



**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**OTÁVIO JOSÉ DE LIMA NETO**

**Síntese Eletroquímica e caracterização de nano-MOF à base de Zinco e  
avaliação de sua capacidade adsorptiva de Ibuprofeno**

**Recife  
2018**

**OTÁVIO JOSÉ DE LIMA NETO**

**Síntese Eletroquímica de nano-MOF à base de Zinco e avaliação de sua  
capacidade adsorptiva de Ibuprofeno**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Química

**Área de Concentração:** Química Inorgânica e Supramolecular.

**Orientador(a):** Profa. Joanna Elzbieta Kulesza

**Coorientador (a):** Prof. Bráulio Silva Barros.

**Recife**

**2018**

Catalogação na fonte  
Bibliotecária Leonice Cavalcante CRB4-1714

L732s Lima Neto, Otávio José de  
Síntese eletroquímica de nano-MOF à base de zinco e avaliação de sua capacidade adsorptiva de ibuprofeno / Otávio José de Lima Neto. – 2018.  
84 f. : fig.

Orientadora: Joanna Elzbieta Kulesza  
Co-orientador: Bráulio Silva Barros  
Mestrado (Dissertação) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.  
Química Fundamental. Recife, 2018.  
Inclui referências.

1. Redes Metalorgânicas. 2. Eletrossíntese. 3. Adsorção do Ibuprofeno.  
I. Kulesza, Joanna Elzbieta (Orientadora). II. Barros, Bráulio Silva (Co-orientador). III. Título

546

CDD (22. ed.)

UFPE-FQ 2018-53

OTAVIO JOSE DE LIMA NETO

**SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE NANOMOF A BASE DE ZINCO E AVALIAÇÃO  
DE SUA CAPACIDADE ADSORTIVA DE IBUPROFENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em: 26/02/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Joanna Elzbieta Kulesza**  
Universidade Federal de Pernambuco  
Departamento de Química Fundamental

---

**Profa. Claudete Fernandes Pereira**  
Universidade Federal de Pernambuco  
Departamento de Química Fundamental

---

**Prof. Bráulio Silva Barros**  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Departamento de Engenharia Mecânica

---

**Prof. Wagner Eduardo da Silva**  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Departamento de Química

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus seja a honra e a glória para todo sempre. Agradeço a minha família pelo apoio incansável em todos os momentos de minha carreira acadêmica. Agradeço aos professores Joanna e Bráulio pelas orientações em meu trabalho e pelas oportunidades de poder crescer e desenvolver minha vida acadêmica. Aos meus amigos de trabalho do grupo SUPRAMMat, a minha gratidão pelo apoio nos experimentos e análises e também pelo companheirismo. Agradeço aos técnicos da Central Analítica do DQF e aos amigos do BSTR, LOA e do LAMMEN pela cooperação em alguns experimentos e nas análises de amostras.

Agradeço aos amigos do DQF pela companhia nos momentos difíceis, durante as aulas, apresentação de trabalhos e discussões.

Agradeço aos meus amigos da igreja em especial ao GJR e também a Aussie Family pelo apoio e pelas orações.

À UFPE, ao PPGQ-DQF e FACEPE pela concessão da bolsa e apoio financeiro para o desenvolvimento do projeto e apresentação de trabalho em Congressos.

*“O temor do Senhor é o princípio  
da sabedoria.” Pv. 9:10a*

## RESUMO

Redes metalorgânicas (Metal-organic Frameworks - MOFs) são uma classe de materiais porosos constituída de metal e ligantes orgânicos. Esses sistemas apresentam algumas propriedades interessantes tais como alta área superficial e tamanho de poro ajustável o que tem atraído grande atenção como plataformas promissoras para numerosas aplicações. No campo de entrega de fármaco, esses novos materiais têm mostrado vantagens quanto a sua capacidade de adsorção e liberação em comparação com outros materiais convencionais inorgânicos ou orgânicos. Este trabalho teve como objetivo otimizar os parâmetros de síntese através do planejamento fatorial completo  $2^k$  com ponto central e da Metodologia de Superfície de Resposta (SRM) para a síntese eletroquímica de uma nano-MOF à base de  $Zn^{2+}$  e dois ligantes orgânicos: ácido isoftálico e benzimidazol. As melhores condições encontradas para se obter fase pura da nano-MOF e melhor rendimento ocorreu com a corrente constante em 60 mA e 2 h de tempo de reação. As condições sintéticas aplicadas permitiram reduzir significativamente o tempo de reação quando comparado aos métodos de obtenção via método solvotermal e à temp. ambiente. Os materiais foram caracterizados usando as técnicas de difração de raios-X (DRX), FTIR, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Análises termogravimétricas (TGA/DTA). O material sintetizado via método eletroquímico foi avaliado quanto a sua capacidade de adsorção do fármaco Ibuprofeno (IBU).

**Palavras-chave:** Redes metalorgânicas. Eletrossíntese. Adsorção do Ibuprofeno.

## ABSTRACT

Metal organic frameworks (MOFs) are a class of porous materials based on metals and organic ligands. These systems present some interesting properties such as high surface area and tunable porous size what have attracted wide attention as a promising platform for a number of applications. In the field of drug delivery, these new materials have shown many advantages in the control of drug loading and release when compared to conventional inorganic or organic materials. In this work, we aimed to optimize the experimental parameters through a  $2^k$  factorial design and the Response Surface Methodology (RSM) for the electrochemical synthesis of a nano-MOF based on  $Zn^{2+}$  and two organic linkers: isophthalic acid and benzimidazole. We found that the best conditions to obtain pure-phase nano-MOF with high yield were current of 60 mA and 2 h of reaction time. The applied synthesis conditions allowed to significantly reduce the reaction time when compared to the conventional solvothermal and room temperature methods. The solids were characterized using X-ray diffraction analysis, FTIR, scanning electronic microscopy (SEM) e thermogravimetry analysis (TGA). The electrochemicaly synthesized material was tested for a drug (Ibuprofen) load capacity

**Key-words:** Metal-organic frameworks. Electrosynthesis. Adsorption of Ibuprofen.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Histograma do número de estruturas de MOFs reportadas pela CSD (Cambridge Structural Database) entre 1972 e 2016. O inseto mostra o processo de automontagem da MOF a partir dos blocos de construção: metais (esferas vermelhas) e ligantes orgânicos (estruturas azuis). Fonte: Moghadam et. al., 2017 (MOGHADAM et al., 2017).....	22
<b>Figura 2</b> - Estruturas automontadas, 1D, 2D e 3D. Fonte: Howarth et. al., 2016. ....	24
<b>Figura 3</b> - Combinação das propriedades físico-químicas da MOF com os benefícios das propriedades do tamanho e alta razão superfície/volume das nanopartículas gerando uma nova classe de materiais: nanoMOFs (Adaptado da Referência [26]).....	25
<b>Figura 4</b> - Alguns sistemas carreadores de fármacos. Fonte: O autor .....	26
<b>Figura 5</b> - Ilustração do sistema usado na síntese sonoeletroquímica da MOF (adaptado da literatura). O aumento do gradiente T (temperatura) e pressão (P) com as distâncias x da propagação da radiação ultrassônica também é representada. ....	31
<b>Figura 6</b> - Sistema montado para síntese sonoeletroquímica da MOF $[Zn_2(1,3-bdc)(bzim)_2]_n$ .....	36
<b>Figura 7</b> - Testes de adsorção do fármaco Ibuprofeno em MOF. ....	39
<b>Figura 8</b> - Espectro de absorção no UV-Vis da solução estoque de Ibuprofeno (0,5 mg/mL) e curva de calibração em solução etanólica. ....	40
<b>Figura 9</b> - Quadrado do efeito da interação Tempo e Corrente (TxC).....	44
<b>Figura 10</b> - Gráfico de Superfície de Resposta e mapa de contorno. ....	46
<b>Figura 11</b> - DRX de pó das amostras do planejamento fatorial e do ensaio T10. Ensaios T1-T3 não proporcionaram o produto e a quantidade do produto do ensaio T5 não foi suficiente para análise. § Padrão de Zinco (COD: 901235) #padrão referência (Barros, et. al., 2015), & padrão referência (Cui, et. al., 2007) .....	48
<b>Figura 12</b> - Estrutura da rede metalorgânica $[Zn_2(1,3-bdc)(bzim)_2]_n$ : em a) e b) esferas em amarelo representando os espaços livres na MOF; c) canais com dimensões aproximadamente 5,9 Å x 5,0 Å; d) unidade assimétrica. Cores	

dos átomos: cinza (Carbono). Vermelho (Oxigênio), lilás (Nitrogênio) e azul (zincos).....	49
<b>Figura 13</b> - Unidades estruturais de Hidróxidos Duplos Lamelares de Zinco com ácido tereftálico (Hirai et. al. 2017) .....	51
<b>Figura 14</b> - DRX das amostras T7 e T9: picos de fase secundária em 6,4°, 10° e 10,5° coincidem aos picos da amostra T11 sintetizado sem benzimidazol. ....	52
<b>Figura 15</b> - DRX em pó de amostras T4, T6, T8 e T11.....	53
<b>Figura 16</b> - Padrão DRX da amostra T2A e da MOF [Co(1,3-bdc)(bzim) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> (Su., et. al., 2004).....	53
<b>Figura 17</b> - Estrutura da rede metalorgânica [Co(1,3-bdc)(bzim) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> : a) unidade assimétrica; visão em diferentes eixos cristalográficos b), c); extensão da rede metalorgânica d). Cores dos átomos: cinza (Carbono), vermelho (Oxigênio), lilás (Nitrogênio) e azul (Cobalto). .....	54
<b>Figura 18</b> - Comparação de espectro FTIR da referência, amostras T8, T9, T10, T11, os ligantes 1,3-H <sub>2</sub> bdc e Hbzim e o solvente DMF.....	57
<b>Figura 19</b> - Curvas termogravimétricas da MOF-Zn (amostra T10) e da amostra referência (solvotermal).....	59
<b>Figura 20</b> - Análise termogravimétricas das amostras T4, T6 e T8, T11 e referência (solvotermal) .....	60
<b>Figura 21</b> - Fotomicrografia das amostras T10 (a), T4 (b), T8 (c) e referência solvotermal (d). .....	61
<b>Figura 22</b> - PDRX das amostras sintetizadas: em voltagem constante (T13 e T14) com proporção de ligantes 1:2 (T12); via método sonoeletroquímico (T15); comparados com os padrões das referências e das amostras T7, T10 e T11.....	63
<b>Figura 23</b> - FTIR das amostras das amostras sintetizadas via método eletroquímico na proporção 1:2 (1,3-H <sub>2</sub> bdc:Hbzim) T12; em voltagem fixa (T13 e T14); via Sonoelctroquímica (T15) comparado com as referências solvotermal. .....	65
<b>Figura 24</b> - Análise termogravimétricas para as amostras com voltagem fixa (T13 e T14), amostra sintetizada com proporções dos ligantes 1:2 (1,3-H <sub>2</sub> bdc:Hbzim) (T12), amostra via Sonoelctroquímica (T15) e a referência. ....	66

<b>Figura 25</b> - MEV e EDS da amostra T12 .....	67
<b>Figura 26</b> - Microscopia Eletrônica de Varredura da amostra obtida via método sonoeletroquímico (T15).....	68
<b>Figura 27</b> - PDRX da MOF $[Zn_2(1,3bdc)(bzim)_2]_n$ sintetizada via método eletroquímico (T10) e após a evacuação dos poros (T10A) e a referência solvotermal. ....	69
<b>Figura 28</b> - Espectro de absorção de IBU após o teste de adsorção durante 1 dia: solução de IBU com a MOF (CM) e sem a MOF (SM).....	70
<b>Figura 29</b> - Representação tridimensional da molécula do fármaco Ibuprofeno. Cores dos átomos: branco (Hirogênio), cinza (Carbono) e vermelho (Oxigênio). ....	71
<b>Figura 30</b> - Espectros FTIR do fármaco Ibuprofeno (IBU), material híbrido T10-IBU e T10.....	73
<b>Figura 31</b> - Curvas termogravimétricas do fármaco IBU, amostra híbrida T10-IBU e do material sintetizado T10. ....	74
<b>Figura 32</b> - Espectro de Infravermelho de todas as amostras do planejamento fatorial e da amostra T10 .....	83
<b>Figura 33</b> - TGA das amostras do planejamento e da T10 e a referência solvotermal. TGA das amostras T7 e T9 não foram obtidas. ....	84

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Exemplos de ligantes utilizados na síntese de MOFs .....	23
<b>Tabela 2</b> - Reagentes e solventes utilizados neste trabalho .....	33
<b>Tabela 3</b> -.Matriz do planejamento fatorial 2 <sup>3</sup> para a síntese eletroquímica da MOF [Zn <sub>2</sub> (1,3-bdc)(bzim) <sub>2</sub> ]. .....	34
<b>Tabela 4</b> - Condições sintéticas dos ensaios adicionais realizados (amostras T10 – T15).....	37
<b>Tabela 5</b> - Resposta do Planejamento Fatorial 2 <sup>3</sup> .....	42
<b>Tabela 6</b> - Estimativa dos efeitos das variáveis Tempo (T), Corrente (C) e Quantidade de Eletrólito (Q). As variáveis destacados em vermelho indicam os fatores significativos, no caso Tempo, Corrente e suas interações (1x3, ou seja, Tempo e Corrente) .....	43
<b>Tabela 7</b> - Tabela da análise de variância (ANOVA) do planejamento fatorial para as variáveis significativas T e C. .....	45
<b>Tabela 8</b> - Quantidade de íons Zn <sup>2+</sup> fornecidos em cada ensaio do planejamento ..	47
<b>Tabela 9</b> - Dados cristalográficos da rede metalorgânica [Zn <sub>2</sub> (1,3bdc)(bzim) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> .....	50
<b>Tabela 10</b> - Dados cristalográficos da MOF [Co(1,3-bdc)(bzim) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> .....	55
<b>Tabela 11</b> - Tamanho de cristalito das amostras do planejamento experimental, do ensaio T10 e das referências solvotermal (Barros B., et. al., 2015) e hidrotermal (Cui et. al., 2007). .....	55
<b>Tabela 12</b> - Valores dos rendimentos dos ensaios T12 – T15. ....	62
<b>Tabela 13</b> - Tamanho de cristalito das amostras sintetizadas via método eletroquímico na proporção 1:2 (1,3-H <sub>2</sub> bdc:Hbzim) T12; em voltagem fixa (T13 e T14); via Sonoelétrouquímica (T15) comparado com as amostras T8, T10 e as referências solvo e hidrotermal.....	64
<b>Tabela 14</b> - Dados reportados para adsorção da IBU nas MOFs MIL100 e MIL101 e nas zeólicas Z100, 712, 729 e 760 comparado a nanoMOF [Zn <sub>2</sub> (1,3-bdc)(bzim) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> .....	71

## **LISTA DE EQUAÇÕES**

<b>Equação 1 - Fórmula para calcular a quantidade de fármaco adsorvido na MOF ....</b>	41
<b>Equação 2 - Equação Modelo para o planejamento experimental. ....</b>	44
<b>Equação 3 - Equação da Lei de Faraday .....</b>	46
<b>Equação 4 - Fórmula de Scherrer .....</b>	55

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,3 – H <sub>2</sub> bdc	ácido 1,3-benzenodicarboxílico
AZT-TP	Trifosfato de azidotimidina
ANOVA	Análise da variância
bzim	benzimidazol
Bu	Bulsufan
BTC	benzenotricarboxilato
C	Corrente
CDV	Cidofovir
CM	Solução de IBU com MOF
CSD	Cambridge Structural Database
DMF	Dimetilformamida
Doxo	Doxorrubicina
DRX	Difrataometria de raios-X
EDS	Espectroscopia de Energia Dispersiva
EtOH	Etanol
FTO	Óxido de Estanho dopado com Flúor
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
h	Hora
Hbzim	Benzimidazol
HKUST	Hong Kong University of Science and Technology
IBU	Ibuprofeno
LD50	Dose letal mediana
mA	Miliampere
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
mL	mililitros
MM	Massa Molar
MOFs	Metal Organic Frameworks
MIL	MaterialS of Institut Lavoisier
T	Tempo
nano-MOF	nano-Metal Organic frameworks
nm	nanômetro

Q	Quantidade de Eletrólito
SE	Sonoeletroquímico
SM	Solução de IBU sem MOF
SRM	<i>Response Surface Methodology</i>
TGA	Análise Termogravimétrica
UV-Vis	Espectroscopia no Ultravioleta Visível
V	Voltagem
Zn-HDL	Hidróxido Duplo Lamelar de Zinco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Nanociênci a e Nanomateriais – Aspectos Gerais .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Redes Metalorgânicas (Metal-Organic Frameworks – MOFs) .....</b>	<b>21</b>
2.2.1	Definição e Estrutura .....	21
2.2.2	Nanopartículas de MOF (nanoMOFs) .....	24
2.2.3	Sistemas de carreamento e liberação controlada de fármacos .....	25
2.2.4	Síntese de Nanopartículas de MOF (nanoMOFs) .....	28
2.2.4.1	<i>Método Eletroquímico.....</i>	28
2.2.4.2	<i>Método Sonoeletroquímico.....</i>	30
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Materiais.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Métodos.....</b>	<b>34</b>
4.2.1	Síntese eletroquímica da MOF $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$ : Planejamento Fatorial $2^3$ .....	34
4.2.2	Sínteses da MOF $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$ : ensaios adicionais .....	35
<b>4.3</b>	<b>Técnicas de caracterização .....</b>	<b>37</b>
4.3.1	Difratometria de Raios-X .....	37
4.3.2	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho com Transformada de Fourier – FTIR .....	38
4.3.3	Análise Termogravimétrica .....	38
4.3.4	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia por Dispersão de Energia de Raios X (EDS) .....	38
<b>4.4</b>	<b>Testes de adsorção de fármaco .....</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1</b>	<b>Síntese Eletroquímica da MOF <math>[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n</math> .....</b>	<b>41</b>

5.1.1 Considerações Gerais - Planejamento Fatorial.....	41
5.1.2 Caracterização das amostras .....	47
5.1.2.1 <i>Difração de raios-X</i> .....	47
5.1.2.2 <i>FTIR</i> .....	56
5.1.2.3 <i>TGA</i> .....	58
5.1.2.4 <i>MEV</i> .....	60
5.1.3 Considerações Gerais – Ensaios adicionais .....	61
5.1.3.1 <i>Difração de Raios-x</i> .....	62
5.1.3.2 <i>FTIR</i> .....	65
5.1.3.3 <i>TGA</i> .....	66
5.1.3.4 <i>MEV e EDS</i> .....	67
5.2 <b>Testes de Adsorção de Fármaco</b> .....	69
<b>6       CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	75
<b>7       TRABALHOS FUTUROS</b> .....	77
<b>REFERENCIAS</b> .....	78
<b>ANEXO A - FTIR</b> .....	83
<b>ANEXO B - TGA</b> .....	84

## 1 INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, as pesquisas sobre Redes Metalorgânicas ou do inglês: *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) receberam bastante atenção devido ao crescimento no número de suas aplicações. Esses materiais híbridos são estruturalmente baseados em íons metálicos ou *clusters* e ligantes orgânicos polidentados que estão interconectados formando uma estrutura 2D ou 3D (ROWSELL; YAGHI, 2004). Assim, MOFs têm se apresentado como materiais multifuncionais e suas aplicações são diversas tais como estocagem de gases (YANG; LIU; SUN, 2014), catálise (DANTAS RAMOS; TANASE; ROTHENBERG, 2014), luminescência e sensores (WANG et al., 2014) e sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*) (HUXFORD; DELLA ROCCA; LIN, 2010).

No campo de *Drug Delivery System*, vários sistemas carreadores de fármacos vêm sendo utilizados tais como lipossomas, dendrímeros e ciclodextrinas. No entanto, qualquer que seja a forma de administração do fármaco seja via oral, nasal, intraperitoneal, subcutânea ou intravenosa, a droga precisa romper as múltiplas barreiras biológicas para alcançar o sítio de ação pretendido. Além disso, alguns desses sistemas já utilizados vem apresentando algumas desvantagens relacionadas a baixa estabilidade e baixa eficiência no encapsulamento do fármaco. Na tentativa de minimizar tais problemas, MOFs têm se mostrados como sistemas promissores na adsorção e entrega de drogas no fluido corporal. Em 2006, HORCAJADA et al., reportaram pela primeira vez o uso de um material poroso (MIL101-Fe) na incorporação e liberação controlada de Ibuprofeno. Desde então, novas estruturas têm sido propagadas e a capacidade de adsorção, a cinética de liberação e a biocompatibilidade desses materiais têm sido amplamente estudadas.

Um dos fatores importantes na administração de medicamentos é o tamanho de partícula de um carreador. Por exemplo, em injeções intravenosas, o tamanho de partícula precisa ser muito pequeno (menor que 200 nm) para permear entre as células ou no fluido corporal. Assim, é importante reduzir o tamanho das partículas à nanoescala, a fim de alcançar uma alta viabilidade deste material como uma plataforma de entrega de drogas (BEG et al., 2017). Além disso, deve ser levado também em consideração a biocompatibilidade deste sistema nanocarreador.

MOFs têm sido comumente sintetizadas via métodos hidrotermal e solvotermal, no entanto, rotas alternativas tais como sínteses sonoquímica, assistida por micro-ondas e eletroquímica, têm sido usadas para reduzir o tamanho das partículas e também acelerar o processo de obtenção dessas estruturas. Recentemente, a combinação desses métodos, tal como a síntese sonoeletroquímica, também tem se mostrado como uma técnica promissora na produção de nano-MOFs (DA SILVA et al., 2016).

