^+$ . Para verificar essa possibilidade, a Ni-MOF foi deixada em contato com um solvente não protônico, o etanol, por 30 dias em um tubo fechado. Nessas condições, mesmo depois dos 30 dias, o sólido permaneceu inalterado e o solvente manteve-se límpido e incolor, como mostrado na FIG. 5.16.



**Figura 5.16:** Ni-MOF em etanol depois de decorridos 30 dias do contato.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

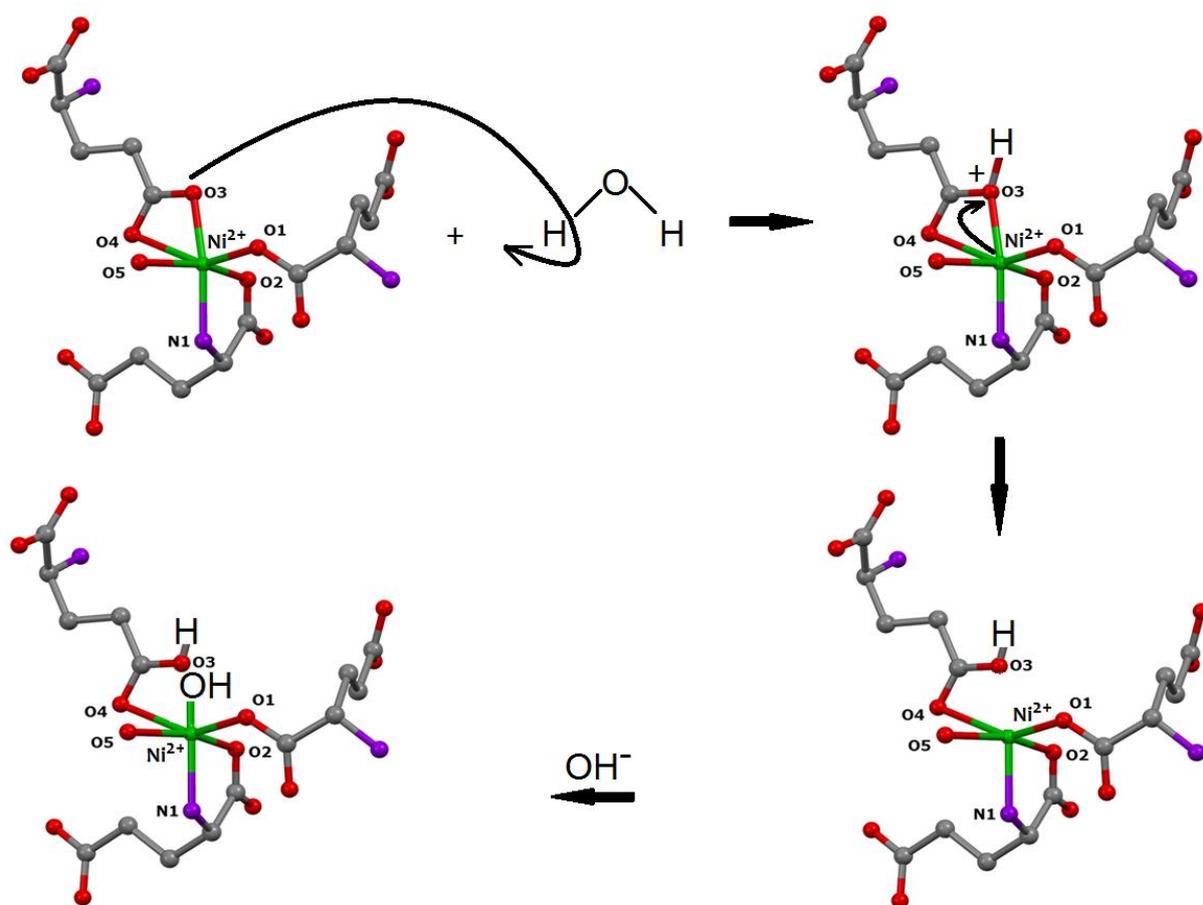
O espectro do solvente depois desses 30 dias de contato mostrou apenas uma banda de fraca intensidade próxima a 1000 nm, indicando a presença de uma diminuta quantidade de ácido glutâmico em solução (FIG. 5.17).



**Figura 5.17:** Espectro UV-Vis do etanol depois de 30 dias em contato com a Ni-MOF.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024

Esses dados em conjunto permitem elaborar uma hipótese para explicar as mudanças do pH da água e a “dissolução” da Ni-MOF depois do contato prolongado com esse solvente. Sugere-se que imediatamente ao contato da água com a Ni-MOF, o próton proveniente da água, protona um dos oxigênios da carboxila da cadeia lateral do aminoácido (Oxigênio 3 - O3), quebrando a ligação entre o íon metálico e o O3 (FIG. 5.18), deixando o centro metálico pentacoordenado e aumentando a concentração de OH<sup>-</sup> em solução, o que eleva o pH. Com o passar do tempo, os íons OH<sup>-</sup> presentes em solução ocupam a vacância deixada na esfera de coordenação do íon Ni<sup>2+</sup>, diminuindo o pH, formando agora um novo composto de níquel e favorecendo a dissolução. Então, não se trata de uma dissolução, mas de uma modificação do composto, que passa de uma MOF à um polímero de coordenação. Essa hipótese é reforçada pelo fato de que a solução originada do contato da Ni-MOF com a água foi submetida às mesmas condições utilizadas no processo de síntese (reator fechado a 100 °C por 24 e 48 h) e nenhum sólido cristalino foi formado. Caso tivesse ocorrido apenas uma dissolução, seria lógico esperar a regeneração da Ni-MOF, o que, entretanto, não aconteceu. O processo de modificação da Ni-MOF é mostrado na FIG. 5.18.

Isso é bastante razoável de supor, uma vez que o comprimento da ligação M-O3 para a Ni-MOF, TAB. 5.5, é menor que para as MOFs similares de cobalto, cobre e zinco, e, mesmo sendo a ligação M-O4 ligeiramente maior na Ni-MOF que nas demais MOFs em questão, a tensão no anel de quatro membros deve ser maior na Ni-MOF. Além disso, estudos anteriores [116] mostraram que a acidez do próton da cadeia lateral do aminoácido coordenado ao íon  $\text{Ni}^{2+}$  é bastante baixa, o que favoreceria a captura do próton da água.

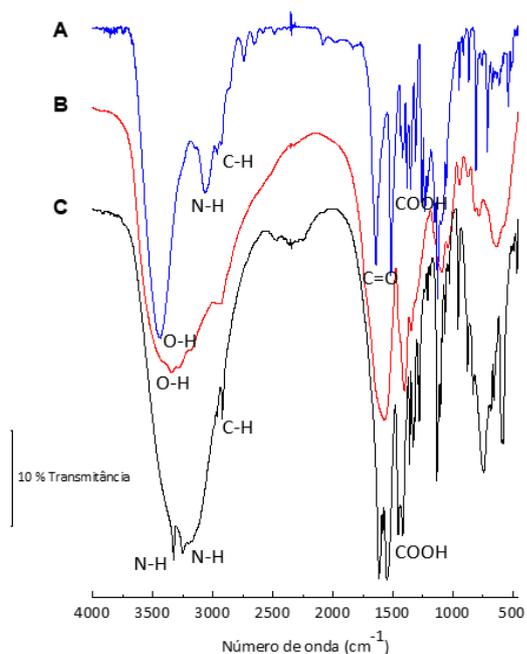


**Figura 5.18:** Sugestão para o processo de transformação da Ni-MOF em presença de água.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

## 5.6 Comparações dos resultados de TGA, UV-vis e FTIR do complexo com os da MOF

### 5.6.1 Comparação entre espectros FTIR do ácido glutâmico, do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ e da Ni-MOF.

No espectro infravermelho do ácido glutâmico, FIG. 5.19 (A), são observadas várias bandas, sendo as principais uma banda larga centrada em  $3440 \text{ cm}^{-1}$  devida à vibrações de estiramento de grupos  $-\text{OH}$  de ácidos carboxílicos, uma banda de média intensidade em  $3060 \text{ cm}^{-1}$  que é devida à vibrações de estiramento de ligações  $\text{N-H}$  de grupos  $-\text{NH}_3^+$  presentes no aminoácido livre na forma zwitteriônica [113].



**Figura 5.19:** Espectros no infravermelho com Transformada de Fourier (A) do ácido glutâmico, (B) do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e (C) da Ni-MOF  $[\text{NiGlu}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ .  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Também são notadas as bandas de intensidade fraca dos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações C-H em  $2965\text{ cm}^{-1}$  e  $2930\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, a banda de intensidade forte do estiramento de ligações C=O em  $1639\text{ cm}^{-1}$  e as bandas dos estiramentos assimétrico e simétrico de ligações dos grupos carboxilatos em  $1513\text{ cm}^{-1}$  e  $1417\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. A listagem completa das bandas observadas no espectro infravermelho do ácido glutâmico livre e as respectivas atribuições [113] encontram-se na TAB. 5.3.

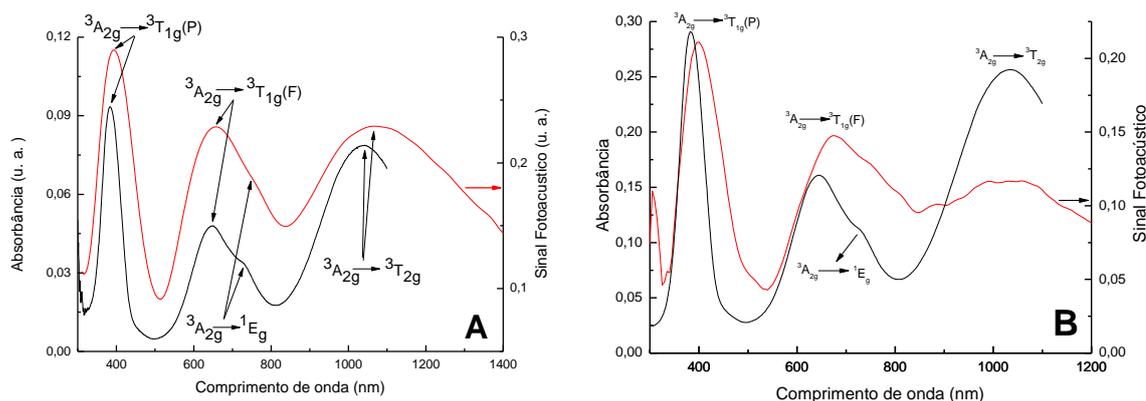
O espectro FTIR da Ni-MOF, FIG. 5.19 (C), apresenta melhor a resolução das bandas que o espectro do complexo precursor. No espectro do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , FIG. 5.19 (B), é possível observar uma banda larga entre  $3600$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$ , devido, provavelmente, às vibrações de estiramento das ligações O-H do aminoácido.

No espectro FTIR da Ni-MOF, FIG. 5.19 (C), não há presença deste grupo, pois não há presença de carboxilas protonadas, porém existe água ligada e hospedada na estrutura, justificando uma banda intensa nas regiões próximas às de vibrações de estiramento das ligações O-H.

### 5.6.2 Comparação do UV-Vis do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ e da Ni-MOF

Os espectros mostrados na FIG. 5.20 apresentam as transições características do íon  $\text{Ni}^{2+}$  em sistema octaédrico, com pequenas variações nos valores de energia dessas transições nos diferentes compostos estudados, sejam no estado sólido ou em solução.

Pelos espectros foi possível obter a razão nefelauxética em cada caso, sendo que o complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  em solução e o composto resultante da “dissolução” da Ni-MOF apresentaram razão nefelauxética próximas entre si, em torno de 0,772 e também próxima ao valor da razão nefelauxética do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  no estrado sólido, que foi de 0,779. A Ni-MOF no estado sólido apresentou razão nefelauxética de 0,746. Este valor menor de razão nefelauxética para o arranjo do tipo MOF mostra que a repulsão eletrostática na MOF é menor que nos demais compostos, apesar da facilidade com que a estrutura supramolecular da MOF é hidrolisada na presença de água.