A síntese eletroquímica apresenta algumas vantagens frente aos métodos convencionais mencionados anteriormente. Através desta técnica é possível sintetizar MOFs à temperatura ambiente tendo maior controle nas condições sintéticas como também na estrutura, tamanho e morfologia das partículas. Portanto, novos nanomateriais têm sido sintetizados através deste método (SHEKHAH et al., 2011) (KULESZA et al., 2013). Outra vantagem da síntese eletroquímica é o não uso de reagentes precursores metálicos como os sais do metal, uma vez que os íons metálicos são provenientes da oxidação dos eletrodos. Além disso, o emprego deste método alternativo pode favorecer a redução do tempo de reação.

O controle e estudo dos parâmetros da eletrossíntese tais como voltagem, densidade da corrente, tempo de reação, quantidade de eletrólito de suporte, ainda são necessários, pois esses fatores podem afetar a estrutura e a morfologia do material (MONTEIRO, 2016).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Nanociência e Nanomateriais – Aspectos Gerais

No final do século XX, a Nanociência ganhou uma importância significativa e se consolidou como uma área de conhecimento devido aos estudos dos nanomateriais. Quando as partículas de um material se encontram na escala nano ( $10^{-9}$  metros), as suas propriedades (óticas, elétricas, magnéticas, de transporte, catalíticas etc.) tornam-se diferenciadas frente ao material na forma massiva (*bulk*). Com isso, o grande interesse pelo desenvolvimento de novas tecnologias no campo da medicina (AGUILAR, 2013), biotecnologia (SHI; GU, 2008), energia (CHEN et al., 2015) e meio ambiente (KHIN et al., 2012), tem crescido devido a estas marcantes propriedades apresentadas pelos nanomateriais. A nanotecnologia se baseia na manipulação de átomos, moléculas e demais partículas de ordem de grandeza nanométrica com o objetivo de criar novas estruturas de materiais e, com isso, alcançar diferentes propriedades.

Os nanomateriais podem ser classificados em diferentes formas, quanto ao grau de ordem sendo cristalinas ou amorfas. As nanopartículas cristalinas se referem aos nanocristais que apresentam, no mínimo, uma dimensão na escala nanométrica entre 1 a 100 nm os quais são caracterizados por uma rede cristalina de domínio único, sem a presença de contornos. Essa rede cristalina pode ser composta de um único material e, portanto, possuem diferentes propriedades óticas e elétricas em comparação com a forma policristalina ou *bulk* composta de diferentes componentes (RAO; THOMAS; KULKARNI, 2007). No entanto, o tamanho não é a única característica que influencia nas propriedades dos sólidos na escala nanométrica. A morfologia e estado de aglomeração dessas nanopartículas também são relevantes uma vez que estão relacionados com a forma dos cristais e como o tamanho varia nas três dimensões do volume do sólido. Independente da morfologia, os nanocristais, em algumas vezes, podem ser encontrados em um estado aglomerado formando um material policristalino (DE OLIVEIRA et al., 2017). Vale salientar que uma forte aglomeração ou agregação deste tipo de partículas conduz à perda de suas propriedades nano-específicas atuando como material macroscópico.

As nanopartículas são tão pequenas que alguns efeitos e forças desaparecem enquanto outros aumentam fortemente. O impacto da força gravitacional nas nanopartículas é bastante reduzida devido ao menor peso por partícula o que a torna mais flexível. A redução do tamanho aumenta a relação área-volume levando ao aumento da energia superficial, uma vez que, um número significativo de átomos está mais exposto. Por isso, as nanopartículas tendem a se aglomerar entre si pois este efeito é energicamente favorecido.

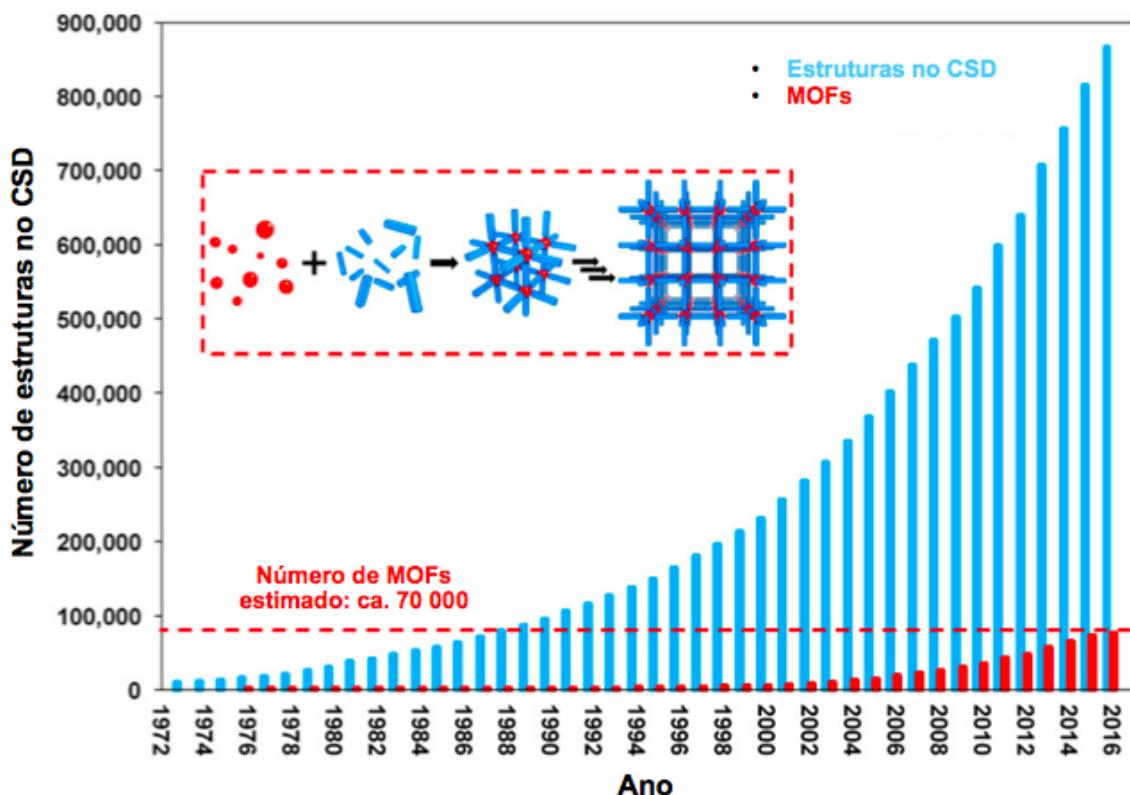
Para superar o efeito de aglomeração das nanopartículas na diminuição da área superficial, nanocristais de materiais porosos têm se mostrado como uma melhor proposta, visto que a aglomeração das nanopartículas não necessariamente influencia na diminuição da área superficial disponível devido à sua rede porosa.

## 2.2 Redes Metalorgânicas (Metal-Organic Frameworks – MOFs)

### 2.2.1 Definição e Estrutura

Redes metalorgânicas ou *Metal-organic Frameworks* (MOFs) são uma classe de materiais cristalinos porosos constituídos de unidades inorgânicas (metal ou clusters) conectados à ligantes orgânicos polidentados. Dentre outras denominações, a terminologia aplicada às redes metalorgânicas foi recomendada pela IUPAC em 2013 como sendo redes de coordenação que contenham em si potenciais espaços vazios (BATTEN et al., 2013). Ainda assim, outras denominações são encontradas na literatura para estes materiais, tais como: polímero de coordenação, híbridos de orgânicos-inorgânicos, redes de coordenação porosas.

As MOFs vêm se destacando dentre os materiais porosos cristalinos a partir dos anos 90, com os trabalhos de Robson (HOSKINS; ROBSON, 1989, HOSKINS; ROBSON, 1990) e Yaghi (YAGHI et al., 1995), por apresentarem versatilidade química em comparação aos materiais porosos inorgânicos (carvão ativo, zeóliticas, etc). Diversos sítios metálicos ou clusters, como também vários ligantes orgânicos com diferentes funcionalizações podem ser utilizados para a formação de MOFs. A Figura 1 mostra um histograma com o número de estruturas de MOFs reportadas desde 1972. Observa-se que na última década o número de MOFs reportado tem crescido exponencialmente atingindo um número estimado de 70 000 estruturas.



**Figura 1** - Histograma do número de estruturas de MOFs reportadas pela CSD (*Cambridge Structural Database*) entre 1972 e 2016. O inseto mostra o processo de automontagem da MOF a partir dos blocos de construção: metais (esferas vermelhas) e ligantes orgânicos (estruturas azuis). Fonte: Moghadam et. al., 2017 (MOGHADAM et al., 2017).

Os ligantes utilizados na síntese de MOFs são, em geral, compostos orgânicos aromáticos contendo grupos polidentados doadores de elétrons (tais como carboxilatos, átomos de nitrogênio). Esses ligantes apresentam estruturas rígidas e por isso, atuam como bons átomos de construção de redes porosas. Os átomos doadores de elétrons servem como base de Lewis na coordenação com os sítios metálicos, formando conexões entre estes metais levando a formação de uma estrutura mais robusta e periódica. Exemplos de ligantes orgânicos são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Exemplos de ligantes utilizados na síntese de MOFs

Nome	Fórmula molecular	Estrutura
Ácido Tereftálico	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	
Ácido Isoftálico	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	
4,4'-bipiridina	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	
Ácido Trimésico	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
Ácido 2,2'-bipiridina-4,4'-dicarboxílico	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	
Benzimidazol	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	

A escolha do metal, vai influenciar diretamente na estrutura da MOF e no tamanho e forma dos poros, uma vez que o metal possui preferência por certas geometrias (trigonal planar, tetraédrica, octaédrica, etc.). Além disso, o número de coordenação do metal define o número de ligantes orgânicos coordenados aos componentes metálicos. Assim, em um processo de automontagem de íons metálicos ou *clusters*, pode ocorrer a formação de estruturas 1D, 2D ou 3D (HOWARTH et al., 2016) (ver Figura 2). Entretanto, segundo a IUPAC, apenas as redes 2D e 3D com potenciais espaços vazios devem ser nomeadas como MOFs.

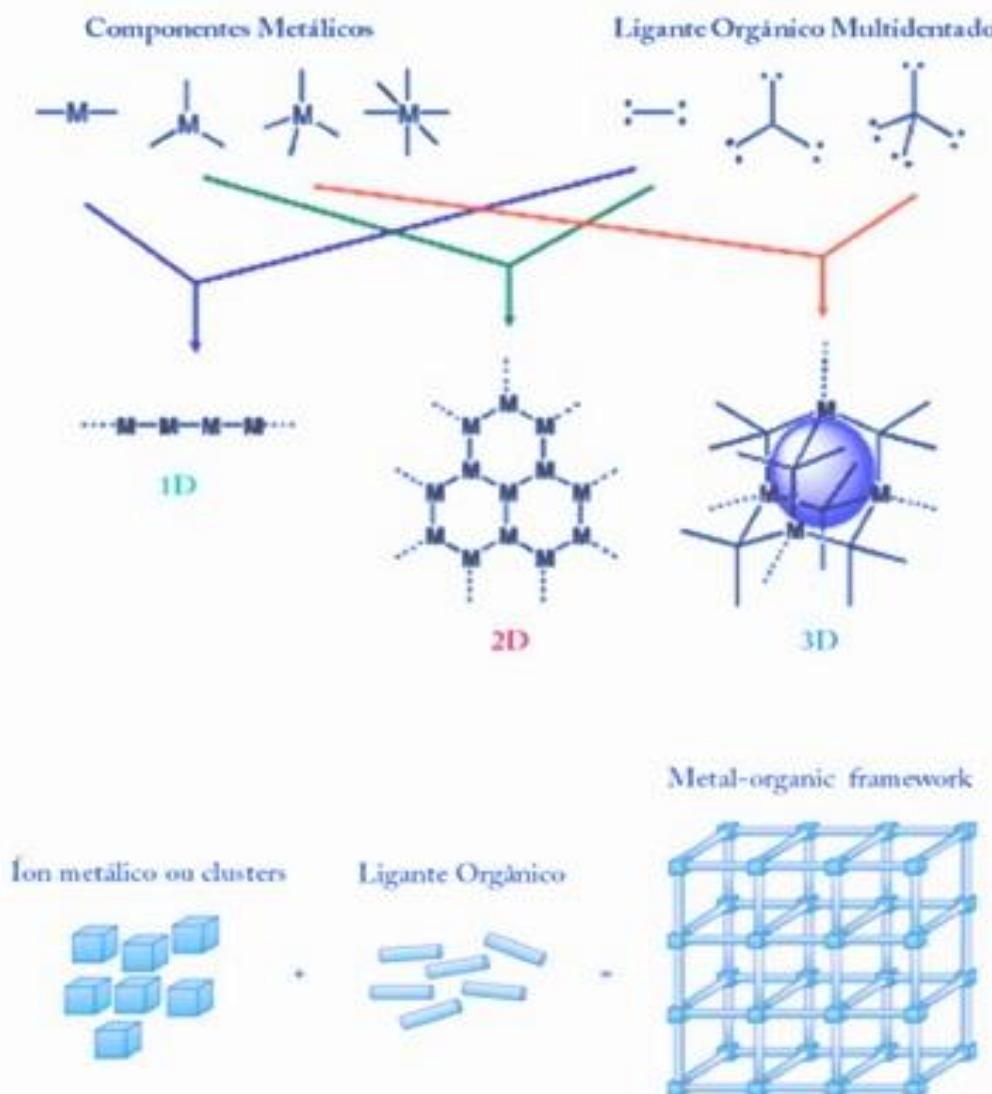


Figura 2 - Estruturas automontadas, 1D, 2D e 3D. Fonte: Howarth et. al., 2016.

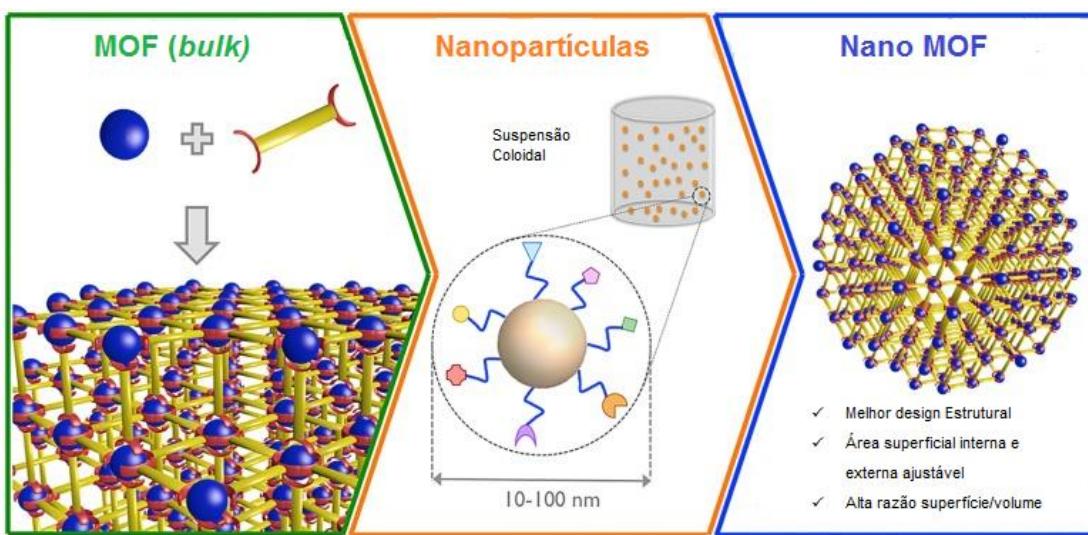
### 2.2.2 Nanopartículas de MOF (nanoMOFs)

Nanopartículas apresentam propriedades diferentes frente aos materiais na forma *bulk*, devido ao menor tamanho e, mais efetivamente, à alta razão superfície/volume. Com isso, há um grande interesse no desenvolvimento de novos materiais em escala nanométrica, o que tem envolvido diferentes áreas da ciência como a química, física e ciência dos materiais.

Nanopartículas de MOF ou nanoMOFs são então definidas como uma nova classe de nanomateriais híbridos, uma vez que consistem em unidades de construção inorgânica (metal ou clusters) coordenados à unidades de construção orgânicas

(ligantes orgânicos) a nível nanométrico (SPOKOYNY et al., 2009) (RUNGTAWEEVORANIT et al., 2016).

A combinação das propriedades dos materiais híbridos (MOFs) porosos com os benefícios das estruturas em escala nanométricas pode promover uma melhoria dessas propriedades já conhecidas das MOFs em forma *bulk* (WUTTKE et al., 2017). Com o surgimento de novas propriedades relacionadas à escala nano, a miniaturização das redes metalorgânicas até escala de tamanho nanométrico é, portanto, uma oportunidade única para desenvolvimento dessa nova classe de materiais que combinam a diversidade de composições, estruturas e propriedades de materiais metálicos e orgânicos clássicos com as vantagens dos nanomateriais como ilustrado na Figura 3 (CARNÉ et al., 2011).



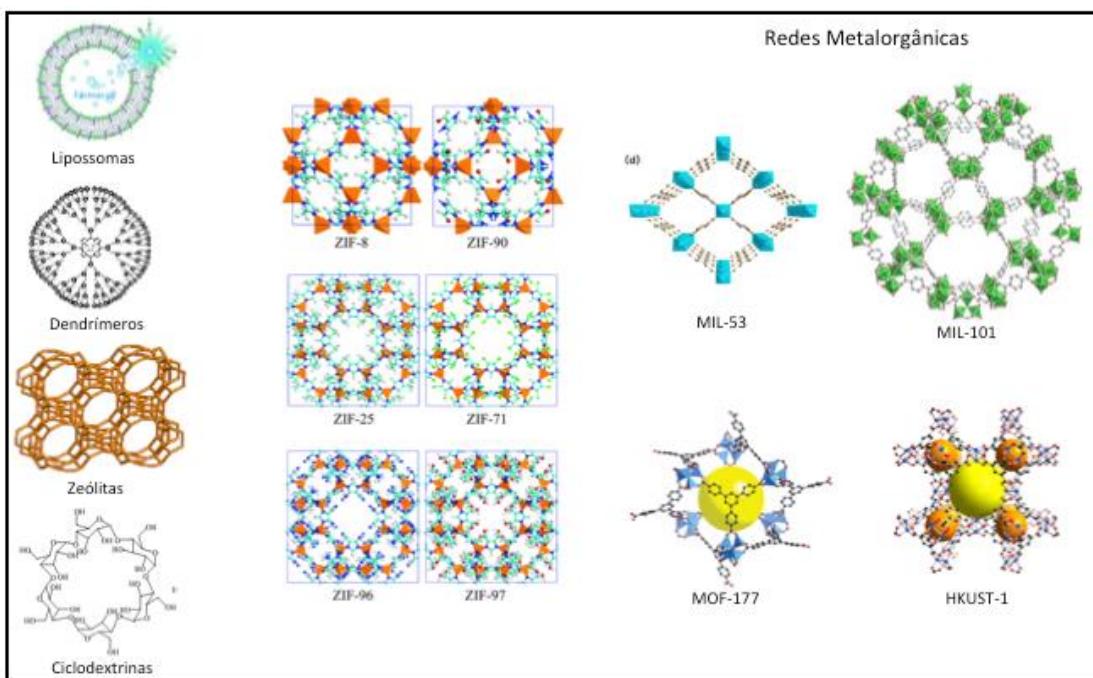
**Figura 3** - Combinação das propriedades físico-químicas da MOF com os benefícios das propriedades do tamanho e alta razão superfície/volume das nanopartículas gerando uma nova classe de materiais: nanoMOFs (Adaptado da Referência [26]).

### 2.2.3 Sistemas de carreamento e liberação controlada de fármacos

Uma ampla variedade de materiais carreadores de fármacos tem sido objeto de investigação na indústria farmacêutica. As vias de administração de fármacos podem ser divididas em dois grupos: a via enteral (oral, sublingual e retal) e a via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea, tópica e respiratória). Qualquer que seja a via de administração, os fármacos em geral precisam romper múltiplas barreiras biológicas até atingir o sítio de ação pretendido. Com isso, o desenvolvimento desses

sistemas tem sido importante para garantir uma rápida e mais eficaz ação terapêutica do medicamento. Esses sistemas são designados para controlar a liberação do fármaco ao longo do tempo, auxiliar a passagem do fármaco pelas barreiras fisiológicas, proteger o fármaco de sua própria eliminação e destinar para o local de ação (WUTTKE et al., 2017).

Dentre os carreadores, incluem-se os sistemas poliméricos baseados em lipossomos, dendrímeros, ciclodextrinas, zeólitas mesoporosas, redes metalorgânicas. Alguns destes exemplos estão ilustrados na Figura 4.



**Figura 4 -** Alguns sistemas carreadores de fármacos. Fonte: O autor

As MOFs vêm apresentando vantagens frente aos sistemas inorgânicos porosos ou polímeros orgânicos, por possuírem propriedades tais como elevada área superficial, e tamanho e forma de poros ajustáveis o que tem permitido aplicá-las em áreas da biomedicina tais como na adsorção e liberação de fármacos.

Horcajada et. al. (2006) relataram, pela primeira vez, a utilização de redes metalorgânicas como carreadores de fármacos. Os dois polímeros mesoporosos chamados de MIL100 e MIL101 (*MIL - Material of Institute Lavoisier*) de fórmula  $M_3OX(H_2O)L_n pH_2O$ , onde  $M = Cr^{2+}$ ,  $X = F, OH$  e  $L = ácido\ 1,3,5-benzenotricarboxílico$  e  $n=2$  (MIL100) e  $L = ácido\ tereftálico$  e  $n = 3$  (MIL101) foram empregados na adsorção e liberação do fármaco Ibuprofeno. Para obter esses desempenhos, a MOF precisa ser analisada quanto a sua biocompatibilidade. Alguns metais tais como Ca, Cu, Cr,

Mg, Zn e Fe, a depender do seu estado de oxidação, são mais apropriados para essas aplicações por apresentarem baixa toxicidade ao sistema biológico (HUXFORD; DELLA ROCCA; LIN, 2010; HORCAJADA et al., 2012).

Em relação aos ligantes orgânicos, existem duas classes de ligantes: ligantes exógenos e espaçadores orgânicos endógenos. Os ligantes exógenos mais comuns são obtidos ou sintetizados a partir de compostos naturais. Alguns destes incluem policarboxilatos, imidazolatos, aminas entre outros que também são apropriados para sistemas carreadores de fármacos. Os ligantes orgânicos endógenos são moléculas que fazem parte do fluido corporal e também são utilizadas em síntese de MOFs para entrega de fármacos, uma vez que esses ligantes podem ser reutilizados no corpo reduzindo os efeitos colaterais. Alguns aminoácidos como Adenina, L-ou D-glutamina são exemplos de ligantes orgânicos endógenos (HORCAJADA et al., 2010, 2012).

Um dos requisitos importantes em algumas vias de administração de fármacos é o tamanho da partícula de um carreador. Por exemplo, em injeções intravenosas o tamanho da partícula precisa ser muito pequeno (menor do que 200 nm) para garantir a passagem pela barreira biológica, a estabilidade do sólido no fluido corporal e dentro das veias capilares sem nenhum efeito colateral. Portanto, a diminuição do tamanho das partículas à nanoescala tem sido importante para alcançar melhor viabilidade deste material como plataforma de entrega de fármacos (SUN et al., 2013).

Horcajada et. al., (2010) sintetizaram várias nanopartículas de MOF (MIL – 53, MIL-88A, MIL-89, MIL-100 e MIL101-NH<sub>2</sub>) à base de Ferro(III) e ligantes carboxilatos e testaram a eficiência desses nanomateriais como carreadores de alguns fármacos com propriedades analgésicas, anticâncer ou antiviral (Ibuprofeno (IBU), busulfan (Bu), trifosfato de azidotimidina (AZT-TP), cidofovir (CDV) e doxorrubicina (doxo). Os resultados mostram que as MOFs apresentaram-se como bons candidatos no carreamento dos fármacos.

O caráter hidrofílico, hidrofóbico ou até mesmo anfifílico que pode ser apresentado pelas nanoMOFs bem como o tamanho de poro e tamanho de partículas são os fatores que afetam a adsorção de drogas (HORCAJADA et al., 2010).

Diante do exposto, o desenvolvimento de novos sistemas nanocarreadores de fármacos ou nano-MOFs, são de suma importância na biomedicina.

## 2.2.4 Síntese de Nanopartículas de MOF (nanoMOFs)

Nos últimos anos, diversas técnicas vêm sendo utilizadas para síntese de MOFs, entretanto, a síntese de nanopartículas de MOF (nanoMOFs) continua sendo um desafio. Com isso, o estabelecimento de protocolos de sínteses para ajustar com precisão o tamanho, composição e morfologia destes materiais, tem proporcionado um melhor controle na obtenção de nanoMOFs e, portanto, potencializado esses nanomateriais em diversas aplicações (BEETZ; ZIMPEL; WUTTKE, 2016). No campo de entrega de fármacos, como mencionado nos tópicos anteriores, o controle no tamanho de partícula de MOFs é um dos fatores principais para o uso deste material como carreador.

Além da escolha dos reagentes, o método a ser empregado e as condições de síntese podem influenciar na morfologia, topologia e rendimento do material. Diferentes métodos de síntese proporcionam diferentes cinéticas de cristalização que por sua vez afeta a nucleação e crescimento da MOF desejada (STOCK; BISWAS, 2012).

Métodos sintéticos comumente utilizados muitas vezes resultam na formação de MOF na forma *bulk* com tamanho de cristais comumente grandes, ampla distribuição de tamanho de partículas e formas irregulares. Isto ocorre devido a vários fatores que influenciam na síntese tais como temperatura, pressão, estequiometria, concentração e pH (CHALATI et al., 2011).

Vários métodos de síntese de MOFs são reportados na literatura tais como solvotérmico (DEMAZEAU, 2008), hidrotermal, assistido por microondas (KLINOWSKI et al., 2011), sonoquímico (ultrassom) (SON et al., 2008), mecanoquímico (livre de solvente) (PICHON; LAZUEN-GARAY; JAMES, 2006), entre outros. Nos próximos parágrafos serão discutidos apenas dois métodos utilizados neste trabalho.

### 2.2.4.1 Método Eletroquímico

O método eletroquímico para síntese de MOFs foi reportado pela primeira vez em 2005 pelos pesquisadores da BASF ao sintetizarem a Cu<sub>3</sub>(BTC)<sub>2</sub> – HKUST-1. Os dois

principais métodos eletroquímicos são dissolução anódica e desprotonação redutiva (AL-KUTUBI et al., 2015).

A dissolução anódica se baseia na mistura dos ligantes em solventes polares e/ou apolares e um eletrólito. Os eletrodos são imersos na mistura reacional e, através da aplicação de uma diferença de potencial, ocorre a deposição dos íons metálicos na mistura promovendo a formação da MOF. Os solventes mais comumente usados são água, dimetilformamida, dietilformamida, etanol, metanol, acetonitrila, ou a mistura desses solventes. Os eletrólitos mais comuns são os sais como KCl, NaNO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entre outros. As condições sintéticas como voltagem e corrente ficam em torno de 0-19 V e 0,05 – 1300 mA, respectivamente. A temperatura pode variar entre ambiente e 190 °C (AL-KUTUBI et al., 2015)

Este método apresenta, portanto, vantagens frente as técnicas convencionais (hidrotermal ou solvotermal) uma vez que proporciona a obtenção de MOFs em condições mais brandas, com menor tempo de reação (tipicamente de alguns minutos até 2 h). Diferentemente de outros métodos, os íons metálicos são fornecidos através da oxidação de um eletrodo, o que torna este método mais econômico e ambientalmente correto uma vez que não se utiliza quaisquer sais dos metais. (JOARISTI et al., 2012).

Kulesza et. al. (2013), desenvolveram uma síntese eletroquímica de um metalacalixareno do tipo [Cu(1,3-bdc)·DMF]·2H<sub>2</sub>O, a partir da imersão de eletrodos de cobre em uma mistura de DMF/água (1:1) contendo o ligante (1,3-H<sub>2</sub>bdc) e o eletrólito NaNO<sub>3</sub>. Sob temperatura ambiente e corrente constante, a MOF foi obtida de forma rápida (após 8 min) (KULESZA et al., 2013).

Para garantir uma distribuição uniforme da corrente durante a eletrossíntese, é importante manter uma distância constante entre os eletrodos. Outros parâmetros de síntese como o potencial aplicado, densidade de corrente, tempo de síntese, concentração dos ligantes e do eletrólito são os fatores que afetam a estrutura e a morfologia da MOF. Importantes na qualidade da MOF a ser obtida como também no tamanho e forma de suas partículas.

SENTHIL ET. AL. (2013), estudaram o efeito da concentração do eletrólito de suporte e da densidade da corrente na síntese do HKUST-1 realizada sob voltagem constante de 10-20 V durante 15 min. Os efeitos da voltagem aplicada, tempo de reação e concentração de eletrólito foram investigadas em relação ao rendimento,

cristalinidade e área superficial. Observou-se que o aumento da voltagem e concentração de eletrólito resultou num maior rendimento. Além disso foi observado que enquanto se aumentava a concentração do eletrólito e a voltagem as partículas se aglomeravam e as que estavam em formas cúbicas se deformavam (SENTHIL, 2013).

Monteiro et. al., (2016) realizaram sínteses eletroquímicas de MOFs de cobre utilizando ligantes 1,3-H<sub>2</sub>bdc e 1,4-H<sub>2</sub>bdc em diferentes proporções de solventes DMF/H<sub>2</sub>O com tempo de reação de 1 h. A influência da corrente e voltagem foram avaliados em relação à estrutura cristalina do material obtido. Foi constatado a formação de duas estruturas cristalinas lamelares diferentes para a MOF Cu(1,4-bdc) o que resultou em estruturas com diferentes volumes de canais e consequentemente diferentes propriedades adsorptivas (MONTEIRO, 2016).

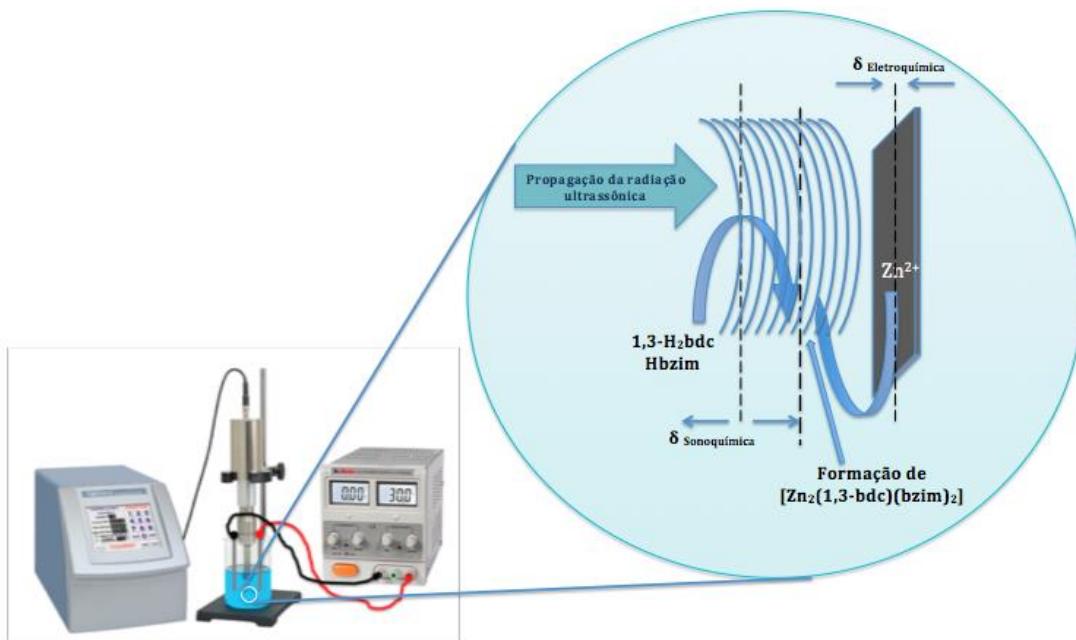
A eletrossíntese via desprotonação redutiva proporciona a formação de MOF em substrato condutivo a partir do aumento do pH e subsequente desprotonação do ligante (AL-KUTUBI et al., 2015). Dianca e Li foram os primeiros a reportar a síntese da MOF-5 em formato de filmes finos que cresceram em um eletrodo de óxido de estanho dopado com flúor (FTO). A síntese foi realizada em uma mistura de DMF/H<sub>2</sub>O contendo nitrato de zinco (fonte do metal) e hexafluorofosfato de tetrabutilamonio como eletrólito. A reação ocorre a partir da eletrorredução dos oxoânions (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e então o ligante é desprotonado em condições alcalinas e reage com o metal precursor.



#### 2.2.4.2 Método Sono eletroquímico

Recentemente, a combinação de métodos sonoquímico e eletroquímico tem sido empregada para a obtenção de MOFs em escala nanométrica (DA SILVA et al., 2016). O primeiro trabalho utilizando esse método foi reportado por Silva et. al., (2016) para a síntese da MOF HKUST-1. As propriedades estruturais e morfológicas desse material foram estudadas e comparadas com o mesmo material obtido via método convencional (solvotermal).

No processo da síntese sonoeletroquímica, estão associados os fenômenos de cavitação acústica formando bolhas à alta pressão e temperatura e a forte influência no processo de renovação da superfície do eletrodo e na difusão das espécies para a superfície do eletrodo (ver figura 5).



**Figura 5 - Ilustração do sistema usado na síntese sonoeletroquímica da MOF (adaptado da literatura).**  
O aumento do gradiente T (temperatura) e pressão (P) com as distâncias x da propagação da radiação ultrassônica também é representada.

Diante do que foi exposto neste capítulo, pode-se dizer que as redes metalorgânicas vêm ganhando atenção em áreas como a de Tecnologia, Física e Química e em destaca-se a aplicação desses materiais na Biomedicina como materiais para adsorção e liberação controlada de fármacos, devido as desvantagens que os sistemas convencionais vêm apresentando tais como a instabilidade físico-química e a baixa eficiência no encapsulamento de fármacos. No entanto, algumas dificuldades na obtenção de MOFs com tamanho de partículas nanométrica ainda é recorrente e, portanto, rotas alternativas para síntese desses materiais devem ser exploradas (BEG et al., 2017).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Este trabalho tem como objetivo principal a síntese e caracterização de nanoMOF à base de zinco com os ligantes 1,3-H<sub>2</sub>bdc e Hbzim via método eletroquímico e avaliação da capacidade deste material na adsorção de Ibuprofeno.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Realizar um planejamento fatorial completo com ponto central para síntese da MOF à base de zinco;
- Estudar a influência dos fatores: Corrente, Tempo de reação e Quantidade de eletrólito no rendimento e na pureza da MOF através do planejamento fatorial;
- Estudar o efeito da razão molar dos ligantes (1,3-H<sub>2</sub>bdc e Hbzim) na pureza da MOF e no rendimento;
- Realizar sínteses eletroquímicas da MOF sob voltagem constante;
- Realizar a síntese sonoeletroquímica da MOF;
- Caracterizar o material através das Técnicas DRX, FTIR, TGA, MEV e EDS;
- Avaliar o efeito do tamanho da partícula na estabilidade térmica da MOF;
- Realizar testes de adsorção de Ibuprofeno no material sintetizado com maior pureza.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho está dividido em três partes principais: A síntese eletroquímica da rede metalorgânica  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$  e o estudo dos fatores tempo de reação, voltagem, corrente e quantidade de eletrólito, caracterização das amostras sintetizadas e avaliação da capacidade de adsorção de fármaco (Ibuprofeno) na MOF sintetizada.

### 4.1 Materiais

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho estão listados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Reagentes e solventes utilizados neste trabalho

Fórmula molecular	Nome	Pureza	Fornecedor
$C_8H_6O_4$	Ácido 1,3-bezenodicarboxílico (1,3-H <sub>2</sub> bdc)	99%	Sigma-Aldrich
$C_7H_6N_2$	Benzimidazol (Hbzim)	98%	Sigma-Aldrich
$NaNO_3$	Nitrato de Sódio	PA	Vetec
$C_3H_7NO$	<i>N,N</i> – Dimetilformamida (DMF)	PA	Dinâmica
$C_2H_6O$	Etanol (EtOH)	PA	Dinâmica
$C_{13}H_7NaO_2$	Ibuprofeno sódico (IBU)	>98%	Dinâmica
Zn	Lâmina de Zinco	-	Ilca

A síntese desta rede metalorgânica à base de zinco já foi reportada na literatura, onde o material foi obtido pelos métodos hidrotermal (CUI et al., 2007) e solvotermal (BARROS et al., 2015). No presente trabalho, a rede metalorgânica foi sintetizada via método eletroquímico utilizando uma fonte de corrente contínua Micken PS-1502DD+ e um multímetro HIKARI HM-1000. A fonte de íons zinco foi proveniente

de eletrodos de zinco em formato de placas retangulares com dimensões 1,0 cm de largura e 2,5 cm de comprimento. O nitrato de sódio ( $\text{NaNO}_3$ ) foi utilizado como eletrólito, pois apresenta uma alta solubilidade em DMF e água e boa condutividade. Os testes de adsorção foram realizados com o fármaco Ibuprofeno em solução etanólica.

## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Síntese eletroquímica da MOF $[\text{Zn}_2(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]_n$ : Planejamento Fatorial $2^3$

Em síntese eletroquímica, vários fatores que podem influenciar na estrutura, rendimento e morfologia da MOF devem ser estudados. Dentre os fatores mais importantes destacam-se: corrente, voltagem, tempo de reação e condutividade. Assim, com objetivo de obter um melhor rendimento e fase pura do produto final, três fatores foram inicialmente escolhidos neste trabalho: Corrente (C), Tempo de Reação (T) e a Quantidade de eletrólito (Q). Um planejamento fatorial  $2^3$  com Ponto Central foi realizado para avaliar a influência dessas três variáveis, e a Metodologia de Superfície de Resposta foi executada para otimização do experimento. Todo o tratamento estatístico dos dados foi realizado pelo software *Statistica 8®* (MathWorks). A Tabela 3 apresenta uma matriz do planejamento fatorial com os níveis pré-estabelecidos para cada variável (T, Q e C).

**Tabela 3** -. Matriz do planejamento fatorial  $2^3$  para a síntese eletroquímica da MOF  $[\text{Zn}_2(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]$ .

Fator	(-)	(0)	(+)
T: Tempo de Reação (h)	1	1.5	2
Q: Qtd. de Eletrólito – $\text{NaNO}_3$ (mg)	112	156	200
C: Corrente (mA)	40	60	80
Fator			
Ensaio/Amostra	T	Q	C
T1	-	-	-

T2	+	-	-
T3	-	+	-
T4	+	+	-
T5	-	-	+
T6	+	-	+
T7	-	+	+
T8	+	+	+
T9	0	0	0

Os solventes e a quantidade de reagentes utilizada (2 mmol e 1 mmol de 1,3H<sub>2</sub>bdc e Hbzim, respectivamente) foram escolhidos com base no procedimento da síntese solvotermal descrito na literatura (BARROS et al., 2015).

Os ensaios (T1-T8) foram realizados aleatoriamente e em duplicata e o ponto central (T9) em triplicata como segue: em um béquer, 332 mg (2,0 mmol) de 1,3-H<sub>2</sub>bdc e 118 mg (1,0 mmol) de Hbzim foram dissolvidos em uma mistura de DMF/EtOH (15:15 mL cada). Separadamente, uma solução do eletrólito (NaNO<sub>3</sub>) foi preparada em 15 mL de água destilada e adicionada a mistura reacional. Em seguida, dois eletrodos de zinco (previamente polidos com uma lixa fina e lavados com água destilada e etanol) foram acoplados a uma tampa, de forma que ficaram distantes cerca de 1,5 cm entre si, e o sistema foi tampado com cerca de 2,5 cm dos eletrodos imersos na mistura. Em seguida, os eletrodos foram conectados à fonte de corrente contínua. O esquema deste sistema reacional é mostrado na Figura 6. Uma diferença de potencial foi aplicada à mistura e, a corrente foi fixada em valores 40 mA, 60 mA ou 80 mA, dependendo do ensaio. A síntese foi conduzida sob agitação, à temperatura ambiente, durante o tempo estabelecido no planejamento (1,0 h, 1,5 h ou 2,0 h). O produto obtido em solução e na superfície do eletrodo, na forma de pó branco, foi cuidadosamente retirado, filtrado e lavado com DMF e água, seco à temperatura 60 °C por 2 h em uma mufla e posteriormente conduzido para caracterização.

#### 4.2.2 Sínteses da MOF [Zn<sub>2</sub>(1,3-bdc)(bzim)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: ensaios adicionais

Alguns ensaios adicionais para a obtenção da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$  foram conduzidos. O ensaio T10 do ponto central foi realizado com tempo de reação de 2 h a fim de obter o melhor rendimento do produto puro. Também foi feita uma síntese eletroquímica usando-se somente o ligante 1,3H<sub>2</sub>bdc (amostra T11). Uma síntese com a proporção dos reagentes H<sub>2</sub>bdc:Hbzim invertida, ou seja, 1:2 (mmol) também foi realizada (T12). Outros ensaios foram realizados com a voltagem fixa em 8 V (T13) ou 10 V (T14) em um tempo de reação de 2 h. Além desses experimentos, uma síntese da MOF foi realizada pelo método sonoeletroquímico (T15). A Figura 6 mostra o esquema montado para a síntese sonoeletroquímica. Esta síntese foi conduzida com o auxílio de uma sonda ultrassônica (Sonics – VC 505) programada para agitação durante 30 min (tempo total), potência da irradiação ultrassônica 40% com a sequência de pulsos ON 4 s e OFF 6 s. A voltagem foi fixada em 6,5 V e o tempo de irradiação de 12 min.



**Figura 6** - Sistema montado para síntese sonoeletroquímica da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$

A Tabela 4 apresenta as condições de síntese dos ensaios adicionais realizados.

**Tabela 4** - Condições sintéticas dos ensaios adicionais realizados (amostras T10 – T15).

Ensaio	Razão molar (1,3-H <sub>2</sub> bdc:Hbzim)	Tempo (h)	Quantidade de eletrólito (mg)	Voltagem [V]	Corrente [mA]
<b>T10</b>	2:1	2	156	5,4 – 6,4	60
<b>T11</b>	1:0	2	200	6,7 – 7,1	80
<b>T12</b>	1:2	1,5	156	7,8 – 8,5	60
<b>T13</b>	2:1	2	200	8	65 – 70
<b>T14</b>	2:1	2	200	10	70 – 80
<b>T15</b>	2:1	30 min (tempo total) *	156	6,5	90 – 140

\*potência 40 %; pulso ON 4 s e OFF 6 s (tempo de irradiação: 12 min)

### 4.3 Técnicas de caracterização

As técnicas de caracterização a seguir, foram utilizadas para caracterizar todas as amostras sintetizadas, e também algumas amostras após a adsorção do fármaco.