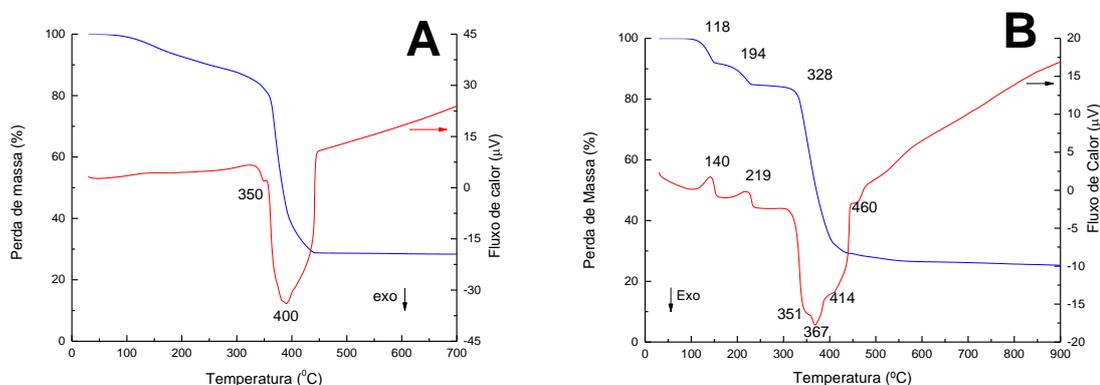


**Figura 5.20:** Espectros eletrônicos (A) do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e (B) da Ni-MOF  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ : em preto espectro convencional da solução aquosa obtida pela dissolução e em vermelho o espectro do material sólido obtido por fotoacústica.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

### 5.6.3 Comparação do TGA do complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ e da Ni-MOF.

Comparando as curvas de TGA do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e da Ni-MOF (FIG. 5.20) é possível observar uma diferença nítida no perfil de decomposição térmica. No TGA do complexo há duas perdas de massa, uma perda pequena e uma grande, com picos exotérmicos. A Ni-MOF, por sua vez, tem três perdas de massa evidentes com picos endotérmicos e exotérmicos.



**Figura 5.21:** Curvas termogravimétricas da Ni-MOF  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  e complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , respectivamente: TGA em azul e DTA em vermelho.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Ainda, existe uma distinção na decomposição dos dois materiais. A estabilidade térmica da fase orgânica no complexo é praticamente igual na MOF, uma vez que esta acontece em torno de 350 graus nos dois compostos. Entretanto, as perdas de água da estrutura da MOF acontecem ordenadamente, em duas temperaturas distintas: uma para a água fisicamente ligada e outra para a água quimicamente ligada.

## 5.7 Teste de Toxicidade

Para o teste de toxicidade foi utilizada a concentração de 5000 ppm tanto para o teste larvicida quanto para as moscas. Inicialmente foi realizado um teste piloto e verificou que concentrações menores eram insignificantes para o teste.

### 5.7.1 Teste de toxicidade com as larvas das moscas *Drosophila melanogaster*

Foi calculado inicialmente a média do número de larvas sobreviventes e foi possível observar que os precursores, ácido glutâmico e carbonato básico de níquel, e os compostos sintetizados, o complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e a solução aquosa derivada da Ni-MOF  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$  não são tóxicos, TAB. 5.9. É pertinente destacar que a concentração de 5000 ppm é uma concentração alta, por isso esses compostos não são considerados tóxicos.

**Tabela 5.9:** Comparação da média de larvas sobreviventes dos precursores e dos compostos sintetizados.

Compostos	Média - teste larvicida 24 h	Média - teste larvicida 48 h
Branco dos compostos sintetizados	9,66 ± 1,00	6,88 ± 1,96
Complexo $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$	9,44 ± 1,13	8,33 ± 1,22
Solução aquosa derivada da Ni-MOF	9,77 ± 0,44	7,44 ± 2,12
Branco dos precursores	10,00 ± 0,00	9,22 ± 0,97
Carbonato básico de níquel	9,87 ± 0,34	9,12 ± 0,99
Ácido glutâmico	10,00 ± 0,00	9,66 ± 0,70

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Por meio da TAB. 5.9 é possível perceber que os valores das médias foram próximos de 10,00. Apenas a média do branco, avaliado em 48 h, foi abaixo de 7,00, provavelmente os resultados foram alterados por conta do calor.

### 5.7.2 Teste de toxicidade com as moscas *Drosophila melanogaster*

Observando a TAB. 5.10 é possível perceber que os valores das médias foram próximas de 10,00 e todas acima de 9,00, então pode-se considerar que os materiais não são tóxicos, caso contrário haveria uma grande taxa de mortalidade por parte das moscas.

**Tabela 5.10:** Comparação da média das moscas sobreviventes dos precursores e dos compostos sintetizados.

Compostos	Média - teste moscas 24 h
Branco dos compostos sintetizados	9,88 ± 0,33
Complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ]	9,55 ± 0,52
Solução aquosa derivada da Ni-MOF	9,77 ± 0,44
Branco dos precursores	9,88 ± 0,33
Carbonato básico de níquel	9,88 ± 0,33
Ácido glutâmico	9,88 ± 0,33

**Fonte:** Elaborado pelo autor

### 5.7.3 Teste ANOVA® para os precursores e compostos sintetizados

Ainda, para verificar a veracidade dos valores, foi realizado o teste ANOVA® de um fator. Foi testado se os três tratamentos eram iguais ( $H_0: T_1 = T_2 = 0$ ), ou se pelo menos um deles era diferente de zero ( $H_1: T_i \neq 0$ ), onde,  $p > 0,05$  não rejeita  $H_0$  e todos os tratamentos são iguais e  $p < 0,05$  rejeita  $H_0$  e pelo menos um dos tratamentos são diferentes de 0.

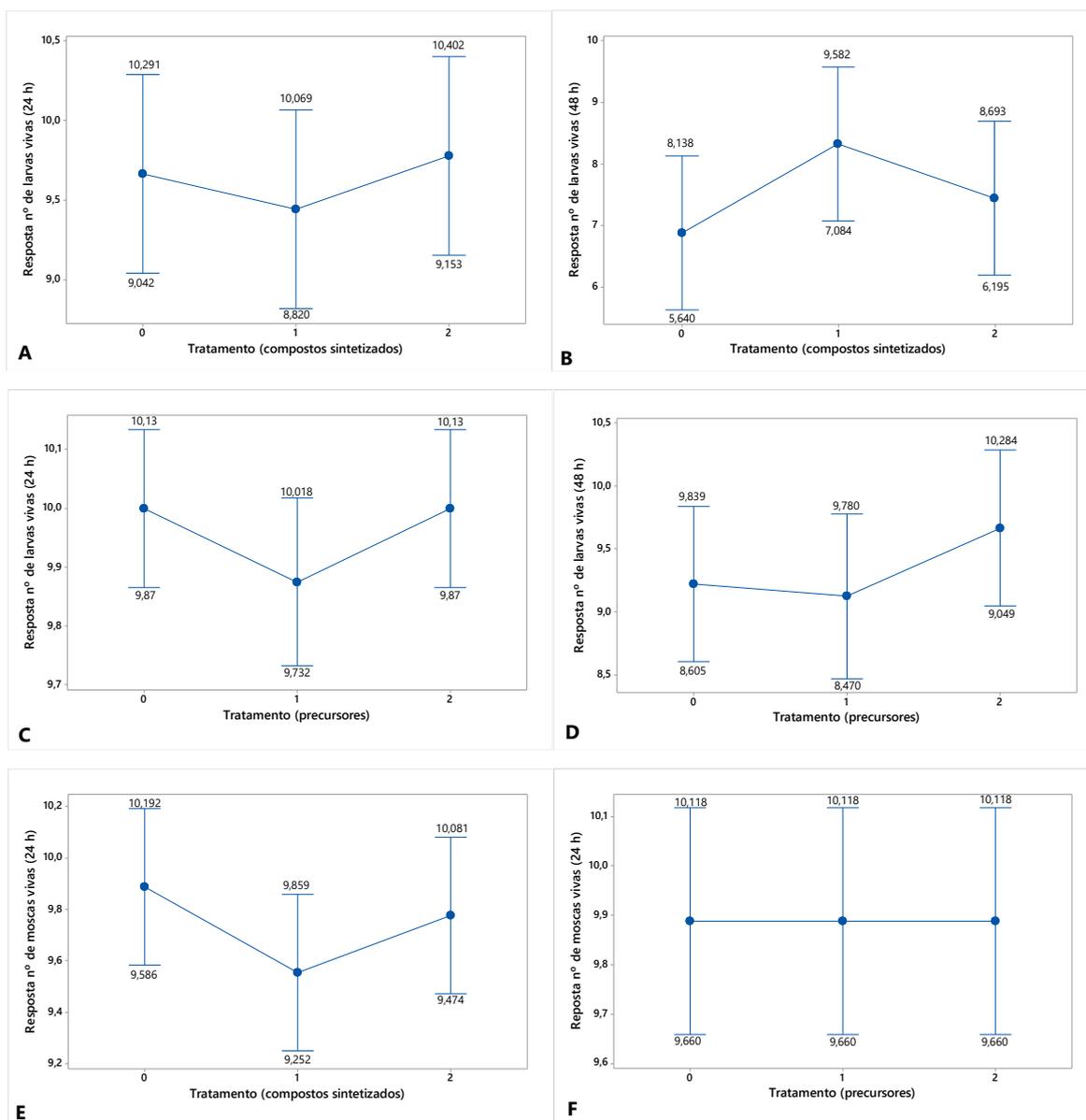
Dessa forma, obteve-se todos os valores maiores que 0,05 ( $p > 0,05$ ) como é possível observar na TAB. 5.11, portanto, não rejeita  $H_0$ , ou seja, não existe diferença entre os tratamentos.

**Tabela 5.11:** Valores de p para os precursores e compostos.

Teste	P <sub>valor</sub>
Complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e solução aquosa derivada da Ni-MOF (24h)	0,733
Complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e solução aquosa derivada da Ni-MOF (48h)	0,255
Ácido glutâmico e carbonato básico de níquel (24h)	0,338
Ácido glutâmico e carbonato básico de níquel (24h)	0,418
Número moscas vivas (complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] e solução aquosa derivada da Ni-MOF)	0,282
Número moscas vivas (ácido glutâmico e carbonato de níquel)	1,000

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Então, os dados foram plotados, FIG. 5.22, para testar o intervalo de confiança dos precursores (0 = branco; 1 = carbonato de níquel e 2 = ácido glutâmico) e dos compostos sintetizados (0 = branco; 1 = Complexo [Ni(Hglu)<sub>2</sub>] e 2 = solução aquosa derivada da Ni-MOF), para as larvas em 24 h e 48 h, e para as moscas vivas em 24 h.



**Figura 5.22:** Intervalos de confiança das larvas vivas (A) 24 h e (B) 48 h para os compostos sintetizados, onde 0 = branco, 1 = Complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e 2 = solução aquosa derivada da Ni-MOF; para os precursores (C) 24 h e (D) 48 h, onde 0 = branco; 1 = carbonato de níquel e 2 = ácido glutâmico; Intervalos de confiança para as moscas vivas para os compostos sintetizados (E) e precursores (F).