#### 4.3.1 Difratometria de Raios-X

Os difratogramas foram registrados em um difratômetro de raios-X para pó Bruker D2 Phaser, utilizando radiação CuK $\alpha$  (1,5418 Å, 30 kV, 10 mA, passo de 0,02°, no intervalo de valores de 2θ entre 3,0 e 70°) com filtro de níquel. As medidas foram realizadas no Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica – LAMMEN (EC&T – UFRN) e no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste – CETENE. Esta técnica é utilizada para caracterização estrutural, análise da pureza do material sintetizado e obtenção de informações tais como tamanho de cristalito, parâmetros de rede, entre outras informações. A identificação de fases foi realizada através do programa *Match* 3.6. Os padrões de difração foram obtidos através do programa *Mercury* 3.8.

#### 4.3.2 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho com Transformada de Fourier – FTIR

FTIR é uma técnica usada para estudar os modos vibracionais das ligações entre os átomos e de funções orgânicas presentes na estrutura do material. Também pode ser útil na investigação das interações entre compostos diferentes através dos modos de vibrações característicos das ligações químicas cujas frequências dependem dos tipos de átomos ou grupos funcionais envolvidos nestas interações. As análises por espectroscopia vibracional na região do infravermelho foram realizadas no Laboratório de Materiais Multifuncionais e Experimentação Numérica – LAMMEN (ECT&T – UFRN). O pó do material foi analisado usando-se um equipamento Bruker FTIR – Vertex 70, com Platinum ATR, em uma faixa de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.3.3 Análise Termogravimétrica

A termogravimetria é uma técnica de análise térmica onde a variação da massa da amostra é registrada em função da temperatura ou do tempo. Esta técnica permite observar em que faixas de temperaturas ocorrem as de perda de massa da amostra pela degradação estrutural como também determinar e a estabilidade térmica do material. As curvas termogravimétricas foram registradas em um equipamento Shimadzu DTG-60H no laboratório de Terras Raras – BSTR. As amostras foram aquecidas na faixa de 30 ° - 900 °C sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) em uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.

#### 4.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia por Dispersão de Energia de Raios X (EDS)

Esta técnica é utilizada para análise microestrutural de materiais sólidos. A partir de imagens tridimensionais com alta resolução e ampliação de até 1.000.000 de vezes, é possível obter informações sobre a morfologia do material. As imagens de

MEV foram obtidas no equipamento Tescan Mira 3 do Laboratório de Microscopia do Departamento de Física da UFPE e também no Departamento de Engenharia Mecânica DEMEC – Centro de Tecnologias e Geociências da UFPE. A análise por EDS, também foi realizada para determinar a composição química pontual da amostra.

#### 4.4 Testes de adsorção de fármaco

Primeiramente, a amostra foi ativada à temperatura de 200 °C durante 12 h a fim de retirar todos solventes presentes na amostra.

Os testes de adsorção foram conduzidos seguindo a metodologia de Horcajada et al., (2010): 1 mL de solução etanólica do IBU (30 mg/mL) foram adicionados em um frasco de vidro fechado (5 mL) contendo 20 mg do material adsorvente. Em paralelo, num outro frasco de vidro fechado (5 mL), sem a MOF, foram colocados 1 mL de solução etanólica do IBU. Três experimentos separados foram realizados, sob agitação durante 1 dia. O sistema sem o material adsorvente foi montado como referência e também para corrigir o efeito de uma possível perda do solvente (etanol) por evaporação ao final de cada experimento. Os sistemas foram protegidos cuidadosamente contra a luminosidade, uma vez que o fármaco é fotossensível (Figura 7).

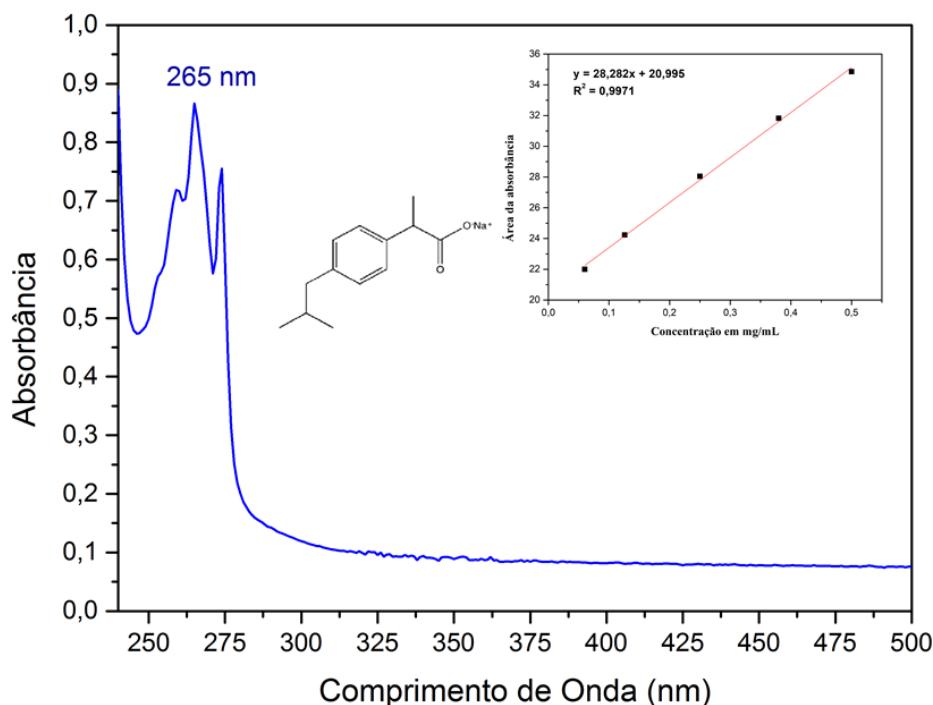


**Figura 7 - Testes de adsorção do fármaco Ibuprofeno em MOF.**

Posteriormente, a solução do sobrenadante foi separada do material sólido por centrifugação (6000 rpm durante 10 min). Três alíquotas de 40 µL da solução sobrenadante foram retiradas e adicionadas em três frascos (5 mL) contendo 3 mL de etanol puro. Esta mesma diluição foi realizada com a solução sem a MOF.

A quantidade de Ibuprofeno (mgIBU/gMOF) adsorvida no material foi monitorada utilizando um espectrofotômetro UV-VIS Perkin Elmer Lambda 650 pela análise da concentração de IBU no sobrenadante em comparação com a concentração na solução sem o material adsorvente.

Para calcular a quantidade de fármaco adsorvido, foi preparada uma curva de calibração da solução etanólica do IBU de concentrações conhecidas. Uma solução estoque (0,5 mg/mL) de Ibuprofeno foi preparada usando o solvente etanol, e a partir desta solução, foram realizadas diluições e obtidas novas concentrações (0,5; 0,38; 0,25; 0,125; 0,0625 mg/mL). Um gráfico da área de absorbância versus concentração foi obtido e a equação da reta disponibilizada a partir do valor da área sob a curva em cada ponto da reta. A equação obtida foi utilizada nos cálculos de concentração do fármaco adsorvido. A Figura 8 mostra um exemplo de espectro de absorção do IBU ( $C = 0,5 \text{ mg/mL}$ ) e o *inset* apresenta a curva de calibração.



**Figura 8** - Espectro de absorção no UV-Vis da solução estoque de Ibuprofeno (0,5 mg/mL) e curva de calibração em solução etanólica.

A concentração do fármaco nas duas soluções foi obtida usando equação da curva de calibração. A quantidade adsorvida de IBU foi calculada de acordo com a Equação 1.

**Equação 1** - Fórmula para calcular a quantidade de fármaco adsorvido na MOF

$$\text{Quantidade de fármaco adsorvido} \left( \frac{\text{mgIBU}}{\text{gMOF}} \right) = \frac{\{[\text{SM}] - [\text{CM}]\} \times \text{Fd}}{\text{mMOF} \times \text{V}} \times 1000$$

Sendo,

SM – Concentração da Solução do IBU sem MOF (mg/mL)

CM – Concentração da Solução do IBU com MOF (mg/mL)

Fd – Fator de diluição – 76

V – Volume da Solução (mL) – 1 mL

mMOF – quantidade da MOF utilizada no teste de adsorção - 20 mg

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese Eletroquímica da MOF $[\text{Zn}_2(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]_n$

#### 5.1.1 Considerações Gerais - Planejamento Fatorial

O planejamento fatorial  $2^k$  com ponto central, onde k é o número de fatores a serem estudados, visa auxiliar na avaliação simultânea das condições experimentais. Além disso, a Metodologia de Superfície de Resposta (RSM, de *Response Surface Methodology*) também é uma técnica de otimização útil para determinar a melhor condição de síntese a fim de se obter uma melhor resposta, e tem sido bastante utilizada na modelagem de diversos processos industriais (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; SARGAZI; AFZALI; MOSTAFAVI, 2018). Portanto, para obter a MOF  $[\text{Zn}_2(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]_n$  com melhor rendimento e fase pura, foram escolhidas três variáveis independentes: Tempo de Reação (T), Quantidade de eletrólito de suporte (Q) e Corrente (C). A resposta analisada neste planejamento foi inicialmente o rendimento da reação. Para cada variável independente foram definidos

os níveis inferiores, central e superiores com base na literatura (SARGAZI; AFZALI; MOSTAFAVI, 2018; MARTINEZ JOARISTI et al., 2012).

A fórmula molecular mínima da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$  ( $MM = 529,18$  g/mol) indica que a unidade assimétrica contém 1 molécula de 1,3-bdc para cada duas moléculas de bzim. Desta forma a proporção de ligantes 2:1 (mmol) – 1,3-bdc para bzim – respectivamente, não permitiria a obtenção do rendimento maior que 50 % (benzimidazol é um reagente limitante). Diante disso, todos os rendimentos foram calculados levando em consideração que o rendimento máximo (100 %) corresponde a 264,59 mg. A Tabela 5 apresenta os rendimentos de cada ensaio do planejamento factorial.

**Tabela 5** - Resposta do Planejamento Fatorial 2<sup>3</sup>

Ensaio/Amostr <sup>a</sup>	Nível do Fator			Rendimento (%) <sup>a</sup>
	T	Q	C	
T1	-	-	-	0,0
T2	+	-	-	0,0
T3	-	+	-	0,0
T4	+	+	-	43,65 ± 0,79
T5	-	-	+	11,22 ± 0,80
T6	+	-	+	160,76 ± 8,94*
T7	-	+	+	9,89 ± 1,00
T8	+	+	+	212,6 ± 14,18*
T9	0	0	0	73,41 ± 2,32

<sup>a</sup>Média ± desvio padrão (n = 2)

\* presença de fases secundárias

A Tabela 5 mostra que as condições de síntese (corrente, tempo de reação) aplicadas nos ensaios T1, T2 e T3 não foram adequadas para obtenção do produto. Pode-se afirmar que a corrente no nível inferior (40 mA) aplicada nestes testes junto com um ou dois fatores no nível inferior não proporcionaram a formação de nenhum produto. Comparando o ensaio T7 e T5 observa-se que com o aumento da corrente houve formação de produto, mas com rendimento baixo. O rendimento dos testes T6

e T8 foram maiores que 100 % uma vez que se obteve uma quantidade maior de material do que a massa teórica do produto desejado, o que pode indicar a formação fases secundárias durante essas sínteses. Diante disso, pode-se concluir que o ensaio T9 teve o melhor rendimento do produto.

A análise da resposta (rendimento) do planejamento fatorial foi realizada utilizando um software *Statistica*. Após todos dados serem inseridos no programa, foi possível determinar a influência das variáveis (T, Q e C) e das interações entre elas, que podem ser de segunda ordem (interações de duas variáveis) ou de terceira ordem (interação conjunta das três variáveis) com relação a resposta observada. Através de um tratamento estatístico dos dados, observou-se que apenas duas variáveis principais e uma interação de segunda ordem tiveram influência significativa no rendimento da reação: Tempo de reação (T), Corrente (C) e interação Tempo x Corrente (Tx C). A quantidade de eletrólito de suporte (Q) não teve influência significativa sobre o rendimento de acordo com as informações obtidas no software. A estimativa dos efeitos das variáveis estudadas é apresentada na Tabela 6.

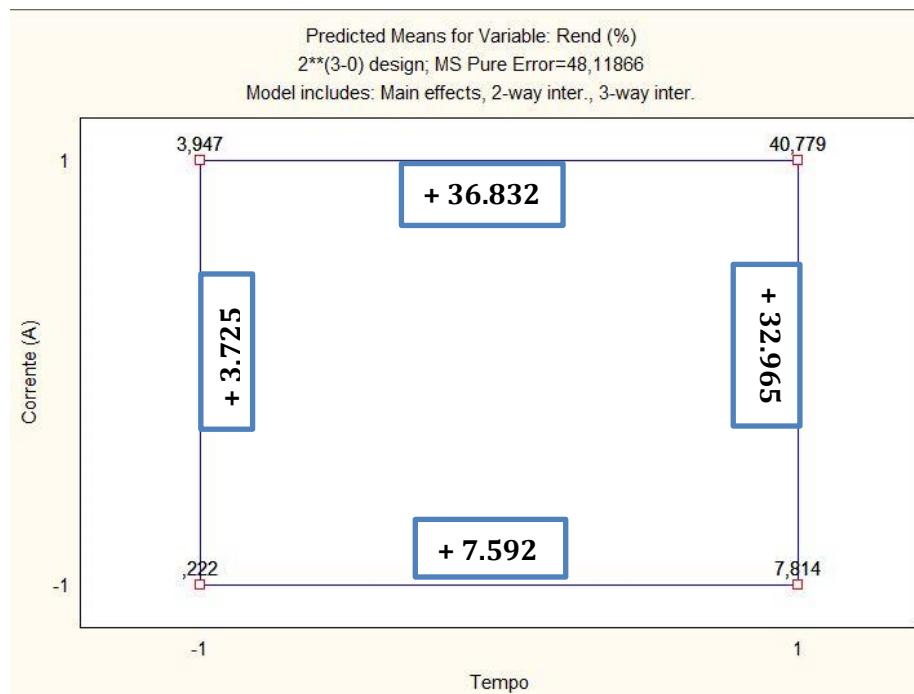
**Tabela 6** - Estimativa dos efeitos das variáveis Tempo (T), Corrente (C) e Quantidade de Eletrólito (Q).

As variáveis destacados em vermelho indicam os fatores significativos, no caso Tempo, Corrente e suas interações (1x3, ou seja, Tempo e Corrente)

Factor	Effect Estimates; Var.:Rend (%); R-sqr=.90606; Adj-.8403 (Design: 2**3-0) design (Spreadsheet9) in Work 2**3-0) design; MS Pure Error=48,11866 DV: Rend (%)									
	Effect	Std.Err. Pure Err	t(9)	p	-95.% Cnf.Lmt	+95.% Cnf.Lmt	Coeff.	Std.Err. Coeff.	-95.% Cnf.Lmt	+95.% Cnf.Lmt
<b>Mean/Interc.</b>	<b>13,19056</b>	<b>1,635010</b>	<b>8,067567</b>	<b>0,000021</b>	<b>9,4919</b>	<b>16,88921</b>	<b>13,19056</b>	<b>1,635010</b>	<b>9,49191</b>	<b>16,88921</b>
(1)Tempo	<b>22,21250</b>	<b>3,468381</b>	<b>6,404285</b>	<b>0,000125</b>	<b>14,3665</b>	<b>30,05852</b>	<b>11,10625</b>	<b>1,734190</b>	<b>7,18324</b>	<b>15,02926</b>
(2)Qtd Eletr.	1,89000	3,468381	0,544923	0,599048	-5,9560	9,73602	0,94500	1,734190	-2,97801	4,86801
(3)Corrente (A)	<b>18,34500</b>	<b>3,468381</b>	<b>5,289212</b>	<b>0,000501</b>	<b>10,4990</b>	<b>26,19102</b>	<b>9,17250</b>	<b>1,734190</b>	<b>5,24949</b>	<b>13,09551</b>
1 by 2	1,00500	3,468381	0,289761	0,778564	-6,8410	8,85102	0,50250	1,734190	-3,42051	4,42551
1 by 3	<b>14,62000</b>	<b>3,468381</b>	<b>4,215223</b>	<b>0,002255</b>	<b>6,7740</b>	<b>22,46602</b>	<b>7,31000</b>	<b>1,734190</b>	<b>3,38699</b>	<b>11,23301</b>
2 by 3	-1,74750	3,468381	-0,503837	0,626477	-9,5935	6,09852	-0,87375	1,734190	-4,79676	3,04926
1*2*3	-2,58750	3,468381	-0,746025	0,474686	-10,4335	5,25852	-1,29375	1,734190	-5,21676	2,62926

Observa-se que se aumentar o tempo de reação (T) de 1 h para 2 h o rendimento da reação aumentará em média 22 %. Por outro lado, o aumento da corrente de 40 mA para 80 mA eleva o rendimento da reação em média de 18 %. A interação entre dois fatores significativos (Tx C), a interpretação desta interação prevalece a dos fatores isolados, pois o efeito do Tempo interfere na Corrente e vice-

versa. Portanto, uma intepretação conjunta do efeito destes fatores na resposta é apresentada através do quadrado do efeito da interação TxC (Figura 9).



**Figura 9** - Quadrado do efeito da interação Tempo e Corrente (TxC).

Pode-se concluir através do Quadrado do efeito que as condições que levam ao maior rendimento ocorrem quando a Corrente e o Tempo de Reação são mantidos em seus respectivos níveis superiores (80 mA; 2 h). Como a influência da quantidade de eletrólito não foi significativa a equação modelo (Equação 2) foi obtida através do programa retirando o fator Q (Quantidade de Eletrólito) e suas interações com as outras variáveis.

**Equação 2** - Equação Modelo para o planejamento experimental.

**Equação do Modelo:**  $Y = 13.19056 + 11.10625(T) + 9.17250(C) + 7.31(T)(C)$

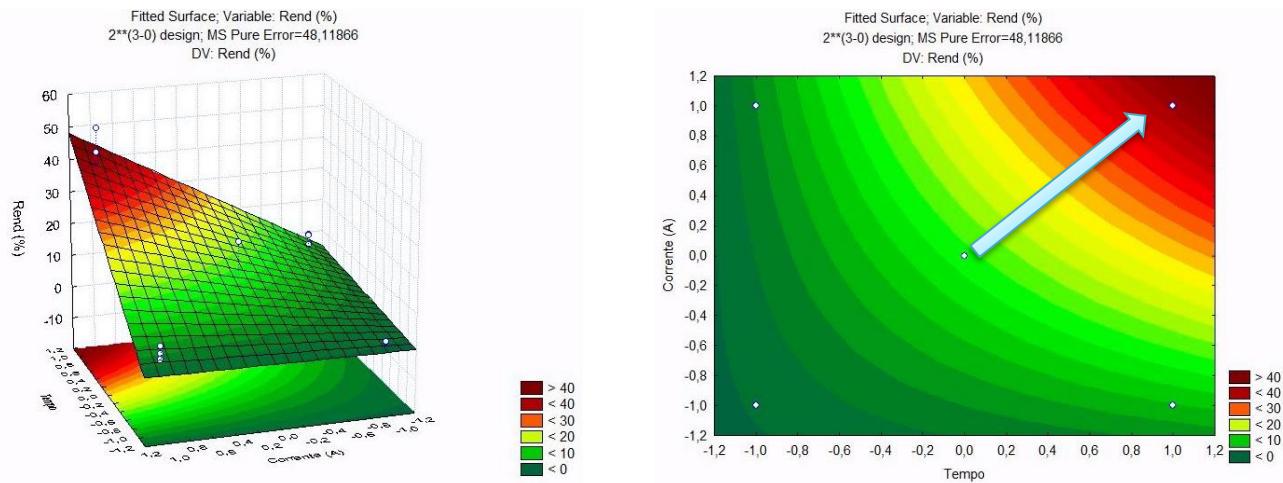
A análise de variância (ANOVA), dos resultados obtidos pela equação acima, é apresentada na Tabela 7.

**Tabela 7** - Tabela da análise de variância (ANOVA) do planejamento fatorial para as variáveis significativas T e C.

Factor	ANOVA; Var.:Rend (%); R-sqr=.89378; Adj.: .8 2**(3-0) design; MS Pure Error=48,11866 DV: Rend (%)				
	SS	df	MS	F	p
<b>(1)Tempo</b>	<b>1973,581</b>	<b>1</b>	<b>1973,581</b>	<b>41,01487</b>	<b>0,000125</b>
(3)Corrente (A)	1346,156	1	1346,156	27,97576	0,000501
1 by 3	854,978	1	854,978	17,76811	0,002255
Lack of Fit	63,044	5	12,609	0,26204	0,922850
Pure Error	433,068	9	48,119		
Total SS	4670,826	17			

A variância máxima explicável dos dados calculada é de 90,73 %, da qual 89,78 % foi explicado pela equação do modelo. A regressão foi significativa a nível de confiança de 95 % pois o F calculado (39,27) foi maior que o  $F_{(0,95, 3,14)}$  (3,34). Por outro lado, a falta de ajuste do modelo não foi significativa ao nível de 95 % de confiança uma vez que o F calculado (0,26) foi menor que o  $F_{(0,95, 5,9)}$  (3,48).