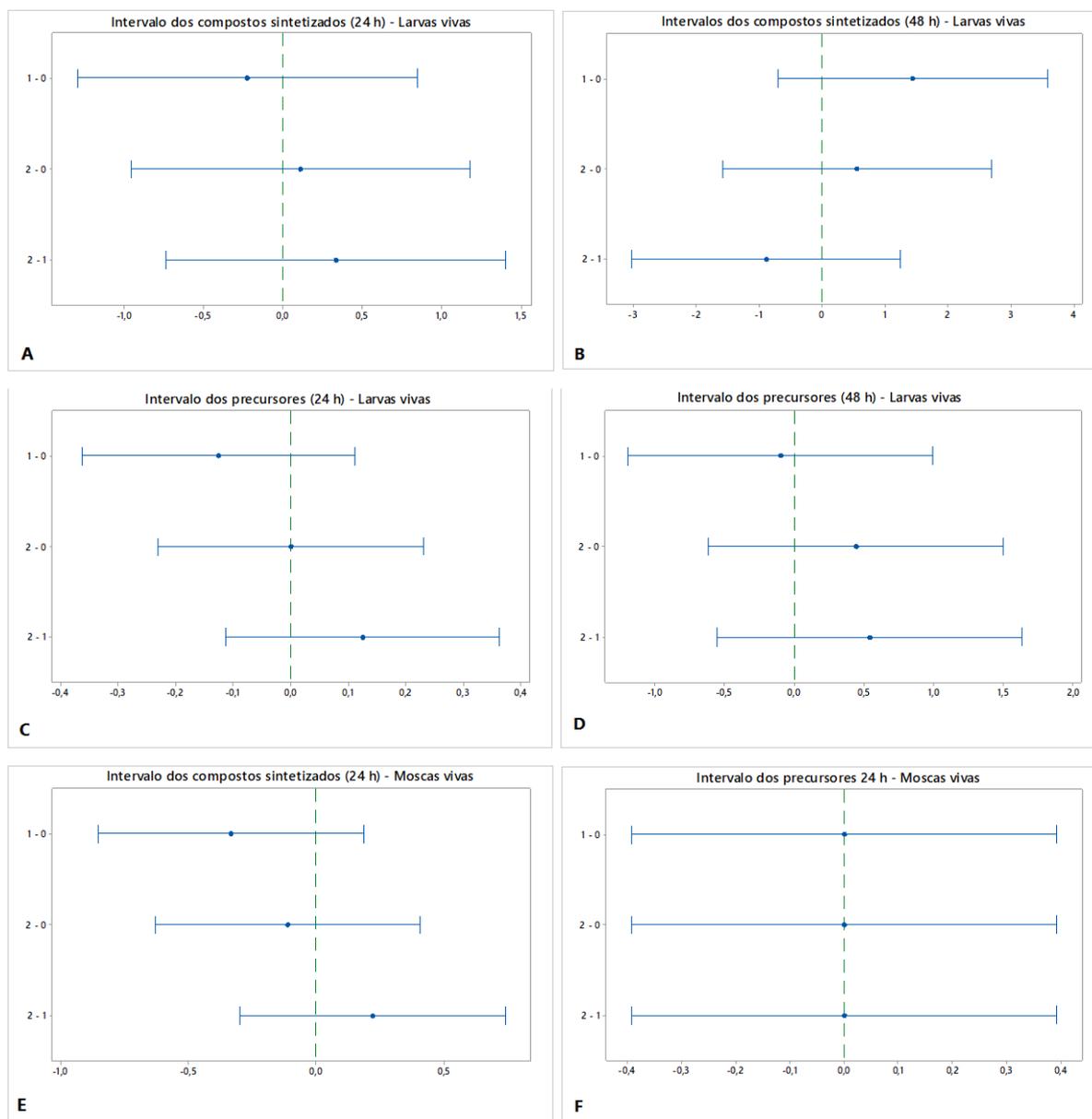
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024

A FIG. 5.22 é a representação gráfica da ANOVA<sup>®</sup>, onde se tem um intervalo de confiança em torno da média. Dessa forma, é possível observar a variação da média, onde tem-se uma probabilidade de 95% de que a verdadeira média esteja dentro desse intervalo.

Portanto, por meio da ANOVA<sup>®</sup> foi possível quantificar os dados obtidos para o teste de toxicidade e verificar que não houve diferenças significativas entre os testes realizados e que os compostos não apresentam toxicidade frente as moscas *Drosophila melanogaster*.

Ainda, foi realizada uma comparação dos intervalos de confiança para as larvas em 24 h e 48 h e moscas vivas em 48 h dos precursores, (0-1) branco-carbonato de níquel, (0-

2) branco-ácido glutâmico e (1-2) carbonato de níquel-ácido glutâmico e para os compostos sintetizados, do (0-1) branco-complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , (0-2) branco-solução aquosa derivada da Ni-MOF e (1-2) complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ -solução aquosa derivada da Ni-MOF, (FIG. 5.23) e também não houve diferenças estatísticas significativas, pois todos os intervalos estão entre zero.



**Figura 5.23:** Comparação entre os compostos sintetizados e o branco, para as larvas vivas (A) 24 h e (B) 48 h para os compostos sintetizados, onde (0-1) branco-complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ , (0-2) branco-solução aquosa derivada da Ni-MOF e (1-2) complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$ -solução aquosa derivada da Ni-MOF; para os precursores (C) 24 h e (D) 48 h, onde (0-1) branco-carbonato de níquel, (0-2) branco-ácido glutâmico e (1-2) carbonato de níquel-ácido glutâmico; Comparação entre os precursores e o branco das moscas vivas para os compostos sintetizados (E) e precursores (F).

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024

Então, pelo observado nos testes é interessante destacar que metais complexados apresentam baixa ou nenhuma toxicidade frente às moscas *Drosophila melanogaster*. Isso

se deve, provavelmente, ao fato do metal estar complexado, não sendo capaz de liberar íons livres, que causam a toxicidade.

## 5.8 Teste antimicrobiano

Inicialmente foi realizado um teste piloto com a levedura *Candida albicans* e com as bactérias *gram positivas* e *gram negativas*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, respectivamente, e notou-se que houve atividade apenas para a levedura. Dessa forma, para as duas bactérias não houve atividade inibitória significativa até concentração máxima de 250 µg/mL e não houve necessidade de realizar a análise das microplacas na leitora.

Porém, na literatura encontra-se registros de inibição da *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* por parte das MOFs de cobalto, cobre e zinco por meio da técnica de disco-difusão, destacando-se que para a bactéria *gram positiva* houve uma inibição melhor, provavelmente por conta das diferenças estruturais das células, onde há uma melhor interação entre metal-ligante e a parede celular [69, 116]. Também há publicações, sobre a atividade antibacteriana de complexos de prata, zinco e cobre [117-119].

## 5.9 Teste antifúngico

Nesse sentido, com o objetivo de investigar a atividade e a concentração inibitória mínima (MIC) frente à levedura *Candida albicans* foram realizados os ensaios da atividade antifúngica com placas de microdiluição. Portanto, foram realizados testes antifúngicos com os materiais estudados e para melhor organização das placas e dos resultados os compostos foram nomeados de A à H, como consta na TAB. 5.12 abaixo:

**Tabela 5.12:** Nome dos compostos analisados no teste antifúngico.

<b>Designação/ Compostos</b>	<b>Substâncias testadas</b>	<b>Funcionalidade</b>
<b>A</b>	Solução aquosa originada da Ni-MOF (nova)	Produto obtido
<b>B</b>	Solução aquosa originada da Ni-MOF (antiga)	Produto obtido
<b>C</b>	Complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] (novo)	Produto obtido
<b>D</b>	Complexo [Ni(Hglu) <sub>2</sub> ] (antigo)	Produto obtido
<b>E</b>	Ácido glutâmico	Precursor
<b>F</b>	Carbonato básico de níquel	Precursor
<b>G</b>	Fluconazol	Controle comercial
<b>H</b>	Anfotericina B	Controle comercial

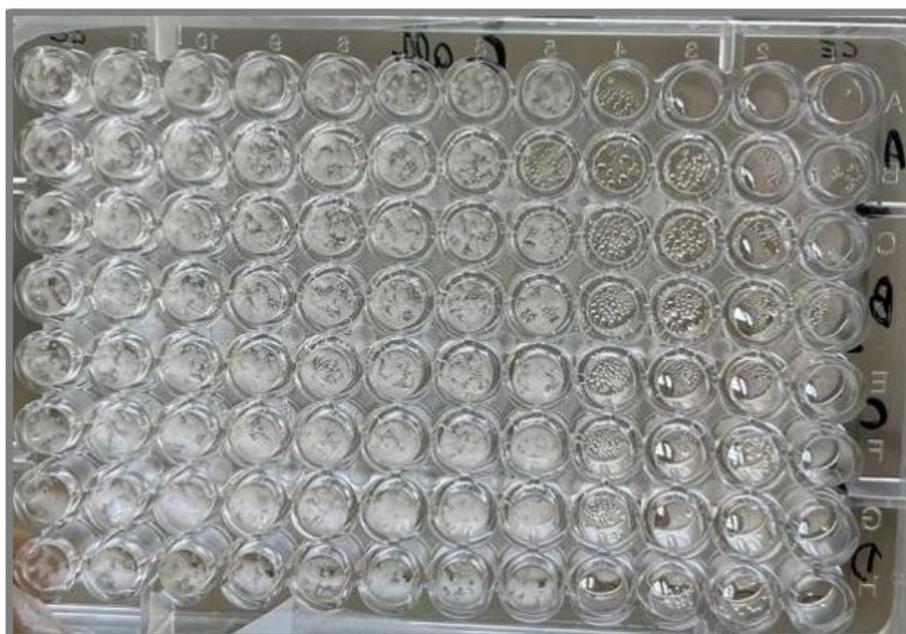
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

O nome solução aquosa originada da Ni-MOF e complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  antigo/novo se deu devido a quantidade de tempo que foram sintetizados. Portanto, a MOF e o complexo antigos foram sintetizados a mais tempo e estavam guardados. Já a MOF e o complexo novo foram sintetizados mais recentemente. Foram utilizados os quatro compostos com o intuito de realizar uma comparação e verificar se houve diferenças significativas. Para leveduras, a leitura é realizada normalmente em 48 h, mas foi realizada em 24 h e 48 h para uma comparação.

### 5.9.1 Análise visual em 24 horas

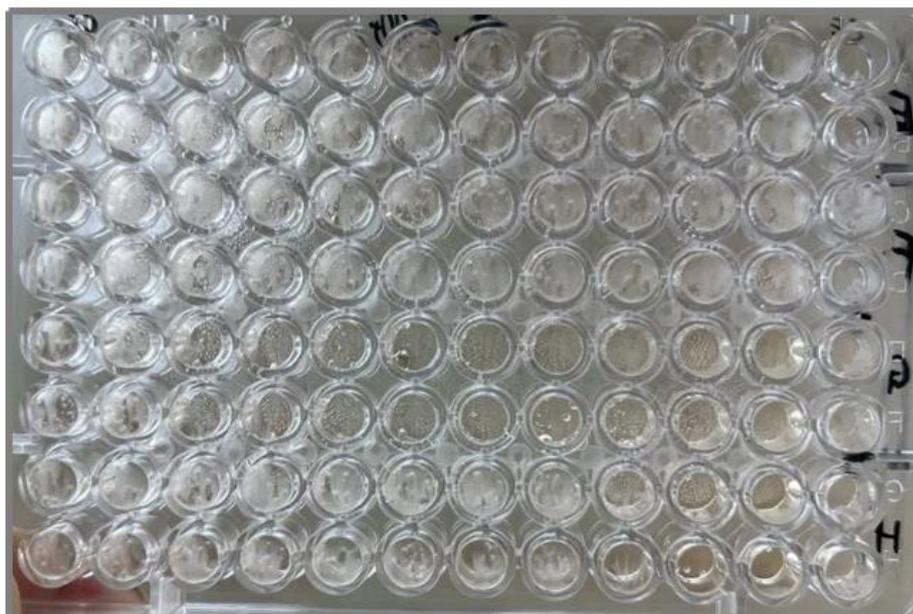
Primeiro, foi realizado a análise visual dos produtos obtidos, A-D. Dessa forma, foi possível observar, FIG. 5.24, que houve inibição até a 3ª concentração (coluna 4), ou seja, a MIC foi de 62,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para os compostos A, B, C e D.

Lembrando que, a concentração inicial foi de 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para estes compostos. A 1ª coluna é o controle de esterilização e onde houve turbidez há o crescimento de leveduras, não havendo inibição.



**Figura 5.24:** Resultado da atividade de inibição dos produtos obtidos em 24 h.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Já para a placa de microdiluição dos compostos E-H (FIG. 5.25) pode-se observar que os precursores (E e F) não inibiram a levedura. É interessante ressaltar que a concentração inicial para o precursor F foi de 62,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , pois foi calculada a quantidade de metal presente nos compostos sintetizados e para o precursor (E) e controles comerciais G e H foi de 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .



**Figura 5.25:** Resultado da atividade de inibição dos precursores e dos controles comerciais em 24 h.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Os controles comerciais inibiram a atividade fúngica, como esperado. O controle G inibiu até a 9ª concentração (coluna 10) e o controle H até a 2ª concentração (coluna 3), ou seja, a MIC foi de 0,97 µg/mL e 125 µg/mL respectivamente.

### 5.9.2 Análise visual em 48 horas

Observando a FIG. 5.26, para os compostos de A-D (produtos) houve uma pequena alteração em 48 h, a MIC foi de 128 µg/mL, ou seja, houve inibição da atividade antifúngica até a 2ª concentração da placa de microdiluição, tanto para o complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  quanto para solução aquosa da Ni-MOF.

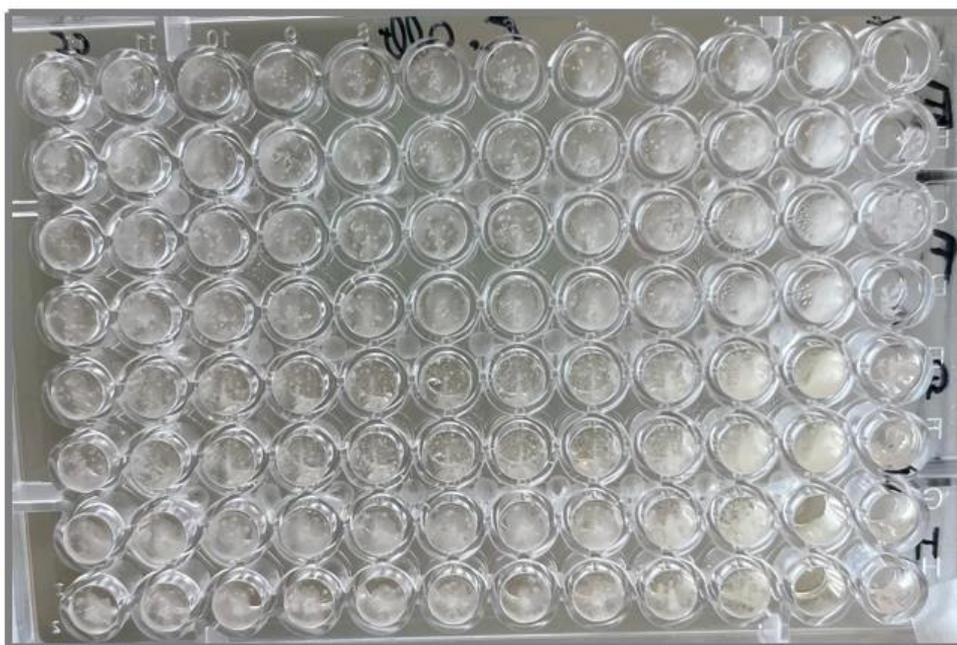
Dessa forma, é interessante destacar que já é conhecida na literatura a atividade antifúngica de muitos complexos [120]. Patra e colaboradores, por exemplo, relataram a inibição de complexos metálicos de cobre, cobalto e níquel contra a *Candida albicans*. [121]. Yamgar e colaboradores descreveram a atividade do complexo de zinco contra essa mesma levedura [122].

Ainda, em relação a *Candida albicans*, Yang e colaboradores ressaltaram a atividade inibitória da MOF de cobre [123]. Veerana e colaboradores também descreveram sobre a inibição de diferentes MOFs de ferro [124]. Portanto, é pertinente relatar que já é estudada a atividade de complexos e MOFs frente a leveduras.



**Figura 5.26:** Resultado da atividade de inibição dos produtos obtidos em 48 h.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Para os precursores E e F (FIG. 5.27) também não teve mudanças, ou seja, não houve inibição por parte dos precursores, estes foram analisados mesmo não tendo inibição em 24 h, pois a MIC poderia aumentar em 48 h. Já para o controle comercial houve mudanças significativas, pois para o composto G e H, não houve mais inibição, provavelmente por conta do fluconazol ter atividade fungistática. E a anfotericina pode ter sido contaminada, pois possui ação fungicida.



**Figura 5.27:** Resultado da atividade de inibição dos precursores e dos controles comerciais em 48 h.  
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Como os precursores (compostos E e F) não foram capazes de inibir o crescimento da levedura, podemos supor que foi pertinente a síntese dos produtos (compostos A, B, C e D), pois o complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e a solução derivada da Ni-MOF conseguiram inibir a mesma, obtendo as MIC de 62,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para 24 h e 48 h respectivamente, mostrando atividade antifúngica contra a *Candida albicans*.

Portanto, a atividade antifúngica do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e da solução aquosa derivada da Ni-MOF pode ser explicada pela entrada de cátions e do ligante orgânico na parte fisiológica da levedura, ocasionando a desestabilização ou morte celular da mesma. Dessa forma, a liberação ocorre por meio da degradação da estrutura [125].

Isso pode ser explicado, pois os átomos metálicos possuem a facilidade de perder elétrons e ficarem carregados positivamente, ocasionando sua solubilidade em membranas celulares biológicas. Dessa forma, como estão com vacância de elétrons irão interagir com biomoléculas que possuem grande quantidade de elétrons, como proteínas ou DNA [126].

Nesse sentido, cátions como Ca, Mg, K, Zn e Fe atrelados a ligantes orgânicos como aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleobases, porfirinas e sacarídeos estão sendo muito utilizados em estudos de MOFs, pois são substâncias presentes no organismo humano [125]. Então, utilizando estes compostos, pode-se produzir fármacos com atividade antimicrobiana e aumentar as chances de maior compatibilidade com os seres humanos, ocasionando a diminuição dos efeitos colaterais.

As MOFs estão sendo muito utilizadas no ramo biomédico, pois apresentam funções relevantes como liberação controlada e biocompatibilidade com o organismo humano. Então, é muito interessante adicionar cátions bioativos aos ligantes terapêuticos presentes nessas estruturas e formar compostos com atividade antimicrobiana. [125].

### **5.9.3 Análise realizada na Leitora de microplacas dos compostos A, B, C e D.**

Para confirmar e comparar a inibição dos compostos sintetizados foi realizado a leitura na leitora de microplacas em 24 h, além da leitura visual em 24 h e 48 h como citado anteriormente, TAB. 5.13. Foi estabelecido como MIC o valor de 80% de percentual de inibição para os compostos obtidos. Dessa forma, temos:

**Tabela 5.13:** Comparação do MIC visual e da leitora dos compostos A, B, C e D frente ao fungo *Candida Albicans*.

Compostos	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	Visual 24 h	Visual 48 h	Leitora 24 h	% de inibição
A	62,5	125	62,5	85
B	62,5	125	62,5	85
C	62,5	125	62,5	100
D	62,5	125	62,5	100

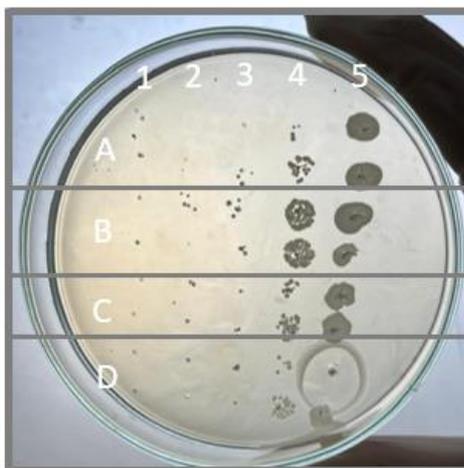
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Por meio da TAB. 5.14 é possível observar que os percentuais de inibição do complexo  $[\text{Ni}(\text{Hglu})_2]$  e da solução aquosa derivada da Ni-MOF estão acima de 80%, Portanto, a leitura visual foi confirmada pelo percentual calculado pelos dados da leitora de microplacas.

#### 5.9.4 Teste de subcultivo

O teste de subcultivo é utilizado para classificar os compostos estudados em fungicida ou fungistático, ou seja, se houve crescimento na placa a ser analisada será classificado como fungistático e se não houve será classificado como fungicida.

Dessa forma foi realizado o subcultivo dos poços 1-5 dos compostos A-D em duplicata. Como foi citado anteriormente houve inibição da atividade fúngica até a 3ª concentração para os compostos A-D em 24 horas e até a 2ª concentração em 48 h. Nessa direção, observando a FIG. 5.28, para o composto A teve ação fungicida na máxima concentração de 250  $\mu\text{g/mL}$ , para o composto B não houve ação fungicida, e para os compostos C e D houve ação fungicida na concentração de 125  $\mu\text{g/mL}$ . Portanto, o composto B teve ação fungistática.



**Figura 5.28:** Teste de subcultivo referente aos poços 1-5 da placa de microdiluição: coluna 1 (CE), coluna 2 (concentração 250 µg/mL) e coluna 3 (concentração 125 µg/mL).

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Para os compostos E e F (precursores), não foi necessário realizar o subcultivo, pois no ensaio de determinação da concentração inibitória mínima houve crescimento em todos os poços com inóculo. E, para os compostos G e H, também não foi necessário, pelo fato de serem o controle comercial, então já se conhece a atividade fungistática do fluconazol [127] e fungicida da anfotericina [90]. Dessa forma, é interessante destacar que substâncias fungistáticas também atuam na inibição do crescimento de fungos e leveduras [84].

De acordo com a literatura, com o passar dos anos as leveduras, principalmente do gênero *Candida*, criaram uma resistência aos medicamentos como o fluconazol [84,92]. Portanto, é interessante desenvolver novas rotas sintéticas ou tipos de agentes com atividade fungicida, que possam romper essas barreiras.

## 6. CONCLUSÃO

A reação entre o carbonato básico de níquel e o ácido glutâmico conduziu à formação de um complexo molecular amorfo de fórmula  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ , com rendimento de 85% (baseado no ácido glutâmico) que, quando dissolvido em água e submetido ao aquecimento em reator fechado a 100 °C por 24 h, conduziu à formação de um sólido cristalino inédito, com rendimento de 43% (baseado na massa inicial do complexo precursor) de fórmula  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_5\text{Ni}\cdot\text{H}_2\text{O}$  e massa molar de  $239,8379 \text{ g mol}^{-1}$ , cuja estrutura supramolecular é similar à estrutura formada por íons  $\text{Co}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$  e  $\text{Zn}(\text{II})$  com o mesmo ligante. Os parâmetros de célula unitária do novo composto são,  $a = 7,0577(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 10,2307(3) \text{ \AA}$  e  $c = 11,5350(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \delta = 90^\circ$  e volume de  $837,219 \text{ \AA}^3$ .

Os dois compostos obtidos apresentam indícios de não serem tóxicos, uma vez que não apresentaram toxicidade frente as moscas *Drosophilas melanogaster* em uma concentração de 5000 ppm.

Foi avaliada a atividade antimicrobiana dos compostos, onde apresentaram atividade inibitória satisfatória contra a *Candida albicans* nas concentrações de 62,5  $\mu\text{g/mL}$  e 125  $\mu\text{g/mL}$  para 24 h e 48 h, respectivamente. No entanto, não houve inibição para as bactérias *gram* positivas ou *gram* negativas testadas.