A partir da Superfície de Resposta e do mapa de contorno (Figura 10), confirma-se que as melhores condições para aumentar a resposta consistem em manter as variáveis T e C em 2 h e 80 mA, respectivamente. Apesar de se verificar a necessidade de se fazer um novo planejamento para otimizar o experimento e obter um melhor rendimento, neste trabalho, foi analisado também quais ensaios ou condições de síntese que proporcionaram um produto com fase pura. Portanto, espera-se que o aumento dos níveis dos fatores corrente e tempo pode proporcionar o aumento do rendimento também de fases secundárias.



**Figura 10** - Gráfico de Superfície de Resposta e mapa de contorno.

A fórmula molecular mínima da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)]_n$  mostra que são necessários 2 mmols de íons  $Zn^{2+}$  para obtenção de 100 % do rendimento desta MOF.

Através da Lei de Faraday (equação 3) determinou-se a quantidade em mmols de íons formados nos ensaios do planejamento realizados sob corrente 40, 60 ou 80 mA em tempos 1, 1,5 ou 2 h. A Tabela 8 mostra os resultados destes cálculos.

**Equação 3** - Equação da Lei de Faraday

$$n = \frac{i \times \Delta t}{e \times F}$$

Onde,

$n$  – nº de mols de íons

$i$  – corrente ( $C.s^{-1}$ )

$\Delta t$  – tempo (s)

$e$  – número de mols de elétrons envolvidos na reação

$F$  –  $96500 C.mol^{-1}$

**Tabela 8** - Quantidade de íons Zn<sup>2+</sup> fornecidos em cada ensaio do planejamento

Ensaio	Tempo (h)	Quantidade de eletrólito (mg)	Corrente (mA)	Quantidade de íons (mmol)
<b>T1</b>	1	112	40	0,75
<b>T2</b>	2	200	40	1,5
<b>T3</b>	1	112	40	0,75
<b>T4</b>	2	112	40	1,5
<b>T5</b>	2	200	40	1,5
<b>T6</b>	2	200	80	2,98
<b>T7</b>	1	200	80	1,5
<b>T8</b>	2	200	80	2,98
<b>T9</b>	1,5	156	60	1,68
<b>T10</b>	2	200	60	2,24

Embora a quantidade de íons de zinco não fosse estequiométrica, no caso do teste de ponto central (T9), as condições de síntese foram as mais adequadas para a formação da fase pura da MOF. O rendimento da reação, porém, inferior a 100%, pode ser atribuído à baixa concentração de íons Zn<sup>2+</sup> (1,7 mmol). No entanto, o aumento da concentração de íons até 2,98 mmol levou à formação das fases secundárias (testes T6 e T8). Portanto, outro teste foi realizado aplicando as mesmas condições do teste T9, porém com maior tempo de reação, 2 h (T10). Neste caso, a MOF de fase pura com maior rendimento foi obtida.

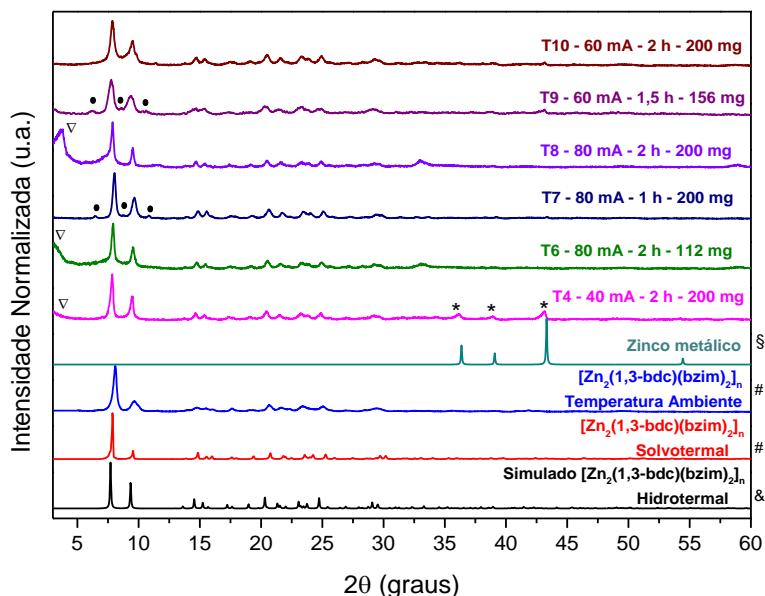
### 5.1.2 Caracterização das amostras

#### 5.1.2.1 Difração de raios-X

A rede metalorgânica [Zn<sub>2</sub>(1,3-bdc)(bzim)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> foi reportada pela primeira vez por Cui et. al. (2007) e sintetizada via método hidrotermal. Mais recentemente, Barros et. al. (2015) também obtiveram este polímero de coordenação através do método solvotermal e à temperatura ambiente.

O uso do planejamento fatorial no presente trabalho consistiu em otimizar as condições sintéticas para obter melhor rendimento do produto. Entretanto o objetivo principal do trabalho foi obter uma fase pura da MOF e reduzir o tempo de síntese (comparado com a síntese hidrotermal, solvotermal e à temperatura ambiente). Visto que os fatores Corrente (C) e Tempo de reação (T) influenciam o rendimento e, como posteriormente observado, na pureza do produto, o ensaio T10 ( $T=2\text{ h}$ ;  $C=60\text{ mA}$ ) foi realizado à fim de aumentar o rendimento da reação.

Os difratogramas das amostras (Figura 11) mostram que, apenas o ensaio T10 apresenta um padrão de acordo com o da referência simulado para  $[\text{Zn}_2(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]_n$ , comparado aos ensaios do planejamento, confirmando que o produto de fase pura foi obtido com sucesso por meio da síntese eletroquímica a 60 mA em um tempo bem reduzido (2 h) se comparado aos métodos hidrotermal (8,5 dias), solvotermal (8 dias) e em temperatura ambiente (14 dias). Vale salientar que este ensaio forneceu uma quantidade maior do produto desejado (se comparado ao ensaio T9) e também foi obtido a fase pura da MOF.

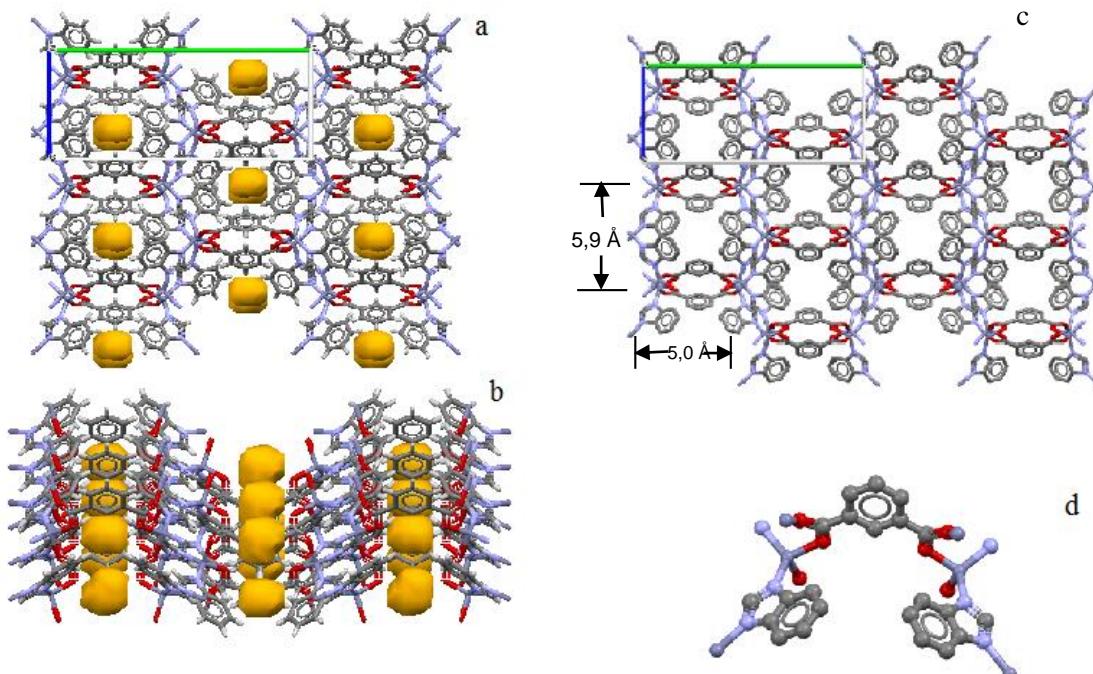


**Figura 11** - DRX de pó das amostras do planejamento fatorial e do ensaio T10. Ensaios T1-T3 não proporcionaram o produto e a quantidade do produto do ensaio T5 não foi suficiente para análise. § Padrão de Zinco (COD: 901235) #padrão referência (Barros, et. al., 2015), & padrão referência (Cui, et. al., 2007).

No padrão da amostra T10, os picos em  $2\theta=9,4^\circ$  e  $7,9^\circ$  são mais alargados em comparação aos da referência o que pode indicar a formação de produto com tamanho de cristalito menor. Esses picos também têm intensidade relativa parecida

com o padrão simulado hidrotermal em comparação com os da referência solvotermal e à temperatura ambiente. A intensidade relativa dos picos está relacionada com a morfologia das amostras.

A Figura 12 mostra a estrutura cristalina da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-}bdc)(bzim)_2]_n$ , referente a ficha cristalográfica 2213328 do COD (*Crystallography Open Database*).



**Figura 12** - Estrutura da rede metalorgânica  $[Zn_2(1,3\text{-}bdc)(bzim)_2]_n$ : em a) e b) esferas em amarelo representando os espaços livres na MOF; c) canais com dimensões aproximadamente  $5,9 \text{ \AA} \times 5,0 \text{ \AA}$ ; d) unidade assimétrica. Cores dos átomos: cinza (Carbono). Vermelho (Oxigênio), lilás (Nitrogênio) e azul (zinco).

A estrutura é formada por espécies de benzimidazol que atuam como uma ponte entre dois íons de zinco. Assim, os átomos de zinco de geometria tetraédrica estão coordenados por dois átomos de nitrogênio de dois diferentes ligantes benzimidazol (bzim) e dois átomos de oxigênio de dois diferentes ânions 1,3-benzeno-dicarboxilato (1,3-bdc). Estes dois ligantes (1,3-bdc e bzim) conectados ao zinco formam uma estrutura 3D infinita com canais com dimensões de  $5,9 \text{ \AA} \times 5,0 \text{ \AA}$ . As esferas amarelas (ver Figura 12a e 12b) representam os espaços livres na MOF. Mais

detalhes sobre a estrutura cristalina da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$  podem ser encontrados na Tabela 9.

**Tabela 9** - Dados cristalográficos da rede metalorgânica  $[Zn_2(1,3\text{bdc})(bzim)_2]_n$ .

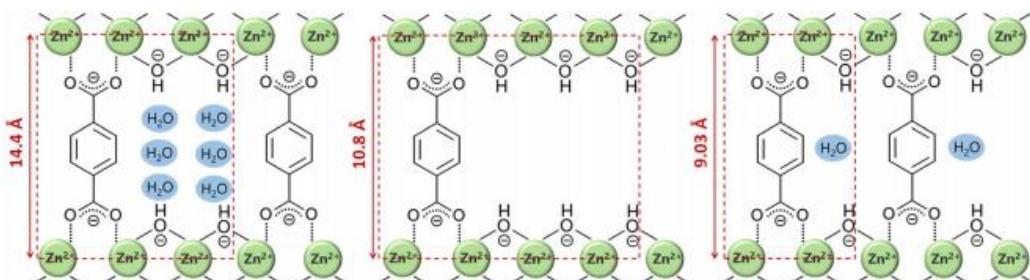
<b>Estrutura</b>	<b>Grupo Espacial</b>	<b>Tipo do Retículo</b>	<b>Parâmetros da Célula Unitária</b>		
			<b>a (Å)</b>	<b>b (Å)</b>	<b>c (Å)</b>
$[Zn_2(C_8H_4O_4)(C_7H_5N_2)_2]$	Pnma (62)	Ortorrombico	8,8679	22,2946	10,1532

Dependendo das condições da síntese eletroquímica o rendimento da reação foi superior ao teórico o que pode estar relacionado com a formação de fases secundárias conforme mostrado no DRX.

Na Figura 11 observa-se que fases secundárias foram formadas quando as condições da eletrossíntese foram diferentes da do ponto central. No difratograma da amostra T4, picos em ângulos  $2\theta = 36,17^\circ$ ,  $38,91^\circ$ ,  $43,15^\circ$  (marcados com um asterisco) indicam a presença de zinco metálico (Zn). Os difratogramas das amostras preparadas dentro de 2 h sob a corrente de 40 ou 80 mA (T4, T6 e T8) apresentam um pico largo abaixo de  $2\theta=5^\circ$  (marcados com um triângulo). De acordo com a literatura, esses picos abaixo de  $5^\circ$  podem ser atribuídos a uma estrutura de hidróxido duplo lamelar de zinco (Zn-HDL), na qual as moléculas de carboxilatos são intercaladas nas lamelas.

Hidróxidos duplos lamelares (HDLs) têm sido bastante reportado na literatura como sendo estruturas formadas por dois cátions metálicos, bivalente ou trivalente ocupando o interior de octaedros. Uma parte dos cátions bivalentes estão conectados aos cátions trivalentes, com isso há uma grande carga positiva nas lamelas que pode ser compensada por ânions ou di-ânions e moléculas neutras como água. Um amplo número de HDLs contendo uma variedade de cátions metálicos bivalentes (Mg, Ni, Cu, Zn) e trivalentes (Al, Cr, Fe, Sc, Ga) já tem sido reportado (SANTOS; CORRÊA, 2011). Outras estruturas cristalinas formadas com ânions carboxilatos ou dicarboxilatos têm sido relatadas. Dependendo da rota sintética ou da natureza destes ânions, uma rede tridimensional pode ser obtida devido ao fato destes grupos COO<sup>-</sup> se ligarem entre as camadas dos hidróxidos lamelares (CARTON et al., 2006).

Hirai et. al. (2017) relataram esse tipo de estruturas híbridas onde as hidroxilas do hidróxido de zinco em camadas são estabilizadas por moléculas de tereftalato (TPA) intercalado. Três tipos de Zn-HDLs foram identificados com diferentes distâncias interlamelares de acordo com a quantidade de moléculas de TPA intercaladas nessas estruturas (Figura 13). Observa-se na Figura 13 que o tamanho da célula unitária varia de acordo com a quantidade de moléculas de TPA e também com a presença de moléculas de água entre as lamelas. Esta variação do tamanho da célula unitária também influencia nas posições dos picos a baixo ângulo no DRX, sendo que quanto maior a célula unitária, o pico encontra-se em menor ângulo.



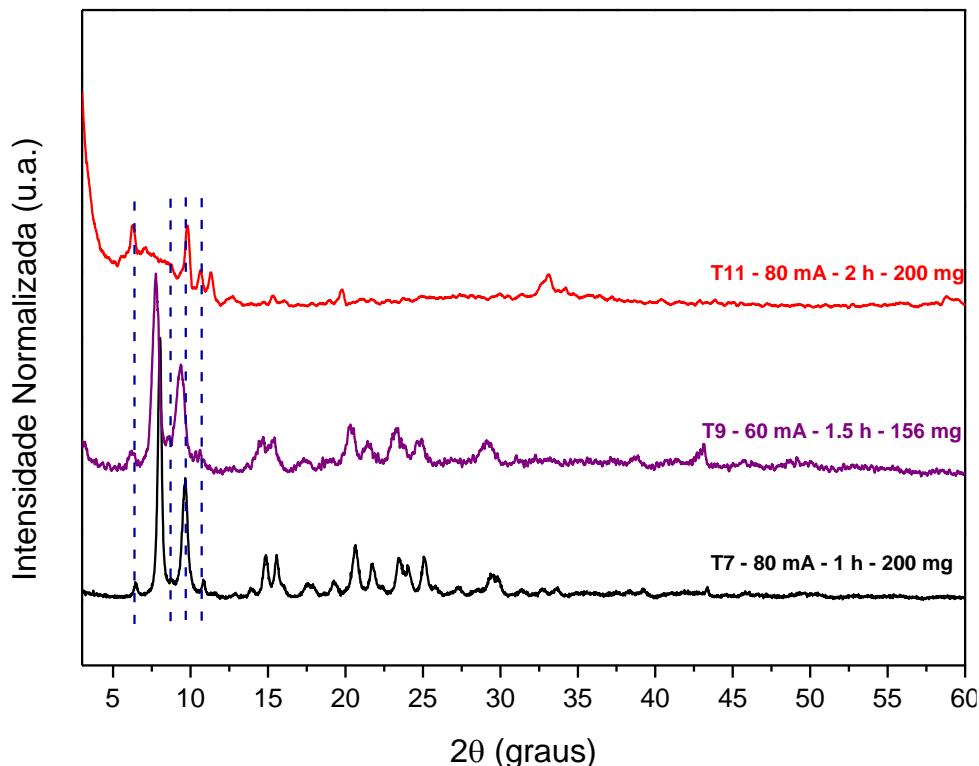
**Figura 13 - Unidades estruturais de Hidróxidos Duplos Lamelares de Zinco com ácido tereftálico (Hirai et. al. 2017).**

Assim, neste trabalho, sugerimos que, uma vez que a quantidade de ácido isoftálico utilizado estava em excesso, a fase secundária, com picos largos abaixo de 5°, pode estar fortemente associada à formação de Zn-HDLs com ânions isoftalato intercalados entre as lamelas. Além disso, dependendo das condições de síntese, observou-se uma mudança na posição deste pico a baixo ângulo, que pode estar associada também com a variação do tamanho da célula unitária como consequência do número de moléculas de isoftalato e/ou moléculas de água presentes na estrutura interlamelar.

Os difratogramas das amostras T7 e T9 apresentam picos em baixa intensidade em ângulos aproximados 6,45, 8,75 e 10,8 (indicados com um ponto) o que pode indicar a presença de impureza (provavelmente outro polímero de coordenação) na amostra.

Para estimar a composição das fases secundárias, foi realizada uma síntese eletroquímica apenas com o ácido isoftálico durante 2 h e corrente de 80 mA, e o difratograma da amostra designada T11 é mostrada na Figura 14. Picos em ângulos

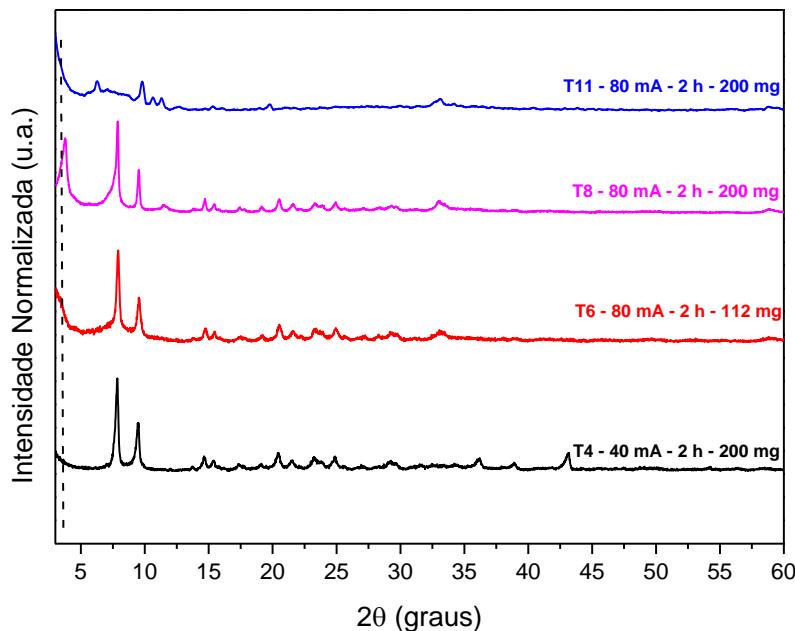
$2\theta=6,4^\circ$ ,  $8,7^\circ$  e  $10,5^\circ$  da amostra T7 e T9 coincidem com a T11. Estes picos indicam a presença de uma fase secundária, provavelmente de um outro polímero de coordenação que não possui o benzimidazol.



**Figura 14** - DRX das amostras T7 e T9: picos de fase secundária em  $6,4^\circ$ ,  $8,7^\circ$  e  $10,5^\circ$  coincidem aos picos da amostra T11 sintetizado sem benzimidazol.

Observa-se que a corrente também contribuiu para a formação da fase secundária como mostrado no DRX em ângulos menores (Figura 15). Em aproximadamente  $2\theta = 3,0^\circ$ , o mesmo pico de T11 aparece nas amostras T4, T6 e mais deslocado na amostra T8. Quando a corrente é aumentada para o nível superior (80 mA), a formação de MOF é favorecida consumindo os reagentes. Desta forma, o Zn-HDL formado possui menor quantidade de moléculas do ácido isoftálico intercalado o que proporciona menor célula unitária e consequentemente o deslocamento do pico para ângulos maiores. Por outro lado, quando a corrente esteve no nível inferior como no ensaio T4, a formação de Zn-HDL é favorecida, com grande quantidade de isoftalato na sua estrutura, proporcionando a formação de célula unitária maior.