Enquanto as estruturas similares formadas por íons  $\text{Co}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$  e  $\text{Zn}(\text{II})$  com o ligante diglutamato são obtidas pelo aquecimento direto de solução do ácido glutâmico com respectivos carbonatos em reatores abertos, a nova estrutura supramolecular do tipo MOF com íons  $\text{Ni}(\text{II})$  foi obtida em condições diferentes, em um processo simples, gerando poucos resíduos e atendendo a alguns requisitos da Química Verde, como economia de reagentes, solvente ambientalmente amigável e condições brandas. Esse processo de síntese de MOF, salvo nosso engano, é inédito.

A Ni-MOF obtida mostrou degradar-se pelo contato prolongado com água, aparentemente com a captura do próton da água e formação de um polímero de coordenação, pela mudança na esfera de coordenação do metal.

## 7. TRABALHOS FUTUROS

Seria interessante estudar a capacidade de adsorção de medicamentos da Ni-MOF, assim como das demais MOFs similares, bem como o mecanismo de liberação dos medicamentos adsorvidos, para verificar a possibilidade de usá-los como liberadores de fármacos e também se haverá aumento na eficácia do medicamento, ou haverá alguma atividade diferente da já conhecida, pelo fato dos produtos obtidos não serem tóxicos e possuírem atividade inibitória e fungistática.

Dada a eventual formação de um composto de níquel pentacoordenado, a Ni-MOF tem potencial atividade catalítica, que poderia ser estudada.

O conhecimento gerado pelo nosso grupo de pesquisa aponta que complexos similares ao  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$  são formados pelos íons  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Mn}^{2+}$ , uma vez que foi possível obter a Ni-MOF a partir do  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ , seria interessante testar o mesmo procedimento para tentar obter as respectivas MOFs de  $\text{Fe}^{2+}$  e de  $\text{Mn}^{2+}$  e igualmente estudar suas respectivas toxicidade e atividade antimicrobiana.

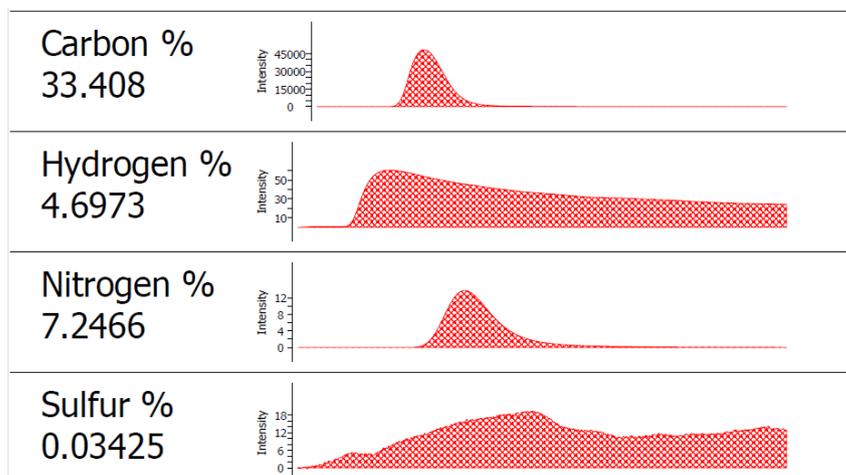
Salienta-se que durante a realização deste trabalho foram feitas tentativas de obter a Ni-MOF usando diretamente o carbonato de níquel, e também demais sais de níquel em presença de captadores de prótons, tal como é utilizado para obtenção das MOFs de cobalto, cobre e zinco com ácido glutâmico, porém, em nenhuma das tentativas obteve-se sucesso, sendo a metodologia descrita aqui a única em que se foi possível obter a MOF  $[\text{Ni}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ .

## 8. APÊNDICES

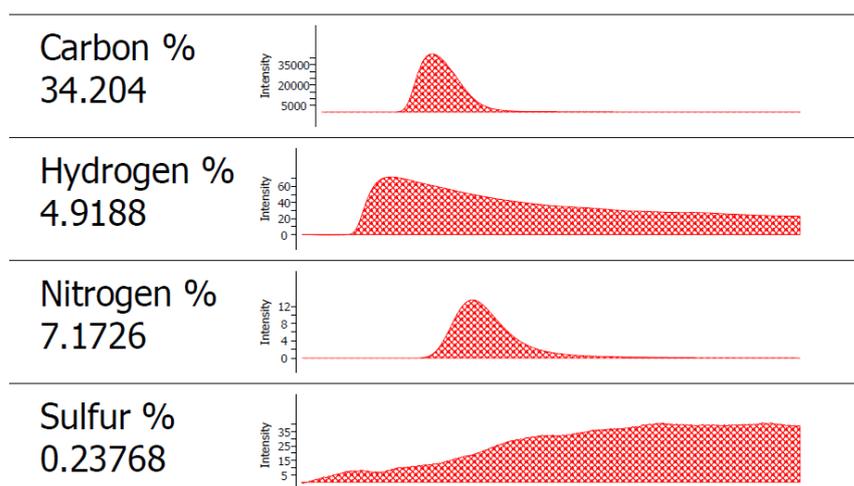
### Apêndice 1

Análises Elementares (C, H, N) do complexo  $[\text{Ni}(\text{HGlu})_2]$ .

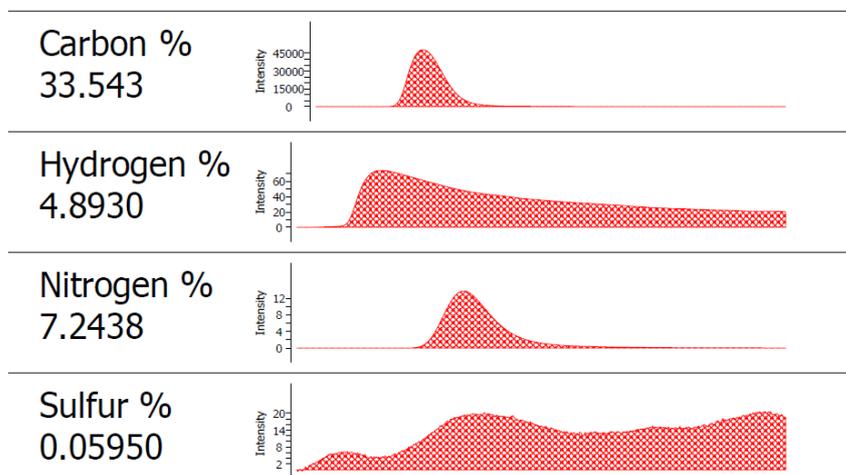
#### Amostra 1



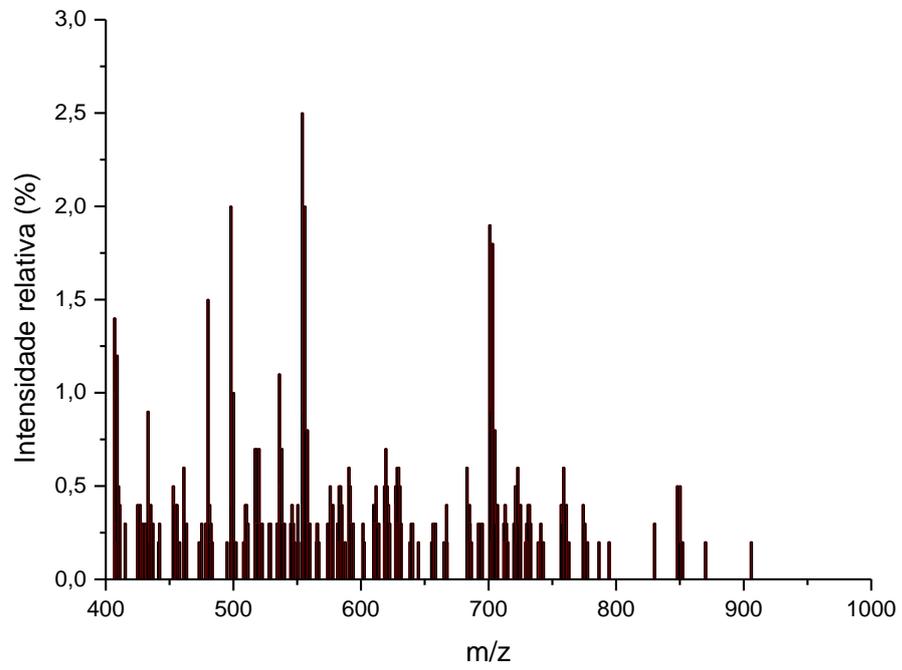
#### Amostra 2



#### Amostra 3



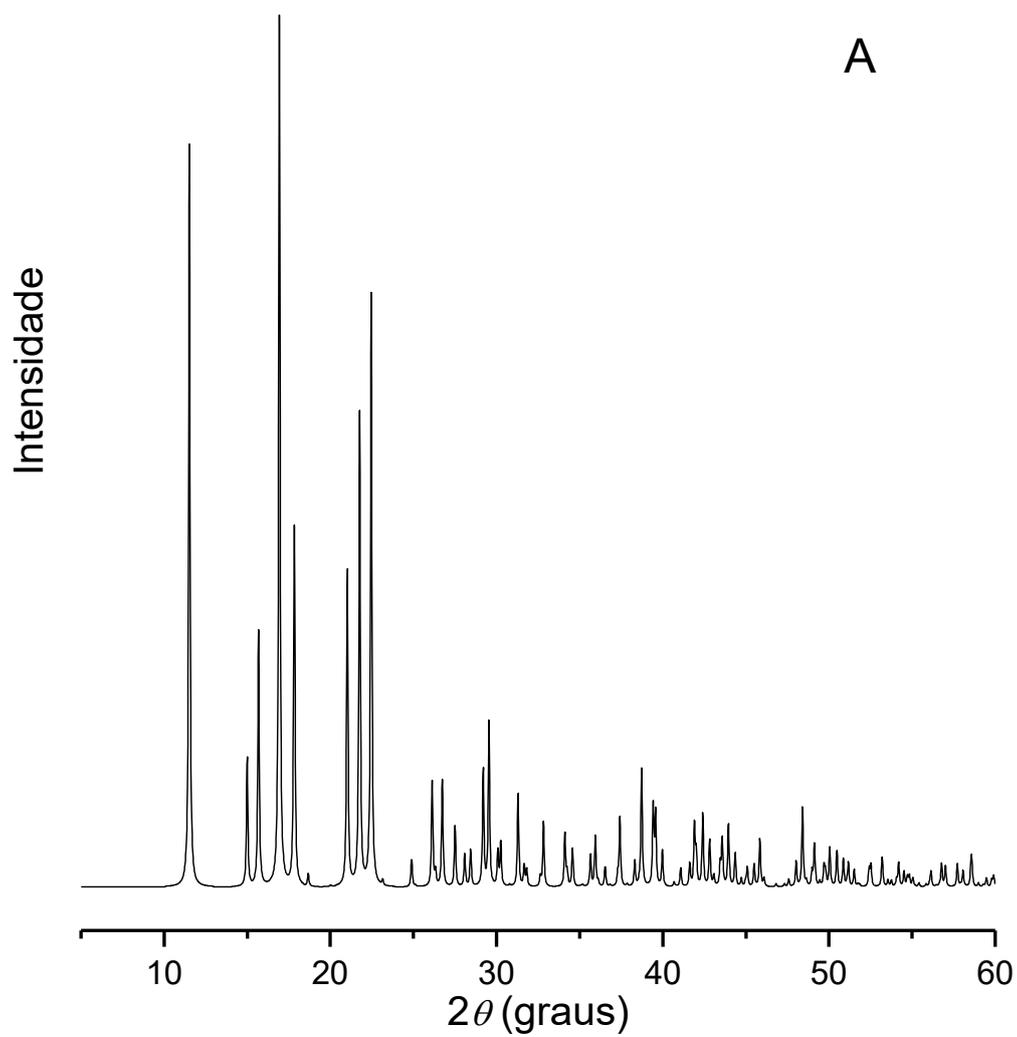
Espectro de massas com razão m/z entre 400 e 1000