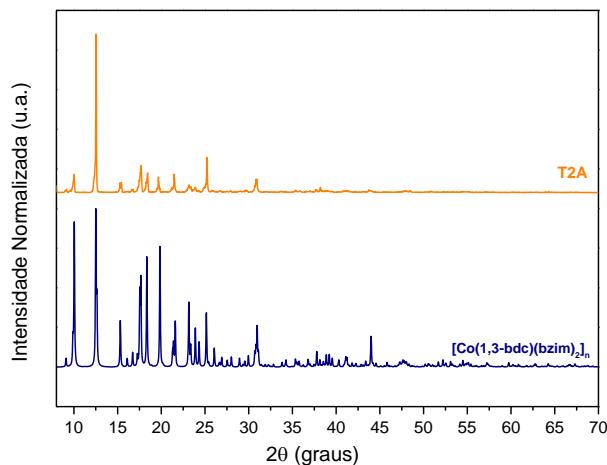
Além disso, observa-se que a diferença entre as condições de síntese da amostra T8 e T6 é a quantidade do eletrólito de suporte sugerindo que esta variável pode ter uma certa influência na eletrossíntese e obtenção da fase pura.



**Figura 15 - DRX em pó de amostras T4, T6, T8 e T11.**

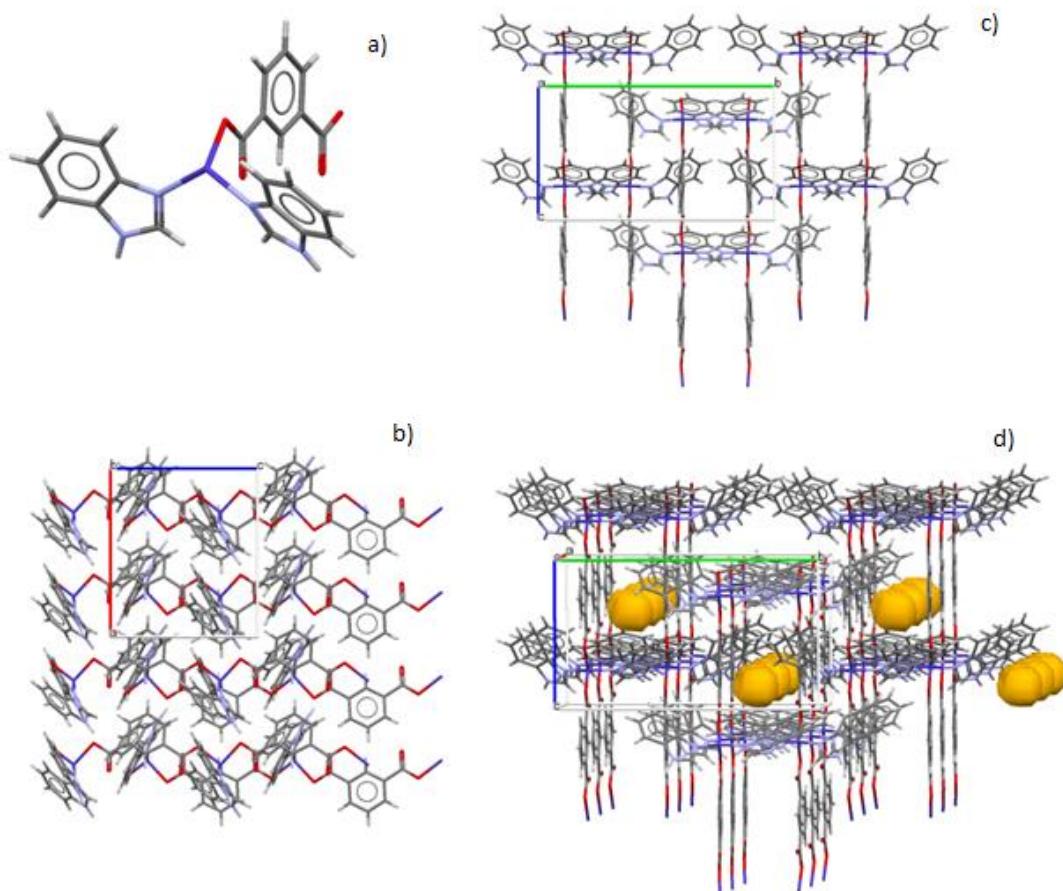
Todas as soluções após a filtração dos produtos foram guardadas durante seis meses. No caso do ensaio T2, após 3 meses observou-se a formação de cristais, os quais foram analisados por difração de raios-X de pó.

O difratograma da amostra designada como T2A (Figura 16), apresenta picos que coincidem com o padrão de difração da MOF  $[\text{Co}(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]_n$  reportada na literatura (ZHENG et al., 2004).



**Figura 16 - Padrão DRX da amostra T2A e da MOF  $[\text{Co}(1,3\text{-bdc})(\text{bzim})_2]_n$  (Su., et. al., 2004).**

Com base nos resultados da análise, observa-se que os cristais obtidos em solução apresentam mesma estrutura que a MOF-Co reportada que, neste caso, sendo formada com o metal zinco. A Figura 17 mostra a estrutura cristalina apresentada pela MOF  $[Co(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$ , referente a ficha cristalográfica 251608 do CSD (Cambridge Structural Database).



**Figura 17** - Estrutura da rede metalorgânica  $[Co(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$ : a) unidade assimétrica; visão em diferentes eixos cristalográficos b), c); extensão da rede metalorgânica d). Cores dos átomos: cinza (Carbono), vermelho (Oxigênio), lilás (Nitrogênio) e azul (Cobalto).

Na estrutura da MOF, o cobalto ( $Co^{2+}$ ) está em ambiente de coordenação tetraédrica distorcida formada por dois di-ânions isoftalato e duas moléculas de benzimidazol. Os átomos de Co são ligados através dos grupos carboxílico dos di-ânions isoftalato formando um polímero unidimensional. Outros detalhes sobre a estrutura cristalina da MOF  $[Co(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$  são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10** - Dados cristalográficos da MOF [Co(1,3-bdc)(bzim)<sub>n</sub>]

Estrutura	Grupo Espacial	Tipo do Retículo	Parâmetros da Célula Unitária		
			a (Å)	b (Å)	c (Å)
[Co(C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> )(C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]	Pna <sub>2</sub> 1	Ortorrômico	11,5641	17,8801	10,1058

O tamanho de cristalitos das amostras do planejamento experimental e do ensaio T10 e das referências é apresentado na Tabela 11. Os cálculos foram realizados através do programa *Match* usando-se a fórmula Scherrer (Equação 4).

**Equação 4** - Fórmula de Scherrer

$$t = \frac{0.9\lambda}{\sqrt{B_{amostra}^2 - B_{padrão}^2 \cos \theta}}$$

Sendo,

t – Tamanho de cristalito

λ – Comprimento de onda

θ – Ângulo de Bragg

B<sub>amostra</sub>, B<sub>padrão</sub> – Largura de pico da amostra e do padrão em radianos.

Nestes cálculos foram escolhidos os três picos mais intensos em ângulos 2θ= 7,85° , 9,46° e 20,43° do DRX das amostras e dos padrões das referências.

**Tabela 11** - Tamanho de cristalito das amostras do planejamento experimental, do ensaio T10 e das referências solvotermal (Barros B., et. al., 2015) e hidrotermal (Cui et. al., 2007).

Ensaio/Amostra	Corrente [mA]	Tempo	Voltagem (V)	Tamanho de Cristalito [nm]
T4	40	2 h	4,0 – 4,2	38,14
T6	80	2 h	12,3 – 15,2	34,47
T7	80	1 h	7,5 – 7,9	33,06
T8	80	2 h	8,4 – 13	41,72

T9	60	1,5 h	6,1 – 6,5	18,9
T10	60	2 h	5,4 – 6,4	17,7
Solvotermal	-	8 dias	-	738,4
Temperatura Ambiente	-	14 dias	-	28,2
Simulado hidrotermal	-	8,5 dias	-	404,4

A partir das análises de DRX pode-se observar que a síntese eletroquímica proporcionou a formação de nanoMOF com tamanho de cristalito na faixa de 17,7 – 41,72 nm. Essas partículas são muito menores em comparação com os obtidos pelos métodos solvotermal e hidrotermal, uma vez que no método eletroquímico é possível ter um maior controle nas condições sintéticas que interferem na taxa de dissolução e na concentração dos íons metálicos perto da superfície do eletrodo controlando assim a taxa de nucleação e consequentemente tamanho dos cristais formados (ALKUTUBI et al., 2015). O ensaio T10 proporcionou o menor tamanho de cristalito (17,7 nm) comparado aos outros ensaios do planejamento. O tamanho de cristalito dos outros ensaios foi em média de 33,26 nm e não se observa uma variação significativa entre eles, exceto para o ensaio T8, onde a maior quantidade da fase secundária proporcionou, possivelmente, o aumento do tamanho de cristalito da MOF. A síntese eletroquímica se mostrou mais eficaz frente aos métodos convencionais sendo possível obter a MOF em um menor tempo de reação e com tamanho de partículas em escala nanométrica.

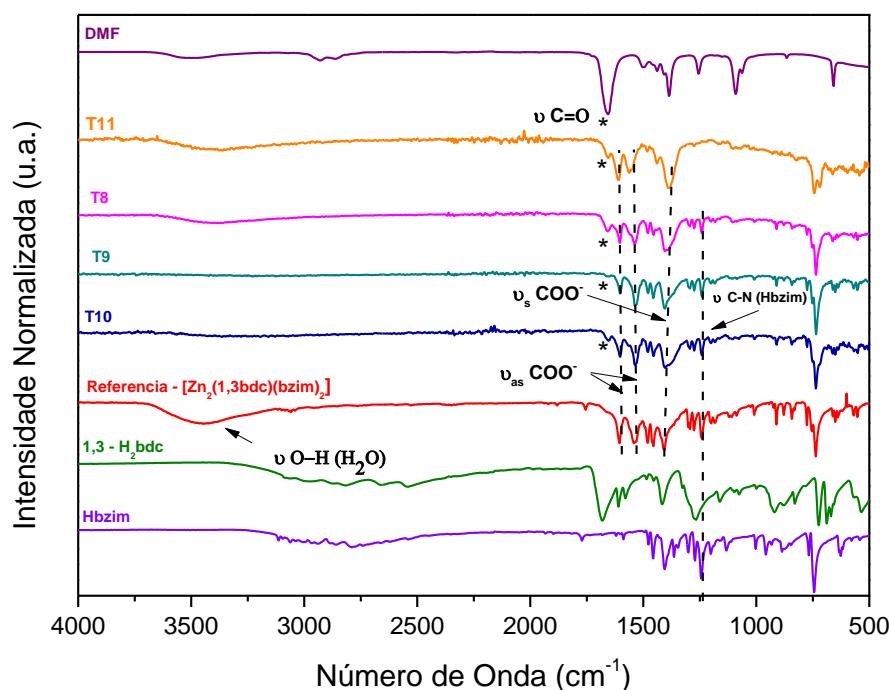
#### 5.1.2.2 FTIR

Nos polímeros de coordenação, o íon carboxilato  $\text{COO}^-$  pode se coordenar aos metais de várias maneiras. Os diferentes modos de coordenação ocorrem devido à baixa simetria destes íons. Estes modos de coordenação podem ser diferenciados analisando o número de vibrações ativas na região do infravermelho. Com isso, os

modos de coordenação dos íons carboxilatos são definidos a partir das diferenças entre as vibrações ( $\Delta_v$ ) referentes a estiramentos simétricos ( $v_s$ ) e assimétricos ( $v_{as}$ ) dos grupos  $\text{COO}^-$ . Em valores abaixo de  $210 \text{ cm}^{-1}$  indicam que o ligante está coordenado em modo bidentado ou quelato, enquanto que valores de  $\Delta_v$  maiores que  $200 \text{ cm}^{-1}$  associam-se ao modo de coordenação monodentado (Deacon, G.B., 1980).

Os espectros de infravermelho de todas as amostras do planejamento fatorial foram comparados com a referência obtida via método solvotermal e estão disponíveis no Anexo A.

Na Figura 18, são comparados os espectros das amostras T8, T9, T10 e T11 junto com os ligantes 1,3-H<sub>2</sub>bdc e Hbzim e o solvente DMF. O espectro não mostra bandas na região de  $1680\text{-}1730 \text{ cm}^{-1}$  indicando que os grupos COOH do ácido isoftálico são desprotonados e coordenados ao centro metálico. As bandas em  $1607$  e  $1538 \text{ cm}^{-1}$  se referem à  $v_{as}$  ( $\text{COO}^-$ ) e em cerca de  $1400 \text{ cm}^{-1}$  à  $v_s$  ( $\text{COO}^-$ ). A diferença entre as vibrações  $\Delta = 207$  e  $133 \text{ cm}^{-1}$  indica um modo de coordenação bidentado e/ou quelato, respectivamente dos grupos carboxilato, o que está de acordo com a estrutura da MOF. A banda em aproximadamente  $1655 \text{ cm}^{-1}$  (indicado com um asterisco), sugere a presença do solvente (DMF) nas amostras.

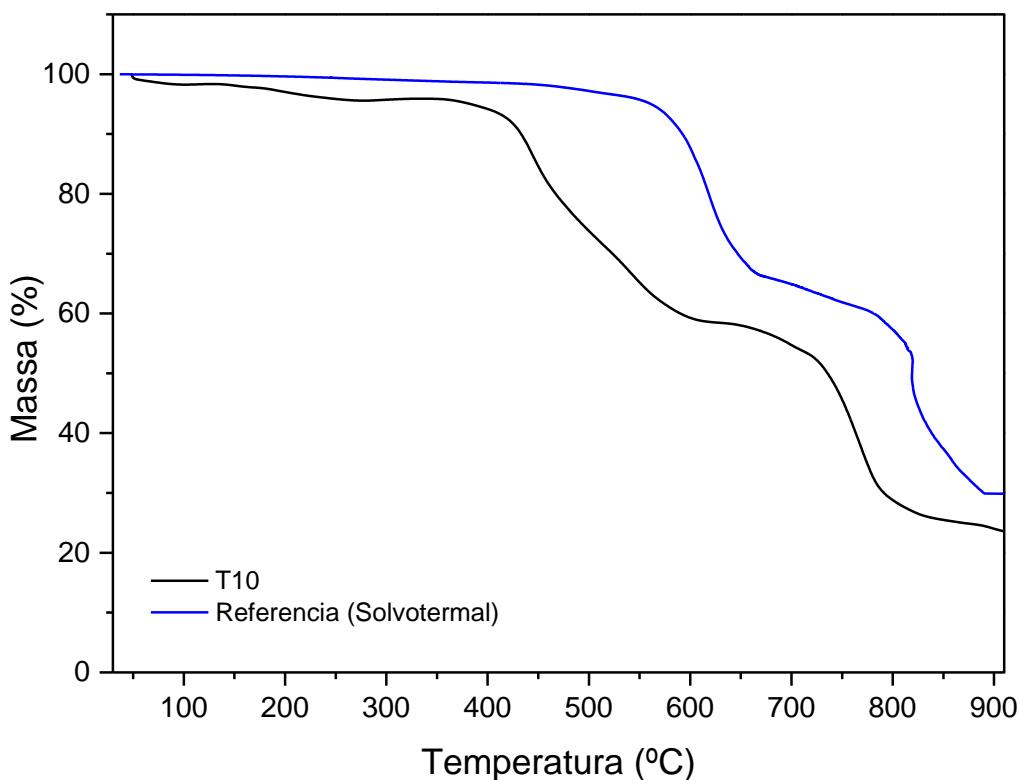


**Figura 18** - Comparação de espectro FTIR da referência, amostras T8, T9, T10, T11, os ligantes 1,3-H<sub>2</sub>bdc e Hbzim e o solvente DMF.

Essa banda ( $1655\text{ cm}^{-1}$ ) também pode estar sobreposta a banda referente aos estiramentos assimétricos presente na fase secundária. Essa banda também aparece na amostra sintetizada apenas com ácido isoftálico (T11), de modo que existe uma forte associação dessa banda com a presença da estrutura Zn-HDL com moléculas de ácido isoftálico na região interlamelar. Outra banda referente as vibrações de ligações C-N do anel aromático do benzimidazol que não aparecem no espectro da amostra T11, mas aparecem nas amostras T10, T9 e T8, confirma a presença desse ligante a estrutura da MOF sintetizada.

### 5.1.2.3 TGA

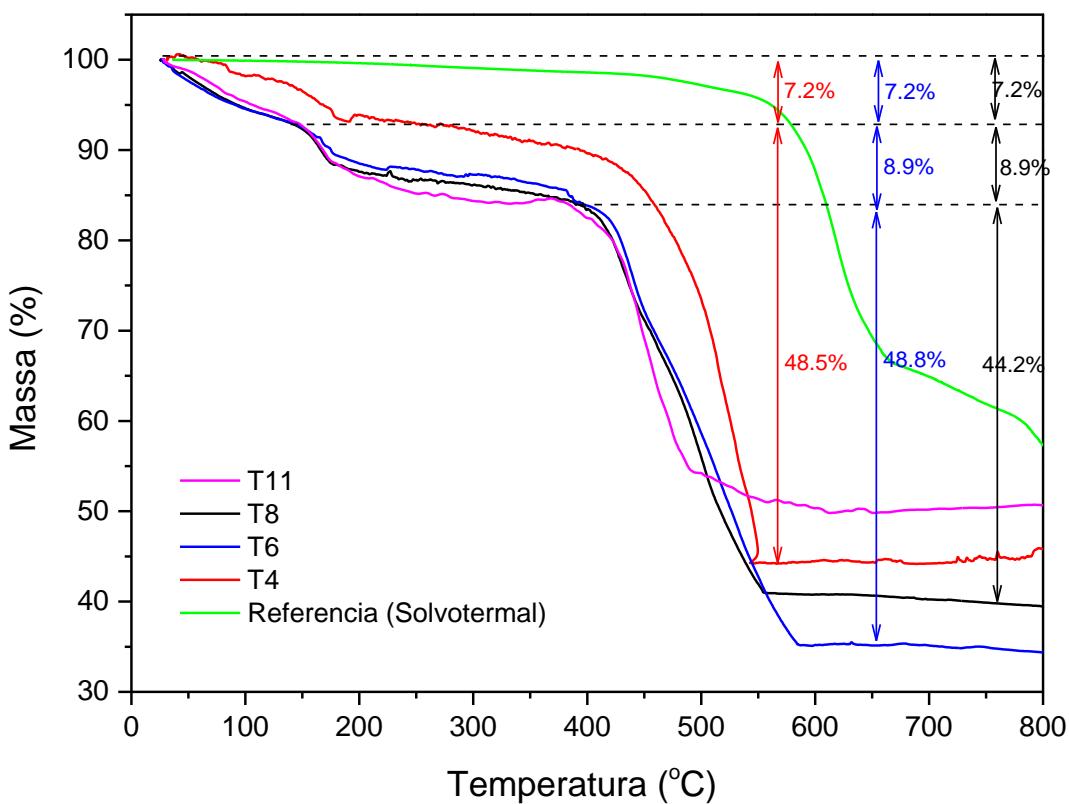
A análise termogravimétrica (TGA) de todas as amostras do planejamento estão em Anexo B. Figura 19 comparamos o perfil de TG da amostra T10 com o da referencia (solvotermal). O TGA mostra que a MOF obtida via síntese eletroquímica possui estabilidade térmica diferente em relação ao da referênci. Isto pode estar relacionado aos tamanhos dos cristalitos serem menores como calculado à base do difratograma de DRX. Observa-se que a amostra T10 possui estabilidade térmica até  $445\text{ }^{\circ}\text{C}$  (versus  $550\text{ }^{\circ}\text{C}$  no caso da amostra da referência solvotermal), onde a essa temperatura a estrutura começa a entrar em colapso. Analisando o perfil pode-se observar que, há uma perda de massa (4,5 %) entre  $150\text{-}280\text{ }^{\circ}\text{C}$  referente a DMF adsorvido na superfície da MOF. Em seguida, dois eventos de perda de massa, sendo 37,5 % ocorrendo entre  $450\text{-}600\text{ }^{\circ}\text{C}$  correspondente à decomposição do benzimidazol presente na rede e, entre  $620\text{-}750\text{ }^{\circ}\text{C}$ , atribuída à decomposição do ácido isoftálico (33,48 %). Os 24,75 % restantes refere-se à presença de ZnO.



**Figura 19** - Curvas termogravimétricas da MOF-Zn (amostra T10) e da amostra referência (solvotermal)

A Figura 20, apresenta as curvas termogravimétricas das amostras T4, T6 e T8, referência e a amostra sintetizada somente com 1,3-H<sub>2</sub>bdc. Não é possível claramente observar a perda de massa referente aos Zn-HDLs nas amostras T4, T6 e T8.

A decomposição das amostras T6 e T8 ocorrem em três eventos e em temperaturas menores se comparado ao T4. A curva TG das amostras T4, T6 e T8 apresenta uma perda de massa (7,2 %) entre 50-150 °C referente à água. Entre 150-350 °C ocorre uma perda de massa (8,9 %) para as amostras T6 e T8 referente à DMF adsorvida na superfície da MOF. Em seguida ocorre a decomposição dos ligantes coordenados ao metal, no caso de T4, este evento ocorre entre 450-550 °C para a amostra T6 entre 400-590 °C e T8 ocorre entre 400-450 °C.