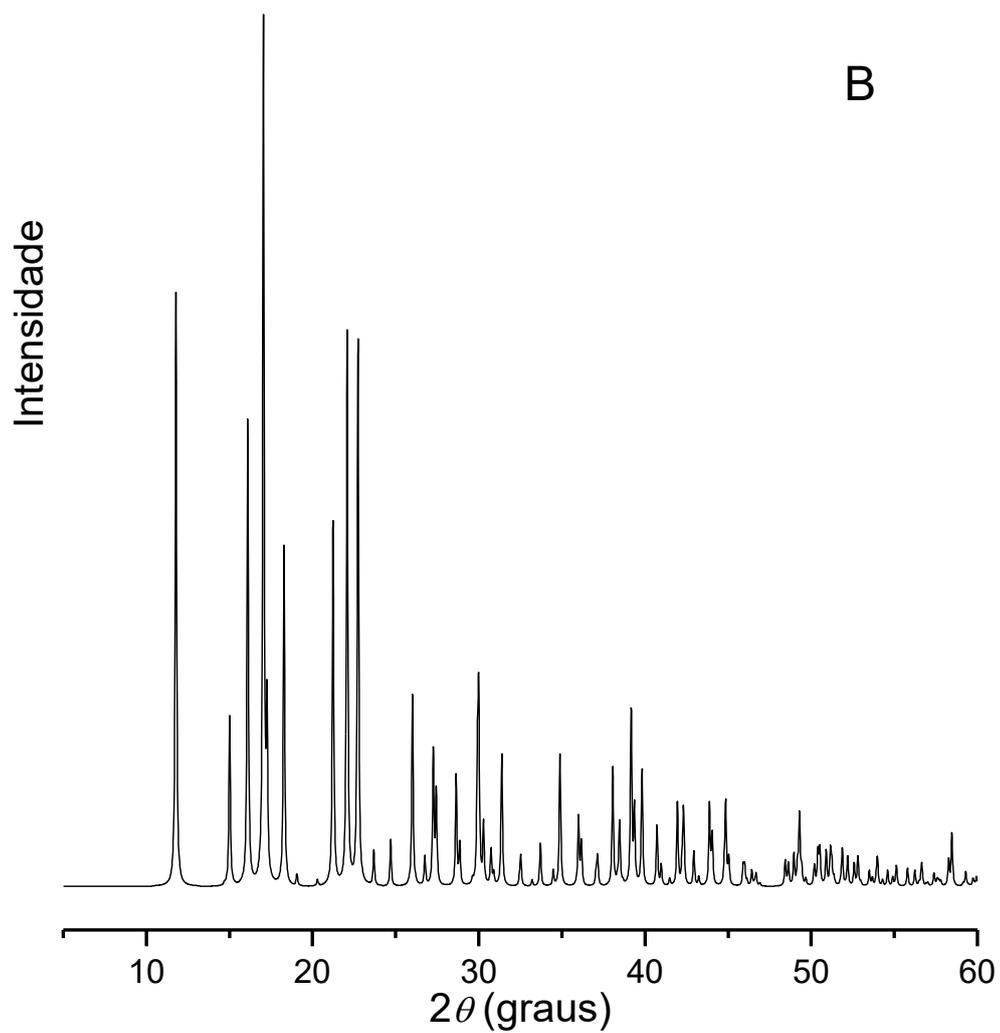
## 9. ANEXOS

### Anexo 1A

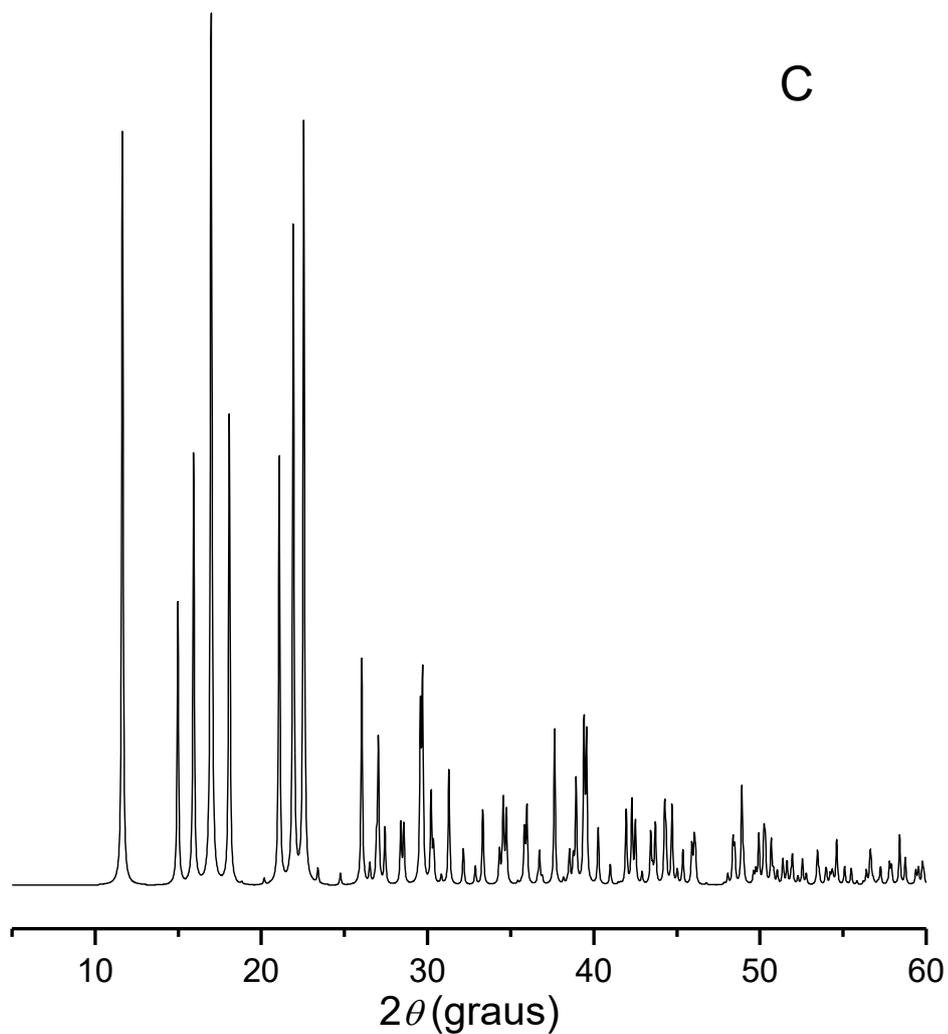
Difratograma de raio X calculado para a estrutura do composto  $[\text{CoGlu}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , registrado na base de dados CCDC sob o número 179785, 188911 e 1255390.



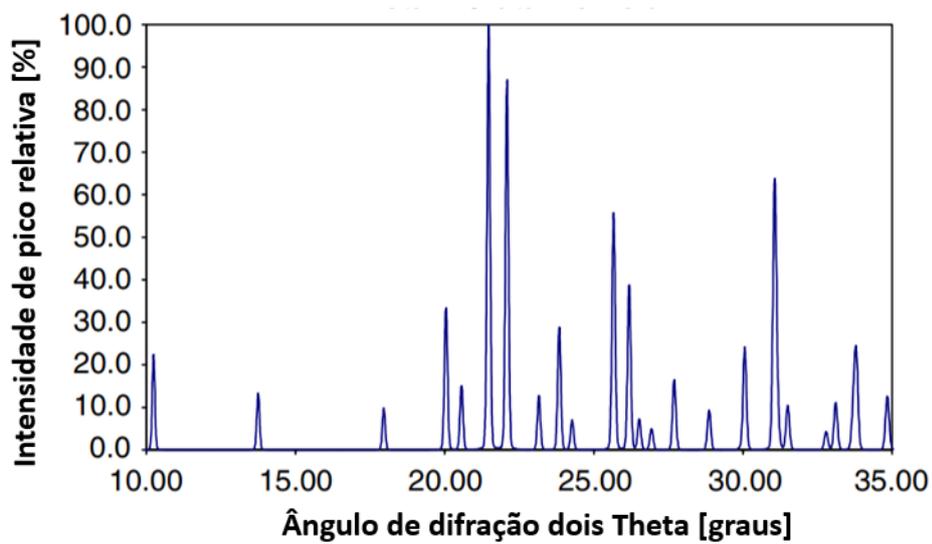
Difratograma de raio X calculado para a estrutura do composto  $[\text{CuGlu}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , registrado na base de dados CCDC sob o número 1055770.



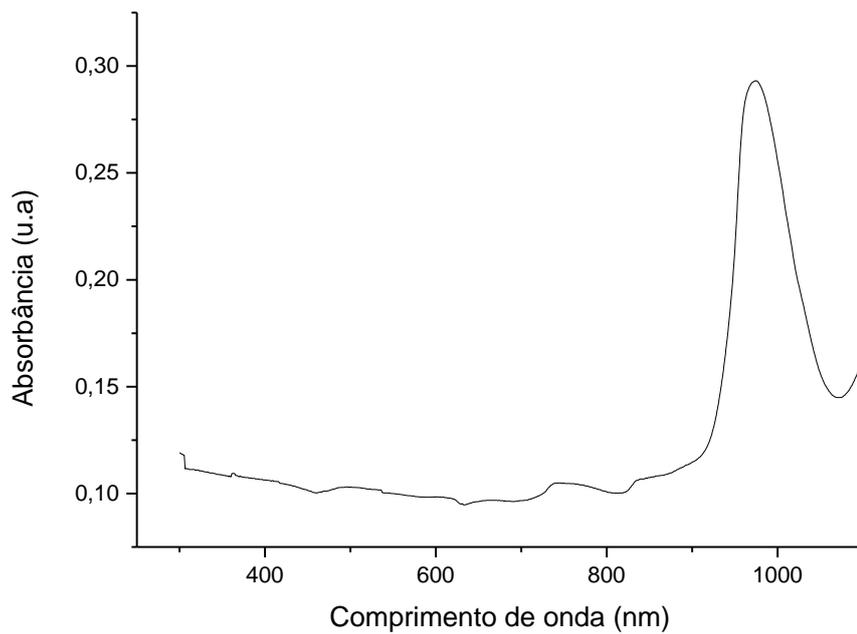
Difratograma de raio X calculado para a estrutura do composto  $[\text{ZnGlu}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ , registrado na base de dados CCDC sob o número 1501246.



Difratograma de raio X do ácido glutâmico.



Espectro UV-vis do ácido glutâmico dissolvido em água.



## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] 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.
- [2] 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*. 2019; 7:1-12.
- [3] Zhou, H. C. J.; Kitagawa, S. Metal-organic frameworks (MOFs). *Chemical Society Reviews*. 2014; 43: 5415-5418.
- [4] Pimenta, P. F. S. Síntese e caracterização de compósitos à base de Ce-MOF e CeO<sub>2</sub> com matrizes carbonosas e avaliação do potencial aplicação em processos eletroquímicos [tese]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo, curso de Química; 2020.
- [5] Zanutelli, N. C. Síntese de Bio-MOF a base de aminoácidos e metais atóxicos para potenciais aplicações farmacológicas [dissertação]. Toledo: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, curso de Química; 2022.
- [6] Frem, R. C. G.; Arroyos, G.; Flor, J. B et al. MOFs (Metal-Organic Frameworks): Uma fascinante classe de materiais inorgânicos porosos. *Química Nova*. 2018; 41:1178-1191.
- [7] Stock, N.; Biswas, S., Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites, *Chemical Reviews*. 2012; 112:933-969.
- [8] Chen, L. et al. Selective catalytic performances of noble metal nanoparticle@ MOF composites: the concomitant effect of aperture size and structural flexibility of MOF matrices. *Chemistry—A European Journal*, v. 23, n. 47, p. 11397-11403, 2017.
- [9] Mckinlay, A. C.; Morris, R. E.; Horcajada, P. et al. BioMOFs: Metal-Organic Frameworks for Biological and Medical Applications. *Angew. Angewandte Chemie International Edition*. 2010; 49:6260-6266,
- [10] Imaz, I.; Rubio-Martínez, M; An, J. et al. Metal-biomolecule frameworks (MBioFs). *Chemical communications*. 2011; 47:7287-7302.
- [11] Novio, F.; Simmchen, J.; Vázquez-Mera, N. et al. Coordination polymer nanoparticles in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*. 2013; 257:2839-2847.
- [12] Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X. M. et al. Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). *Pure and Applied Chemistry*. 2013; 85:1715-1724.
- [13] Corma, A.; Garcia, H. I.; Llabrés I Xamena, F. X. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. *Chemical reviews*. 2010; 110: 4606-4655.
- [14] Ramos, A. L. D.; Tanase, S.; Rothenberg, G. Metal-organic frameworks and their applications in catalysis. *Química Nova*. 2014; 37:123-133.
- [15] Czaja, A. U.; Trukhan, N.; Müller, U. Industrial applications of metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews*. 2009; 38:1284-1293.