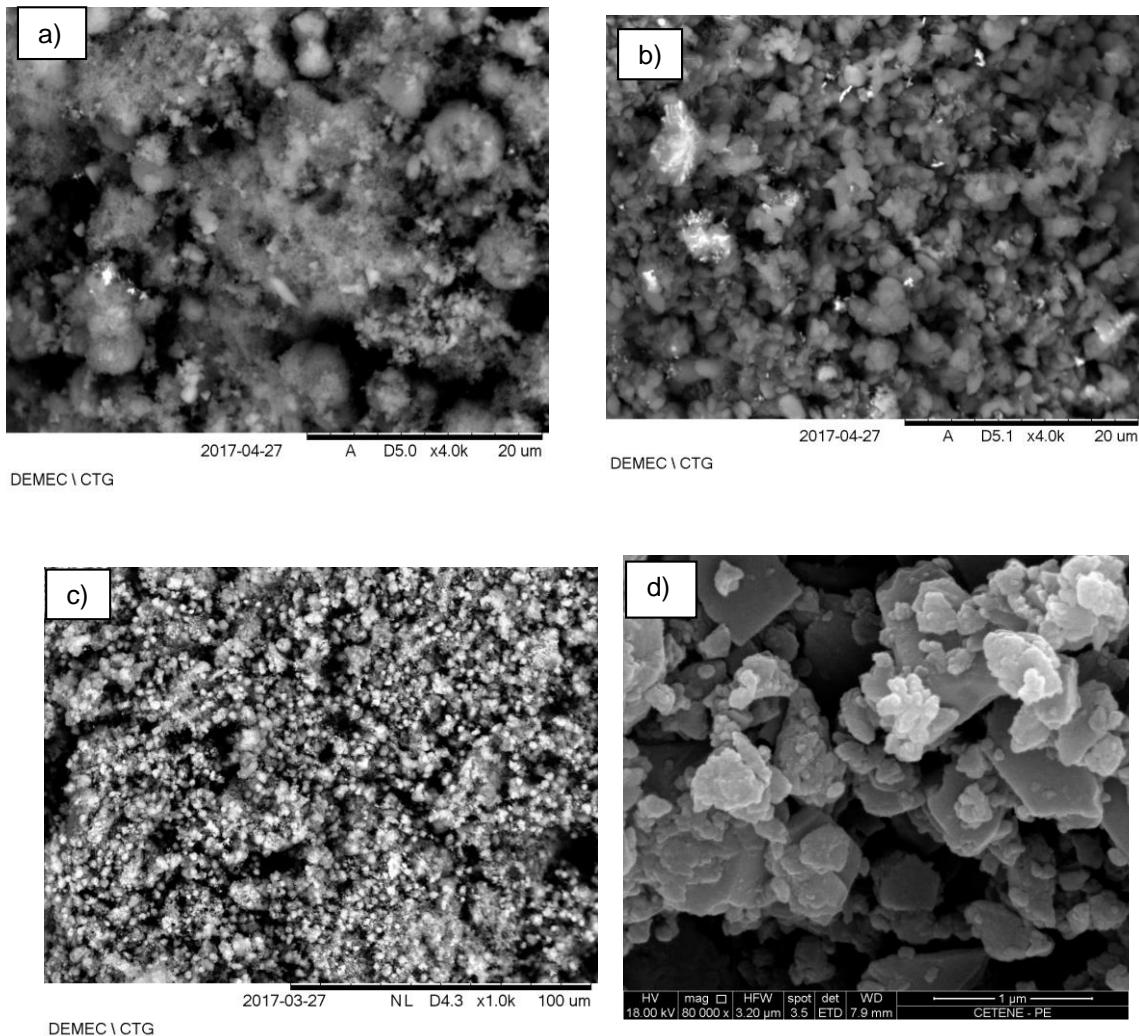


**Figura 20** - Análise termogravimétricas das amostras T4, T6 e T8, T11 e referência (solvotermal)

É importante observar que estas amostras também possuem estabilidade menor do que a referência. Como a síntese eletroquímica proporciona a formação nanoMOFs, é de se esperar que as amostras apresentem menor estabilidade térmica do que o material *bulk* (referência solvotermal) (GOESMANN; FELDMANN, 2010).

#### 5.1.2.4 MEV

A MOF obtida via síntese eletroquímica com maior pureza e melhor rendimento (T10) foi analisada via microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a imagem obtida é mostrada na Figura 21. A fotomicrografia das amostras T4, T8 e a referência solvotermal também são apresentadas na Figura 22 b), c) e d) respectivamente. As amostras T4, T8 e T10 são compostas por partículas pequenas formando aglomerados não uniformes enquanto que amostra da referência tem partículas com formas diferentes o que pode ser devido a influência da temperatura na síntese.



**Figura 21** - Fotomicrografia das amostras T10 (a), T4 (b), T8 (c) e referencia solvotermal (d).

### 5.1.3 Considerações Gerais – Ensaios adicionais

Além dos ensaios T10 (mesmas condições do ponto central; exceto T=2 h) e T11 (sem benzimidazol), foram realizados alguns ensaios adicionais. O ensaio T12 foi realizado nas mesmas condições do ponto central com a proporção dos ligantes (1,3-H<sub>2</sub>bdc:Hbzim) invertida sendo 1:2.

Ensaios T13 e T14 foram realizados fixando a voltagem em 8 V e 10 V, respectivamente. Essas sínteses apresentaram pouca variação da corrente sendo o ensaio T13 variando entre 65-70 mA enquanto que o ensaio T14 a corrente variou entre 70-80 mA.

A síntese da MOF via método Sonoeletroquímico (T15) também foi realizada neste trabalho visando reduzir ainda mais o tempo da reação. Recentemente, a combinação dos métodos de síntese sonoquímico e eletroquímico tem sido desenvolvida para produzir MOFs em escala nanométrica (DA SILVA et al., 2016). Embora exista poucas referências do uso desta metodologia de síntese, tal estratégia pode permitir a produção de MOFs em grandes escalas e em tempo curto, o que é de bastante interesse do ponto de vista industrial.

Os rendimentos para esses ensaios são mostrados na Tabela 12. O rendimento do ensaio T15 foi moderado (52 %) levando em consideração o tempo total de síntese (apenas 30 min), com tempo total de pulso ON 12 min (potência 40 %).

**Tabela 12** - Valores dos rendimentos dos ensaios T12 – T15.

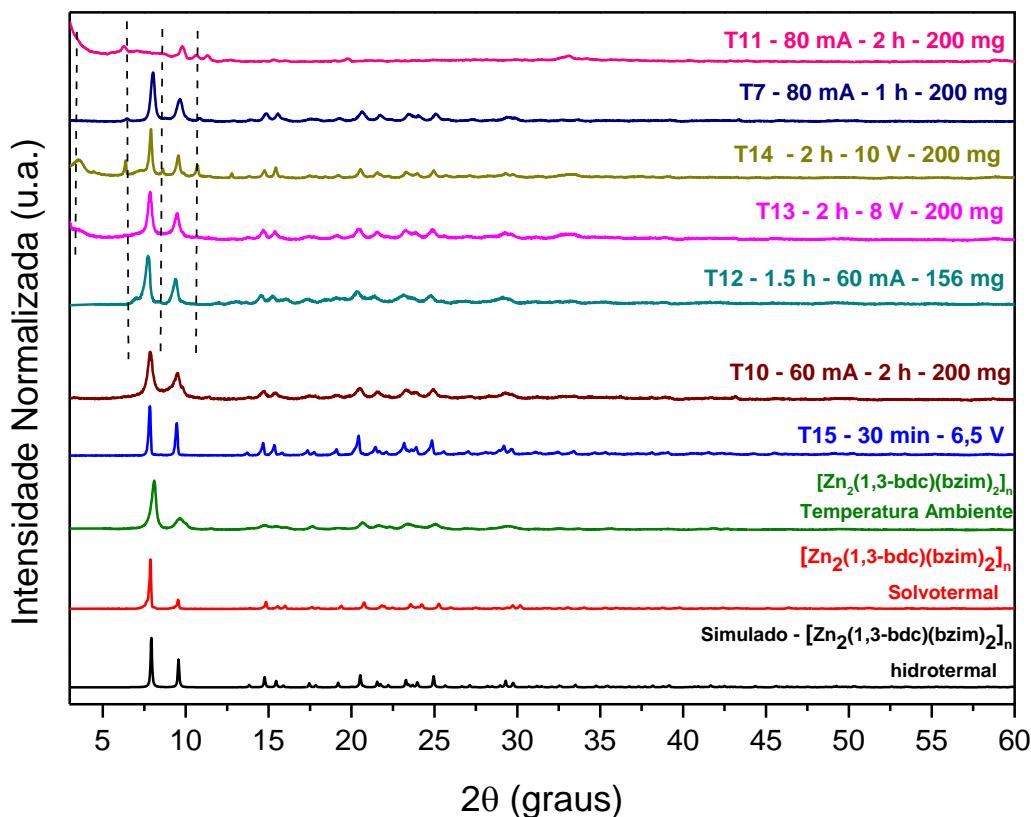
Ensaio	Proporção (1,3-H <sub>2</sub> bdc:Hbzim)	Tempo (h)	Qtd. de eletrólito (mg)	Voltagem (V)	Corrente (mA)	Rendimento (%)
<b>T12</b>	1:2	1,5	156	7,8 – 8,5	60	84,1
<b>T13</b>	2:1	2	200	8	65 – 70	138,2**
<b>T14</b>	2:1	2	200	10	70 – 80	159,5**
<b>T15</b>	2:1	30 min	156	6,5	90 – 140	52

\*Rendimento calculado com base no valor teórico da massa molar da MOF (529,18 g/mol).

\*\*Presença de duas ou mais fases.

#### 5.1.3.1 Difração de Raios-x

As análises de difração de raios-X em pó de todas as amostras dos ensaios adicionais são mostradas na Figura 22, junto aos padrões simulados da estrutura [Zn<sub>2</sub>(1,3bdc)(bzim)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>.



**Figura 22** - PDRX das amostras sintetizadas: em voltagem constante (T13 e T14) com proporção de ligantes 1:2 (T12); via método sonoeletroquímico (T15); comparados com os padrões das referências e das amostras T7, T10 e T11.

Pode-se observar que houve influência na obtenção da estrutura desejada nos ensaios com voltagem constante (T13 e T14), uma vez que sob essas condições de síntese a corrente atingiu um valor acima de 60 mA e, portanto, fases secundárias foram formadas nos dois ensaios como estão destacados na figura acima. Assim, embora o tempo seja um fator importante nessa síntese, a corrente é a principal variável e tem maior influência na estrutura final do produto. No difratograma são encontrados picos a baixo ângulo (T13 e T14) referentes a provável estrutura de Zn-HDL com ligantes isoftalato entre as lamelas. A presença de outra fase (provavelmente de outro polímero de coordenação) também pode ser observado nos ensaios em voltagem fixa. Os mesmos picos foram observados nos ensaios T7 e T11.

O ensaio T12, sintetizado nas mesmas condições do ponto central, mas com as proporções dos ligantes 2:1 (1,3-H<sub>2</sub>bdc:Hbzim) teve rendimento maior que o ensaio T10, entretanto, ainda é possível observar a formação de uma fase secundária de outro polímero de coordenação.

No ensaio via método sonoeletroquímico (T15), embora tenha sido uma síntese em tempo curto, é perceptível a eficácia deste método na obtenção do material. Além disso, observa-se que a amostra T15 apresenta maior cristalinidade em comparação com os outros ensaios e isso pode ser explicado pelo fato de que a irradiação ultrassônica promoveu o aumento da temperatura da mistura reacional o que proporcionou a formação de material mais cristalino.

O tamanho de cristalito das amostras T11 – T15 foi calculado a partir dos dados do difratogramas de cada amostra levando em consideração a média dos 3 picos mais intensos  $2\theta = 7.70; 9.36$  e  $20.35$  (ver Tabela 13).

**Tabela 13** - Tamanho de cristalito das amostras sintetizadas via método eletroquímico na proporção 1:2 (1,3-H<sub>2</sub>bdc:Hbzim) T12; em voltagem fixa (T13 e T14); via Sonoelétricoquímica (T15) comparado com as amostras T8, T10 e as referências solvo e hidrotermal.

Ensaio/Amostra	Corrente (mA)	Voltagem (V)	Tempo	Tamanho de Cristalito (nm)
<b>T8</b>	80	8,4 – 13	2 h	41,72
<b>T10</b>	60	5,4 – 6,4	2 h	17,7
<b>T12</b>	60	7,8 – 8,5	1,5 h	24,68
<b>T13</b>	65-70	8	2 h	29,84
<b>T14</b>	70-80	10	2 h	38,50
<b>T15</b>	90-140	6,5	30 min*	79,18
<b>Simulado solvotermal</b>	-	-	15 dias	738,4
<b>Simulado hidrotermal</b>	-	-	8,5 dias	404,4

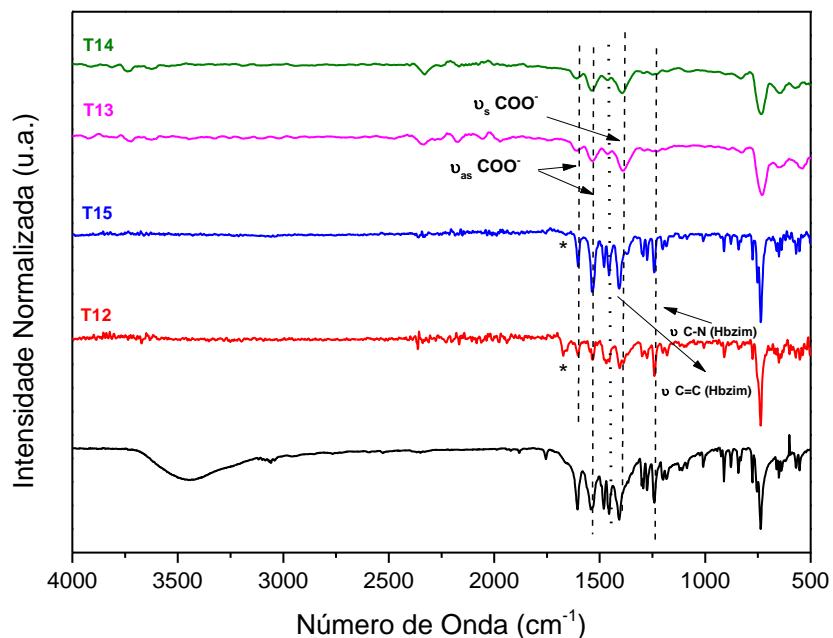
\*12 min de irradiação ultrassônica.

Analizando os dados acima nota-se também que a amostra T14 tem tamanho de cristalito próximo ao da amostra T8 do planejamento (sintetizada sob corrente fixa de 80 mA) isto pode estar relacionado com as variações da corrente do ensaio T14 que estavam próximo aos valores do ensaio T8 (80 mA). Também pode existir uma interferência da fase secundária na nucleação dos cristais. Embora a radiação

ultrassônica produza cristais com tamanho de partículas menores e a junção deste método com a eletrossíntese potencialize a produção de partículas ainda menores, o tamanho de cristalito da amostra T15 foi maior de todos os ensaios adicionais e do planejamento, o que pode estar relacionado com a influência do aumento da temperatura durante a síntese em comparação com os outros ensaios conduzidos à temperatura ambiente. Provavelmente o controle da temperatura durante a síntese poderia evitar o crescimento das partículas.

#### 5.1.3.2 FTIR

Os espectros de infravermelho das amostras sintetizadas via método eletroquímico em proporção 1:2 (1,3-H<sub>2</sub>bdc:Hbzim) (T12) e via método sonoeletroquímico (T15) são apresentados na Figura 23 em comparação com a referência solvotermal.

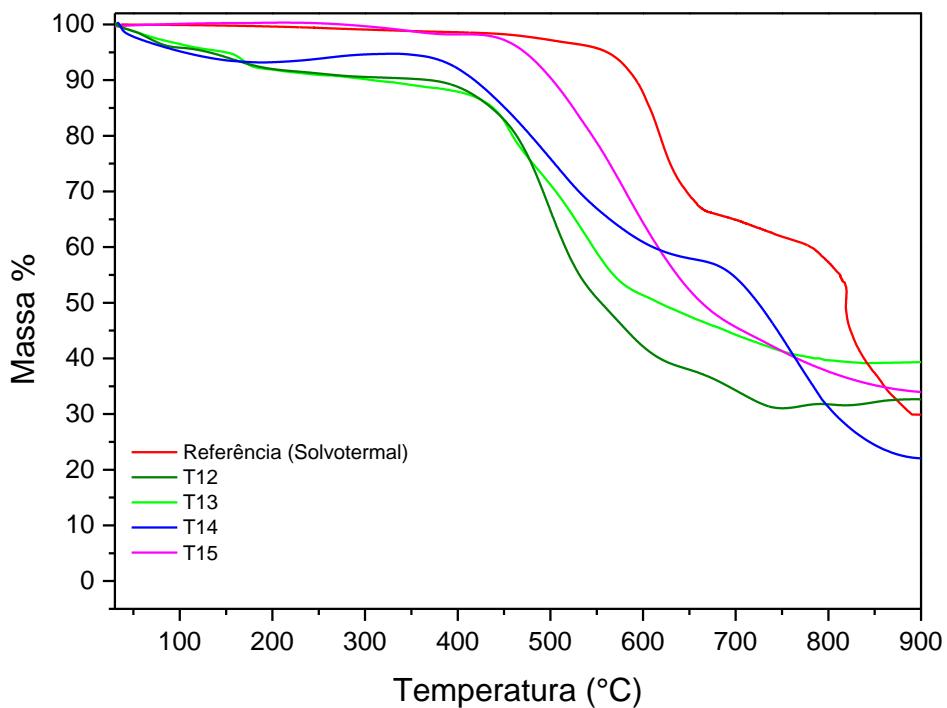


**Figura 23** - FTIR das amostras das amostras sintetizadas via método eletroquímico na proporção 1:2 (1,3-H<sub>2</sub>bdc:Hbzim) T12; em voltagem fixa (T13 e T14); via Sonoeletroquímica (T15) comparado com as referências solvotermal.

Observa-se uma semelhança dos espectros comparados com o da referência. As bandas em aproximadamente 1655  $\text{cm}^{-1}$  (indicado com um asterisco), sugere a presença de outros modos de coordenação provavelmente presente na fase secundária e/ou DMF presente na estrutura.

### 5.1.3.3 TGA

As curvas termogravimétricas para as amostras T12 – T15 são apresentadas na Figura 24. A curva de TG para amostra T15 apresenta perda de massa de aproximadamente 60 % entre 510-750 °C referente a degradação dos ligantes. A partir de 750 °C há o resultado da decomposição da MOF, provavelmente o óxido de zinco. Para a amostra T12, o TG apresenta perda de massa de 8,9 % entre 100-200 °C provavelmente referente ao DMF ou água presente na amostra. A partir de 421 °C ocorre a degradação dos ligantes, cerca de 47 % da perda de massa, e acima de 700 °C após a degradação da MOF, tem-se provavelmente o óxido de zinco.



**Figura 24** - Análise termogravimétricas para as amostras com voltagem fixa (T13 e T14), amostra sintetizada com proporções dos ligantes 1:2 (1,3-H<sub>2</sub>bdc:Hbzim) (T12), amostra via Sonoelétricoquímica (T15) e a referência.

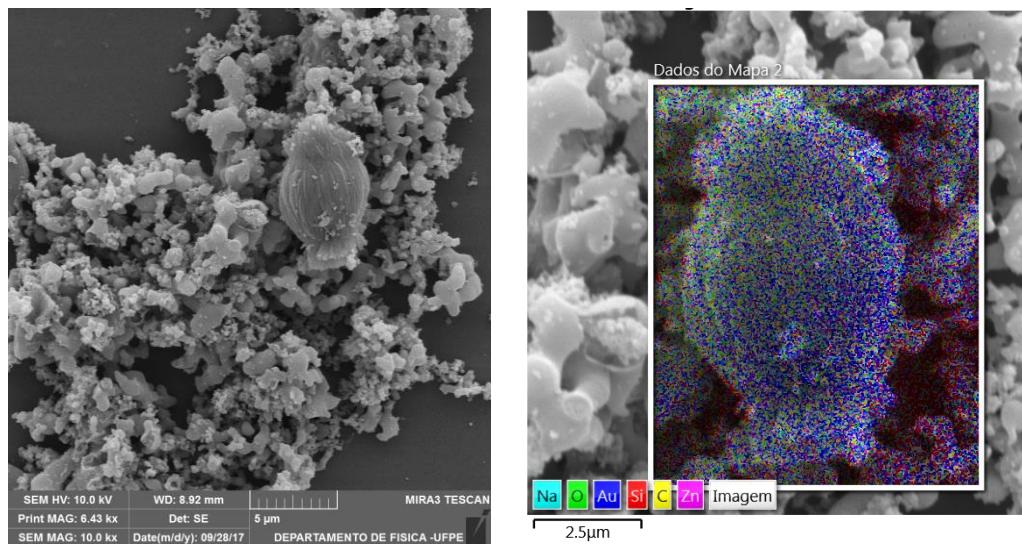
Para as amostras com voltagem fixa, há uma diferença no perfil do TG onde a MOF sintetizada, em 8 V (T13) tem menor estabilidade do que em 10 V (T14) isto talvez devido a presença de maior quantidade da fase secundária na amostra T14. As duas amostras apresentam perdas de massa 9,2 % entre 100-250 °C, provavelmente referente a presença de DMF. A partir de 410 °C tem seus ligantes decompostos em

aproximadamente 600 °C ocorre a decomposição do ligante carboxilato da rede. Também pode-se observar que há forte relação entre a estabilidade térmica das amostras e o tamanho de cristalito. A amostra sintetizada via método sonoeletroquímico apresenta uma maior estabilidade térmica do que as amostras sintetizadas via método eletroquímico devido ao maior tamanho de cristalito desta amostra.