- [16] Cai, H.; Huang, Y.; Li, D. Biological metal–organic frameworks: Structures, host–guest chemistry and bio-applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019; 378: 207-221.
- [17] Sun, B.; Bilal, M.; Jia, S. et al. Design and bio-applications of biological metal-organic frameworks. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 2019; 36:1949-1964.
- [18] Zhou, H.; Long, J. R.; Yaghi, O. M. Introduction to metal–organic frameworks. *Chemical Reviews*. 2012; 112:673-674.
- [19] Kitagawa, S.; Matsuda, R. Chemistry of coordination space of porous coordination polymers. *Coordination Chemistry Reviews*. 2007; 251:2490-2509.
- [20] Su, Y.; Yuan, J; Hu, J et al. Recent progress in strategies for preparation of metal-organic frameworks and their hybrids with different dimensions. *Chemical Synthesis*. 2022; 3:1-56.
- [21] Dong, Xi-Yan et al. Ferroelectric switchable behavior through fast reversible de/adsorption of water spirals in a chiral 3D metal–organic framework. *Journal of the American Chemical Society*, v. 135, n. 28, p. 10214-10217, 2013.
- [22] Ren, Y.; Chia, G. H.; Gao, Z. Metal-organic frameworks in fuel cell technologies. *Nano Today*, 8, 577-597, 2013.
- [23] Qasem, N. A. A.; Ben-Mansour, R.; Habib, M. A. An efficient CO<sub>2</sub> adsorptive storage using MOF-5 and MOF-177. *Appl. Energy*, 210, 317-326, 2018.
- [24] Yadav, A.; Kanoo, P. Estruturas metal-orgânicas como plataforma para transformações orgânicas catalisadas por ácido de Lewis. *Química–Um Jornal Asiático*, v. 20, pág. 3531-3551, 2019.
- [25] Li, J. et al. Porous metal-organic framework with Lewis acid– base bifunctional sites for high efficient CO<sub>2</sub> adsorption and catalytic conversion to cyclic carbonates. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 106, p. 70-75, 2019.
- [26] Silva, Gabriel Cardoso Oliveira da. Utilização de MOFs (Metal Organics Frameworks) baseadas em íons Zn<sup>2+</sup> e Cd<sup>2+</sup> como catalisadores heterogêneos para a reação de biginelli. 2014.
- [27] Batista, P. K. et al. Desenvolvimento de metodologias em síntese orgânica: uso do catalisador Eu-MOF na síntese de cianoidrinas e obtenção de anéis tetraidropirânicos utilizando [BIMIM][PF<sub>6</sub>]. 2017.
- [28] Xie, Y.; Yu, Z.; Huang, X. et al. Rational design of MOFs constructed from modified aromatic amino acids. *Chemistry - A European Journal*. 2007; 13:9399-9405.
- [29] Fonseca, R. R. F.; Gaspar, R. D. L.; Raimundo, I. M.; Luz, P. P. Photoluminescent Tb<sup>3+</sup>-based metal-organic framework as a sensor for detection of methanol in ethanol fuel. *J. Rare Earths*, 37, 225-231, 2019.
- [30] Kadhom, M.; Deng, B. Metal-organic frameworks (MOFs) in water filtration membranes for desalination and other applications. *Appl. Mater. Today*, 11, 219-230, 2018.

- [31] Jiang, D.; Chen, M.; Wang, H.; et al. The application of different typological and structural MOFs-based materials for the dyes adsorption. *Coord. Chem. Rev.*, 380, 471-483, 2019.
- [32] Liu, F.; Xu, H. Development of a novel polystyrene/metal-organic framework-199 electrospun nanofiber adsorbent for thin film microextraction of aldehydes in human urine. *Talanta*, v. 162, p. 261-267, 2017.
- [33] Hoskins, B. F.; Robson, R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. *Journal of the American Chemical Society*. 1989; 111:5962-5964.
- [34] Fujita, M.; Kwon, Y. J.; Washizu, S. et al. Preparation, clathration ability, and catalysis of a two-dimensional square network material composed of cadmium (II) and 4, 4'-bipyridine. *Journal of the American Chemical Society*. 1994; 16: 1151-1152.
- [35] Li, H.; Eddaoudi, M.; Groy, T. L. et al. Establishing microporosity in open metal-organic frameworks: gas sorption isotherms for Zn (BDC)(BDC= 1, 4-benzenedicarboxylate). *Journal of the American Chemical Society*. 1998; 120: 8571-8572.
- [36] Rossi, I. F. Automontagem de Metal-Organic Frameworks (MOFs) em escala nanométrica [dissertação]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, curso de Química; 2022.
- [37] Zhang, J.; Li, Z.; Qi, X. L. et al. Recent progress on metal-organic framework and its derivatives as novel fire retardants to polymeric materials. *Nano-Micro Letters*. 2020; 12: 1-21.
- [38] 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*. 2015; 7:223-231.
- [39] Pettinari, C.; Pettinari, R.; Di Nicola, C. et al. Antimicrobial MOFs. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021; 446:214121
- [40] Xie, Y.; Fan, L.; Liu, W. et al. Synthesis of Mn/Co-MOF for effective removal of U (VI) from aqueous solution. *Particuology*. 2023; 72:134-144.
- [41] Gao, K.; Wan, Y.; Shang, Q. et al. Synthesis, characterization and photocatalytic properties of a Mn (II)-MOFs based on 2, 2'-biisonicotinic acid. *Inorganic Chemistry Communications*. 2020; 118:108011.
- [42] Wu, L. Z.; Zhou, X. Y.; Zeng, P. C. et al. Hydrothermal synthesis of Ni (II) or Co (II)-based MOF for electrocatalytic hydrogen evolution. *Polyhedron*. 2022; 225:116035.
- [43] Gould, J. A.; Rosseinsky, M. J.; Warren, J. E. et al. The effect of pressure on a nickel aspartate framework. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*. 2014; 229:123-128.
- [44] Kaur, G.; Anthwal, A.; Kandwal, P. et al. Mechanochemical synthesis and theoretical investigations of Fe (II) based MOF containing 4, 4'-bipyridine with ordained intercalated p-aminobenzoic acid: Application as fluoroprobe for detection of carbonyl group. *Inorganica Chimica Acta*. 2023; 545:121248.

- [45] Asadi, M.; Babamiri, B.; Hallaj, R. et al. Unusual synthesis of nanostructured Zn-MOF by bipolar electrochemistry in ionic liquid-based electrolyte: Intrinsic alkaline phosphatase-like activity. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2022; 914: 116306.
- [46] Pérez-Cejuela, H. M.; Herrero-Martínez, J. M.; Simó-Alfonso, E. F. Recent advances in affinity MOF-based sorbents with sample preparation purposes. *Molecules*. 2020; 25:4216.
- [47] Angkawijaya, A. E.; Bundjaja, V.; Santoso, S. P. et al. Biocompatible and biodegradable copper-protocatechuic metal-organic frameworks as rifampicin carrier. *Biomaterials Advances*. 2023; 146: 213269.
- [48] Liu, B.; Lian, Y.; Li, Z. et al. Molecular simulation of drug adsorption and diffusion in bio-MOFs. *Acta Chimica Sinica*. 2014; 72:942.
- [49] Nabipour, H.; Qiu, S.; Wang, X., et al. Adenine as an efficient adsorbent for zinc ions removal from wastewater to in situ form bio-based metal-organic frameworks: A novel approach to preparing fire-safe polymers. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*. 2022; 161:107099.
- [50] Alves, R. C.; Lucena, G. N.; DE Farias, R. L. et al. Copper (II) biocompatible coordination solids as potential platforms for diclofenac delivery systems. *Journal of Solid State Chemistry*. 2020; 289:121479.
- [51] Jaros, S. W.; Król, J.; Bażanów, B. et al. Antiviral, antibacterial, antifungal, and cytotoxic silver (I) BioMOF assembled from 1, 3, 5-triaza-7-phoshaadamantane and pyromellitic acid. *Molecules*. 2020; 25: 2119.
- [52] Ghamari kargar., P.; Bagherzade, G.; Beyzaei, H. et al. BioMOF-Mn: An Antimicrobial Agent and an Efficient Nanocatalyst for Domino One-Pot Preparation of Xanthene Derivatives. *Inorganic Chemistry*. 2022; 61:10678-10693.
- [53] Joarder, B.; Chaudhari, A. K.; Nagarkar, S. S. et al. Amino Acid Based Dynamic Metal-Biomolecule Frameworks. *Chemistry—A European Journal*. 2013; 19:11178-11183.
- [54] Wu, H.; Tian, C.; Zhang, Y. et al. Stereoselective assembly of amino acid-based metal-biomolecule nanofibers. *Chemical Communications*. 2015; 51:6329-6332.
- [55] Pu, F.; Liu, X.; Xu, B. et al. Miniaturization of Metal-Biomolecule Frameworks Based on Stereoselective Self-Assembly and Potential Application in Water Treatment and as Antibacterial Agents. *Chemistry—A European Journal*. 2012; 18:4322-4328.
- [56] Wiśniewski, M.; Bieniek, A.; Roszek, K. et al. Cystine-based MBioF for maintaining the antioxidant-oxidant balance in airway diseases. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2018; 9:1280-1284.
- [57] Nami-Ana, S. F.; Nasresfahani, S.; Tashkhourian, J. et al. Nanofibers of polyaniline and Cu (II)-l-aspartic acid for a room-temperature carbon monoxide gas sensor. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021; 13:39791-39805.
- [58] Naclerio, F. Utilización de las proteínas y aminoácidos como suplementos os integradores dietéticos. *PubliCE Standard*. Pid. 2007; 766.
- [59] Akram, M.; Asif, H. M.; Uzair, M. et al. Amino acids: A review article. *Journal of medicinal plants research*. 2011; 5:3997-4000.

- [60] Wu, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino acids*. 2009; 37:1-17.
- [61] Subramaniam, V.; Ravi, P. V.; Pichumani, M. Structure co-ordination of solitary amino acids as ligands in metal-organic frameworks (MOFs): A comprehensive review. *Journal of Molecular Structure*. 2022; 1251:131931.
- [62] Rogero, M. M.; Tirapegui, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008; 44:563-575.
- [63] Lopez, M. J.; Mohiuddin, S. S. *Biochemistry, essential amino acids*. 2020.
- [64] Wu, G.; Wu, Z.; Dai, Z. et al. Dietary requirements of “nutritionally non-essential amino acids” by animals and humans. *Amino acids*. 2013; 44:1107-1113.
- [65] Morales, J. P. Z.; Pizarro, W. J. Z.; Macías, V. I. V. et al. Los Aminoácidos en el cuerpo humano. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*. 2017; 1:379-391.
- [66] Takahashi, T.; Toda, E.; Singh, R. B. et al. Essential and non-essential amino acids in relation to glutamate. *The Open Nutraceuticals Journal*. 2011; 4:205-212
- [67] Gomes, A. M. D. Desenvolvimento de um biossensor para Ácido Glutâmico [dissertação]. Portugal: Instituto Superior de Engenharia do Porto, curso de Engenharia de Computação e Instrumentação Médica; 2015
- [68] Liang, K.; Ricco, R.; Doherty, C. M. et al. Amino acids as biomimetic crystallization agents for the synthesis of ZIF-8 particles. *CrystEngComm*. 2016; 18:4264-4267.
- [69] Pascual-Anaya, J.; D'aniello, S. Free amino acids in the nervous system of the amphioxus *Branchiostoma lanceolatum*. A comparative study. *International Journal of Biological Sciences*. 2006; 2:87.
- [70] Shih, I. L.; Van, Y. T.; Shen, M. H. Biomedical applications of chemically and microbiologically synthesized poly (glutamic acid) and poly (lysine). *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2004; 4:179-188.
- [71] Pandey, U. B.; Nichols, C. D. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacological reviews*, v. 63, n. 2, p. 411-436, 2011.
- [72] Chyb, S.; Gompel, N. *Atlas of Drosophila Morphology: Wild-type and classical mutants*. Academic Press, 2013.
- [73] Yamaguchi, M.; Yoshida, H. *Drosophila as a model organism. Drosophila models for human diseases*, p. 1-10, 2018.
- [74] Silva, Jéssica Regina da Costa et al. Uso de *Drosophila melanogaster* como modelo de doenças neurodegenerativas: de análises transcricionais à avaliação comportamental. 2019.
- [75] Hales, K. G. et al. Genetics on the fly: a primer on the *Drosophila* model system. *Genetics*, v. 201, n. 3, p. 815-842, 2015.
- [76] Jennings, Barbara H. *Drosophila—a versatile model in biology & medicine. Materials today*, v. 14, n. 5, p. 190-195, 2011.

- [77] Ong, C. et al. *Drosophila melanogaster* as a model organism to study nanotoxicity. *Nanotoxicology*, v. 9, n. 3, p. 396-403, 2015.
- [78] Baenas, N.; Wagner, A. E. *Drosophila melanogaster* as an alternative model organism in nutrigenomics. *Genes & nutrition*, v. 14, n. 1, p. 14, 2019.
- [79] Adams, M. D. et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, v. 287, n. 5461, p. 2185-2195, 2000.
- [80] Ugur, B.; Chen, K.; Bellen, H. J. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. *Disease models & mechanisms*, v. 9, n. 3, p. 235-244, 2016.
- [81] Shell, B. C. et al. Measurement of solid food intake in *Drosophila* via consumption-excretion of a dye tracer. *Scientific reports*, v. 8, n. 1, p. 11536, 2018.
- [82] Marcelo, J. M. et al. Avaliação da toxicidade de dispersões sólidas contendo berberina utilizando *Drosophila melanogaster*. 2021. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- [83] Panchal, K.; Tiwari, A. K. *Drosophila melanogaster* “a potential model organism” for identification of pharmacological properties of plants/plant-derived components. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 89, p. 1331-1345, 2017
- [84] Nobre, M. de O. et al. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. *Ciência Rural*, v. 32, p. 175-184, 2022.
- [85] Bergold, A. M.; Georgiadis, Sofia. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. *Visão acadêmica*, v. 5, n. 2, 2004.
- [86] DE Rossi, Tatiane et al. Interações entre *Candida albicans* e hospedeiro. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 32, n. 1, p. 15-28, 2011.
- [87] Assis, I. C. M. de et al. Síntese, avaliação das propriedades antimicrobianas, caracterização e aplicação de vidros borato, fosfato e borofosfatos. 2022. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- [88] Vieira, A. J. H.; Santos, J. I. dos. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *Rbac*, v. 3, pág. 235-9, 2017.
- [89] Sorrentino, J. Medeiros et al. Avaliação da suscetibilidade in vitro de *sporothrix schenckii* a antifúngicos nos meios de cultura rpmi-1640 e caldo sabouraud-dextrose. *Salão de Iniciação Científica (20.: 2008 out. 20-24: Porto Alegre, RS)*. Livro de resumos. Porto Alegre: UFRGS, 2008., 2008.
- [90] Filippin, F. B.; Souza, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, p. 167-194, 2006.
- [91] Monteiro, Jose Luiz; Seguro, Antonio Carlos; Rocha, Antonino dos Santos. Nefrotoxicidade aguda da anfotericina-B no cao. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo*, p. 54-9, 1993.
- [92] Hoefler, R. *Formulário Terapêutico Nacional 2008, Rename 2006*. 2008.

- [93] Marra, A.; Camargo, L. F. A. Fluconazol ou anfotericina B no tratamento de candidemias em pacientes internados na UTI. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 48, p. 107-107, 2002.
- [94] Sands, D. E. *Introduction to crystallography*. Courier Corporation, 1993.
- [95] DA Fonseca Filho, H. D.; DE Carvalho Lopes, Gerson Anderson. Avanços em caracterização de amostras sólidas cristalinas através de Difractometria de Raios-X. *Estação Científica (UNIFAP)*, v. 3, n. 1, p. 31-45, 2014.
- [96] Fernandes, W. B. et al. Aplicações tecnológicas da metodologia cristalográfica. *Revista Processos Químicos, Goiânia*, v. 4, n. 7, p. 19-32, 2010.
- [97] Kennard. O. *Cambridge Crystallographic Data Centre*. 1965.
- [98] Sheldrick G.M., Shelxt – Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* 71 (2015) 3–8, doi:10.1107/S2053273314026370.
- [99] Sheldrick G.M., Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8, doi:10.1107/S2053229614024218.
- [100] Spackman, M.A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32, doi:10.1039/b818330a.
- [101] Kumar, A. et al. Vinca rosea leaf extract supplementation leads to developmental delay and several phenotypic anomalies in *Drosophila melanogaster*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, v. 95, n. 4, p. 635-645, 2013.
- [102] Panchala, K.; Patelb, K.; Tiwaria, A. K. Dietary supplementation of citric acid (monohydrate) improves health span in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, v. 4, n. 2, p. 060-066, 2016.
- [103] Khan, J. et al. Efeitos larvicidas e retardadores do desenvolvimento do extrato bruto de hexano de *Otostegia limbata* em larvas de 3º ínstar de *Drosophila melanogaster* meign (Diptera: Drosophilidae). *Revista de Estudos de Entomologia e Zoologia*, v. 1, pág. 06-09, 2015.
- [104] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Padrões de desempenho para testes de suscetibilidade antimicrobiana. Suplemento CLSI M100S, 26ª ed.; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, EUA, 2016.
- [105] Zallen, R. *The Physics of Amorphous Solids*. John Wiley e Filhos. 2008.
- [106] Aiyelabola, T. O.; Isabirye, D. A.; Akinkunmi, E. O. et al. Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of coordination compounds of aspartic acid. *Journal of Chemistry*. 2016; 2016.
- [107] Chiboub-Fellah, A.; Meullemeestre, J.; Spies, C. et al. Octahedral and tetrahedral configuration changes of nickel(II) chloro complexes from spectrophotometric studies in aprotic solvents. *Transition Metal Chemistry*. 1999; 24:135-140.

- [108] Guhikem, Y., Espectros Eletrônicos de Alguns Complexos de Geometria Octaédrica de Ni<sup>2+</sup>: Uma Introdução Prática à Teoria do Campos Cristalino no Curso de Graduação, Quím. Nova, V. 28, N<sup>o</sup> 1, p. 153-156, 2005.
- [109] Marquina, A. R.; Movilla, F.; Montilva, O. S. et al. Nickel(II) complexes based on L-amino acids derived ligands: synthesis, characterization and study of the role of the supramolecular structure in the carbon dioxide capture. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. 2020; 76:825-838.
- [110] Dhamelincourt, P.; Ramirez, F. G. Polarized Micro-Raman and Fourier Transform Infrared Spectra of L-Glutamic Acid. *JOURNAL OF RAMAN SPECTROSCOPY*. 1991; 22:577-582.
- [111] Ferenc, W.; Osypiuk, D; Sarzyński, J. et al. Complexes of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with Ligand Formed by Condensation Reaction of Isatin with Glutamic. Acid. *Eclética Química*. 2020; v. 45:12–27.
- [112] Qiusheng, Z.; Xiaoyan, L.; Jin, Q. et al. Porous zirconium alginate beads adsorbent for fluoride adsorption from aqueous solutions. *RSC advances*. 2015; 5:2100-2112.
- [113] Zanotelli, N. C.; Rodrigues, R. V.; DE Souza, R. F. F. et al. From Metal Complexes to BioMOFs: An Experimental Proposal for Teaching Coordination Chemistry Concepts. *Journal of Chemical Education*. 2023; 100:844-851.
- [114] Long, P; Zhao, Q.; Dong, J. et al. SYNTHESIS OF METAL-ORGANIC FRAMEWORKS FROM THE SYSTEM METAL/L-GLUTAMIC ACID/TEA/H<sub>2</sub>O. *Journal of Coordination Chemistry*. 2009; 62:1959-1963.
- [115] Dalal, M. A Textbook of Inorganic Chemistry – Volume 1, 1<sup>st</sup>. Ed., Dalal Institute, Rohtak, India, p.280-299.
- [116] 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
- [117] Nazirkar, B.; Mandewale, M.; Yamgar, R. Síntese, caracterização e atividade antibacteriana de complexos de Cu(II) e Zn(II) de ligantes de base de Schiff de 5-aminobenzofurano-2-carboxilato. *J. Taibah Univ. Sci.* 2019, 13 , 440–449.
- [118] Sheikhshoaie, I.; Lotfi, N.; Krautscheid, H.; Khaleghi, M. Síntese, Estruturas e Atividades Antimicrobianas de Complexos Baseados em Diaminomaleonitrila de Níquel(II) e Zinco(II). *Transit. Met. Chem.* 2018, 43 , 555–562.
- [119] Melaiye, A.; Simons, R; Milsted, A.; Pingitore, F.; Wesdemiotis, C.; Tessier, CA; Youngs, WJ Formação de complexos de prata(I)-carbeno em pinça solúvel em água: um novo agente antimicrobiano. *J. Med. Chem.* 2004, 47 , 973–977.
- [120] Li, J. et al. Porous metal-organic framework with Lewis acid– base bifunctional sites for high efficient CO<sub>2</sub> adsorption and catalytic conversion to cyclic carbonates. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 106, p. 70-75, 2019.

- [121] Patra, Malay et al. DMSO-Mediated Ligand Dissociation: Renaissance for Biological Activity of N-Heterocyclic-[Ru( $\eta^6$ -arene)Cl<sub>2</sub>] Drug Candidates. *Chemistry-A European Journal*, v. 19, n. 44, 2013.
- [122] Yamgar, R. S. et al. Novos complexos de zinco (II) de ligantes heterocíclicos como agentes antimicrobianos: síntese, caracterização e estudos antimicrobianos. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, v. 2014, n. 1, p. 276598, 2014.
- [123] Yang, S. et al. Copper (II)-MOF containing glutarate and 4, 4'-azopyridine and its antifungal activity. *Applied Sciences*, v. 12, n. 1, p. 260, 2021.
- [124] Veerana, M. et al. Análise dos efeitos de Cu-MOFs na inativação de células fúngicas. *RSC advances*, v. 11, n. 2, p. 1057-1065, 2021.
- [125] Rojas S, Devic T, Horcajada P. Metal organic frameworks based on bioactive components. *J Mater Chem B*. 2017;5(14):2560–7.
- [126] Claudel, M.; Schwarte, J. V.; Fromm, K. M. New antimicrobial strategies based on metal complexes. *Chemistry*, v. 2, n. 4, p. 849-899, 2020.
- [127] Ribeiro, M. A. et al. Expressão dos genes CDR1, 2, MDR1 E ERG11 por cepas de *Candida Albicans* com fenótipo de resistência ao fluconazol. 2003.