#### 5.1.3.4 MEV e EDS

A seguir são apresentadas as imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) apenas das amostras T12 e T15. A Figura 25 com ampliações de 10000x (imagem a) e 20000x claramente mostra a presença de duas fases com morfologia distintas: partículas pequenas formando aglomerados irregulares e a outra fase com morfologia de fios uniformemente entrelaçados.

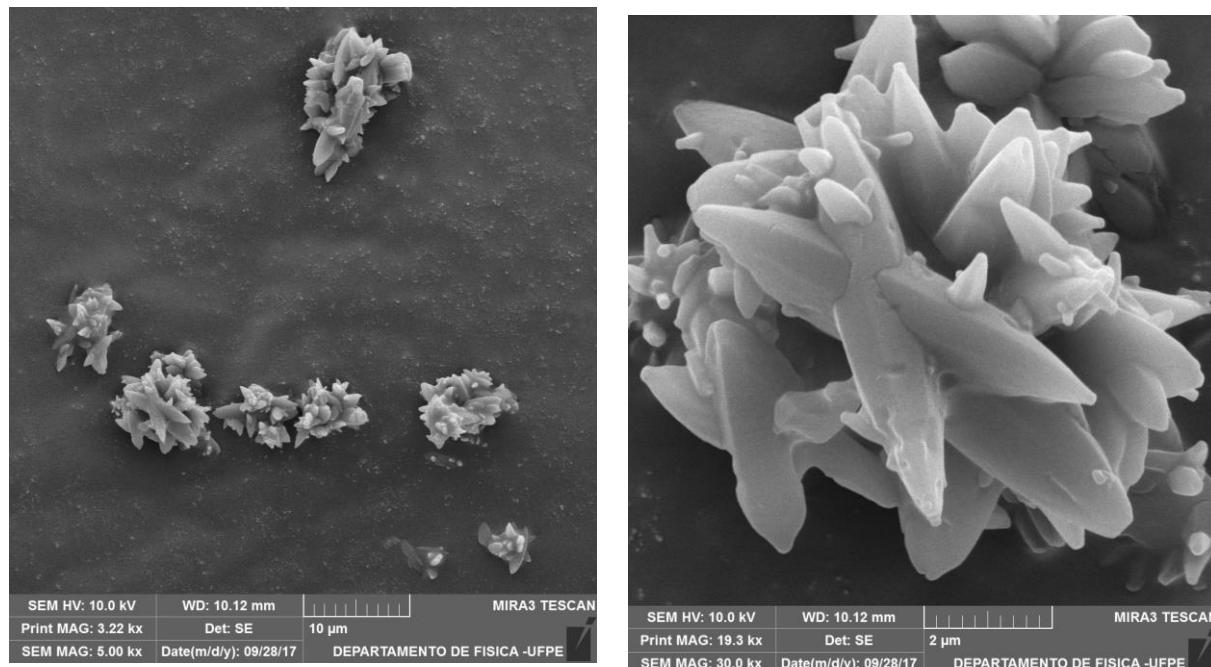
As imagens de EDS obtidas da amostra T12 mostram os elementos químicos encontrados. A fase secundária não apresenta o elemento N (Nitrogênio) o que pode fortalecer a hipótese de que esta fase corresponde ao Zn-HDL.



**Figura 25 - MEV e EDS da amostra T12.**

Além disso, o EDS mostra a presença do elemento Sódio (Na) o que pode sugerir que os íons deste elemento estejam também presentes na amostra.

As imagens microscópicas da amostra T15 estão apresentadas na Figura 26 e indicam que há uma influência da rota sintética na morfologia e no tamanho das partículas do material. As partículas obtidas pelo método sonoeletroquímico tem morfologia bem diferente e mais definida, refletindo maior cristalinidade se comparado aos da síntese eletroquímica e também tem tamanho de partículas maior em um formato de flor.



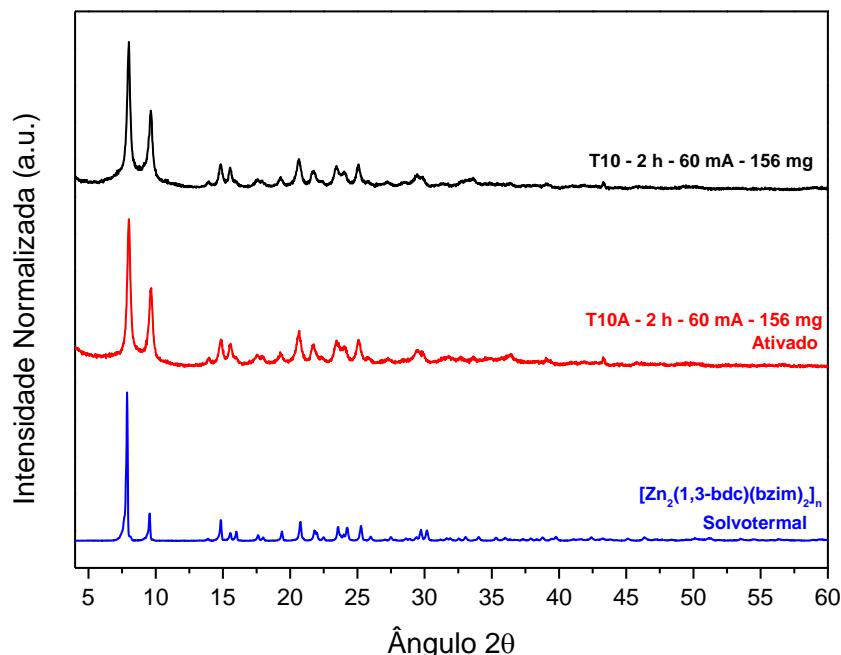
**Figura 26** - Microscopia Eletrônica de Varredura da amostra obtida via método sonoeletroquímico (T15).

Nesta seção pode-se concluir que através do planejamento fatorial foi possível estudar as variáveis que influenciaram na síntese eletroquímica da MOF bem como na obtenção da sua estrutura com fase pura. Alguns fatores devem ser levados em consideração tais como a quantidade de íons disponibilizados que pode ser determinado pela Lei de Faraday que correlaciona o tempo e a corrente aplicada na síntese. O método eletroquímico apresentou vantagens por se obter material em curto tempo, também ter maior controle no tamanho das partículas. A MOF sintetizada possui tamanho de cristalito em escala nano o que é de grande importância para o desenvolvimento de sistemas carreadores de fármaco.

## 5.2 Testes de Adsorção de Fármaco

A amostra com maior rendimento e pureza e menor tamanho de partículas foi escolhida para o estudo da capacidade de adsorção do fármaco IBU em MOF sintetizada  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$ .

Nesta etapa do trabalho, foram realizados ensaios para avaliar a capacidade de adsorção do fármaco Ibuprofeno (IBU) na MOF sintetizada. A amostra T10 obtida com melhor rendimento, fase pura e tamanho de cristalito menor foi escolhida para estes testes. A Figura 27 mostra análise de DRX da amostra após a ativação (T10A).

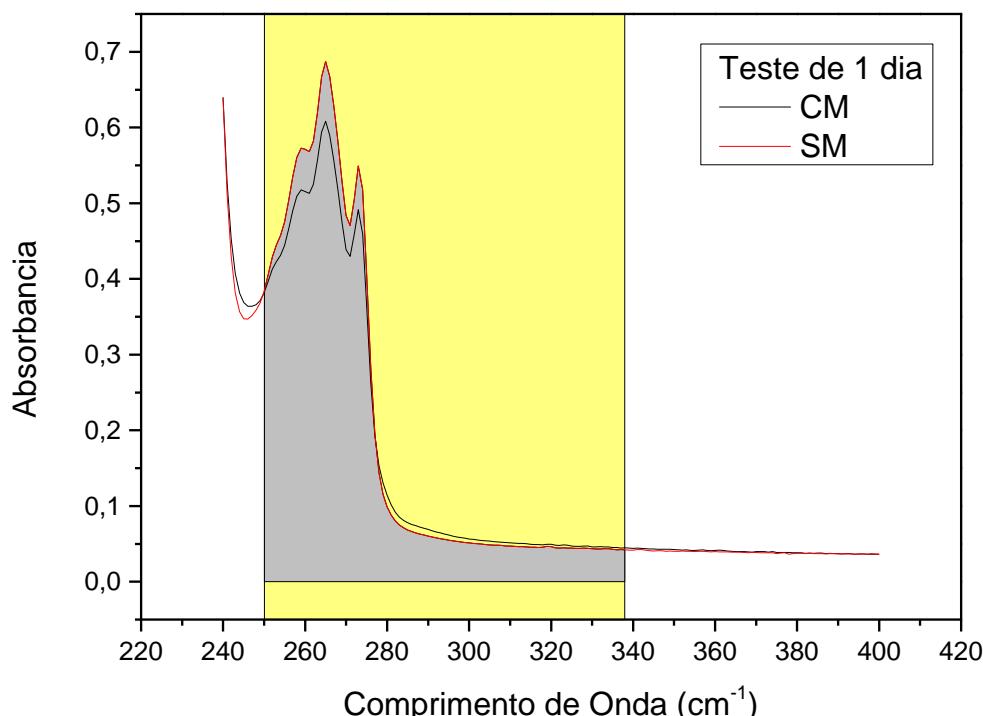


**Figura 27** - PDRX da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$  sintetizada via método eletroquímico (T10) e após a evacuação dos poros (T10A) e a referência solvotermal.

O padrão de difração da amostra T10A coincide com o da amostra antes da ativação (T10) indicando que não houve modificação na estrutura após a evacuação dos poros.

A quantificação do Ibuprofeno adsorvido no material após o teste foi realizada com base na equação da curva de calibração descrito na metodologia. As medidas da absorbância das soluções contendo a MOF (CM) e da solução sem o material (SM) foram realizadas em cada teste (1 dia) para quantificar a concentração de IBU restante na solução. O sistema da solução sem o material adsorvente foi conduzido pois

poderia ocorrer uma possível perda do solvente (etanol) por evaporação. Destacamos como exemplo a Figura 28 que mostra o espectro UV-VIS com a área sob a curva destacada das absorbâncias das soluções CM e SM diluídas após o teste de adsorção.



**Figura 28** - Espectro de absorção de IBU após o teste de adsorção durante 1 dia: solução de IBU com a MOF (CM) e sem a MOF (SM)

O valor da área sob a curva das absorbâncias da SM foi de 18,79174 e a da CM foi de 20,17157. A concentração do IBU nessas soluções foi obtida usando a equação da curva de calibração. Em seguida, a quantidade de IBU adsorvido no material foi obtida usando a Equação 1. O cálculo da quantidade de fármaco adsorvido no material no teste de 1 dia é mostrado a seguir:

$$[S_{sM}] = 0,078 \text{ mg/mL}$$

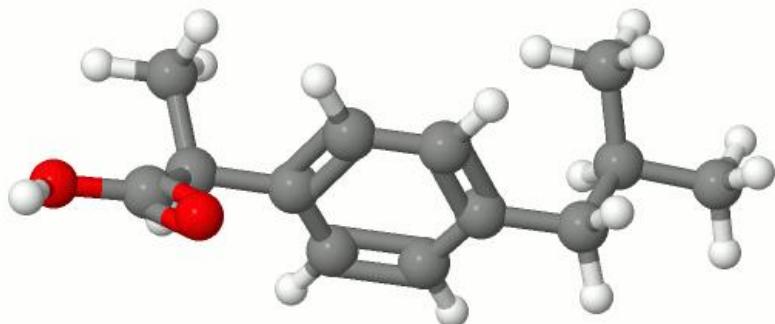
$$[S_{cM}] = 0,029 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Quantidade de fármaco adsorvido} \left( \frac{\text{mgIBU}}{\text{gMOF}} \right) = \frac{\{ [S_{sM}] - [S_{cM}] \} \times F_d}{m\text{MOF} \times V} \times 1000$$

$$\text{Quantidade de fármaco adsorvido} = \frac{\{ [0,078] - [0,029] \} \times 76}{20 \times 1} \times 1000$$

$$\text{Quantidade de fármaco adsorvido} = 186,2 \text{ mg/gMOF}$$

O fármaco utilizado neste trabalho para os testes de adsorção foi o Ibuprofeno (IBU), um anti-inflamatório utilizado para tratamento de dores, febre e inflamações. A representação tridimensional da molécula do IBU é apresentada na Figura 29 e tem dimensões de 10,0 Å x 5,0 Å.



**Figura 29** - Representação tridimensional da molécula do fármaco Ibuprofeno. Cores dos átomos: branco (Hidrogênio), cinza (Carbono) e vermelho (Oxigênio).

A adsorção do fármaco ocorre principalmente na superfície do material, visto que o tamanho dos poros da MOF (5,9 Å x 5,0 Å) é menor que a molécula de IBU (10,0 Å x 5,0 Å) (MUÑOZ et al., 2003). No entanto, relatos mostram que os sistemas carreadores de fármacos na superfície também são de grande interesse (SCHAFFAZICK et al., 2003), (MOLPECERES et al., 1997), (VASCONCELOS et al., 2017).

A Tabela 14 mostra alguns dados encontrados na literatura, de MOFs (MIL100 e MIL101) (HORCAJADA et al., 2006) e em algumas zeólitas que foram empregadas na adsorção de IBU em comparação com a nanoMOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$

**Tabela 14** - Dados reportados para adsorção da IBU nas MOFs MIL100 e MIL101 e nas zeólitas Z100, 712, 729 e 760 comparado a nanoMOF  $[Zn_2(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$

Material	Qtd. adsorvida (g IBU/g material)
$[Zn(1,3\text{-bdc})(bzim)_2]_n$	0,186

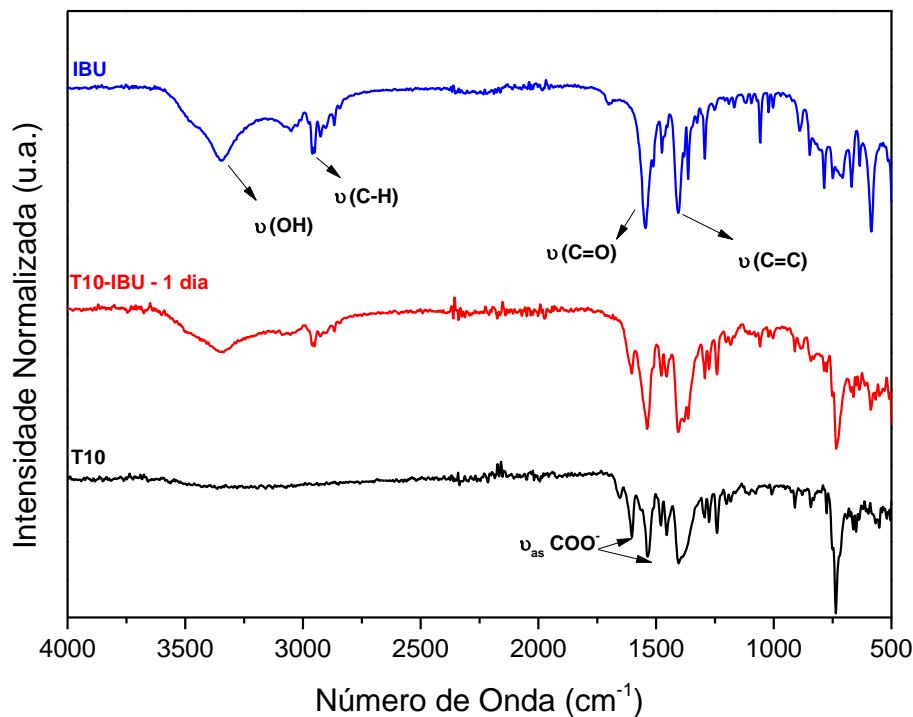
<b>MIL 100</b>	0,347
<b>MIL101</b>	1,376
<b>Z100</b>	0,072
<b>Z712</b>	0,162
<b>Z720</b>	0,152
<b>Z760</b>	0,148

Com base nos dados acima, pode-se destacar que a adsorção do IBU na MOF  $[Zn_2(1,3\text{-}bdc)(bzim)_2]_n$  foi maior que nas zeólitas.

Os espectros de infravermelho do Ibuprofeno (IBU), da MOF (amostra T10) antes e após os testes de adsorção (T10-IBU) são mostrados na Figura 30. No espectro do fármaco é observável as bandas características do grupo ácido carboxílico aromático. Na região de 3255 a 2850  $\text{cm}^{-1}$  encontram-se as vibrações correspondentes à sobreposição de bandas de alguns grupos funcionais como o estiramento do grupo  $\nu(\text{O-H})$  presente em ácido carboxílicos, vibrações  $\nu(\text{C-H})$  de grupos  $\text{CH}_3$  e também de anéis aromáticos. Uma banda com pouca intensidade é observada em 1543  $\text{cm}^{-1}$  que pode se referir ao estiramento da carbonila  $\nu(\text{C=O})$ . Em 1412  $\text{cm}^{-1}$  encontra-se a banda referente ao estiramento de carbonos do anel aromático  $\nu(\text{C=C})$ .

O espectro da amostra T10-IBU apresenta bandas da amostra T10 referente a MOF e bandas do fármaco IBU. Observa-se claramente a banda larga na região de 3500 a 3000  $\text{cm}^{-1}$  o que indica que algum tipo de interação diferente ocorre entre os grupos OH do Ibuprofeno e a MOF em comparação com o fármaco livre.

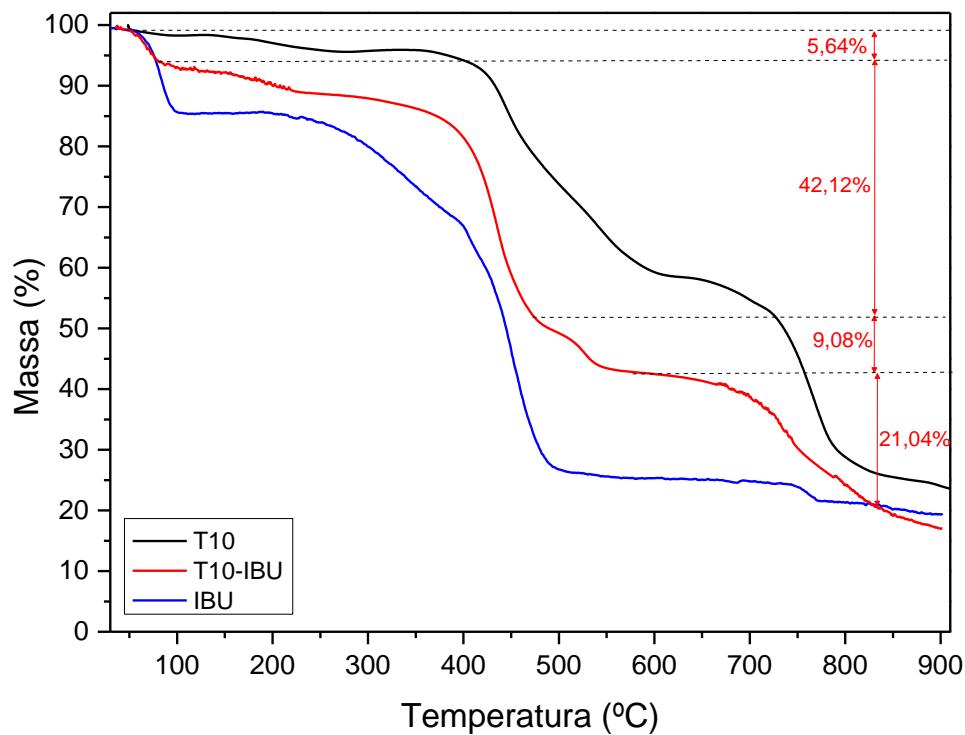
Nota-se também que as bandas atribuídas aos modos de estiramento assimétrico do grupo carboxilato na T10, embora não sofreram deslocamento significativo no espectro da amostra T10-IBU, apresentam-se com intensidade relativas diferentes daquelas observadas na T10.



**Figura 30** - Espectros FTIR do fármaco Ibuprofeno (IBU), material híbrido T10-IBU e T10.

Com base nos dados acima, pode-se propor que o Ibuprofeno é incorporado na MOF e que existe uma interação entre o fármaco e a estrutura da MOF

As curvas termogravimétricas do Ibuprofeno, e do material híbrido T10-IBU e da MOF T10 são apresentados na Figura 31. É possível observar pela curva de TG que a primeira etapa de perda de massa (13,77 %) do fármaco IBU ocorre entre 45 – 98 °C e em seguida outra etapa de degradação ocorre em ~227 °C. Na figura ainda é possível observar que a amostra T10-IBU também apresenta uma perda de massa (5,64 %) em duas etapas entre 45-98 °C e 227–260 °C atribuída a perda de IBU. Acima de 400 °C tem-se a degradação da MOF.



**Figura 31** - Curvas termogravimétricas do fármaco IBU, amostra híbrida T10-IBU e do material sintetizado T10.

Nesta etapa do trabalho, pode-se concluir que a capacidade de adsorção de IBU na nanoMOF  $[Zn_2(1,3\text{-}bdc)(bzim)_2]_n$  ocorreu principalmente na superfície da MOF tendo em vista que os poros do material são menores do que o tamanho da molécula do fármaco. Analisando a estrutura da MOF pode-se concluir que a mesma possui um caráter apolar o que pode explicar uma relativamente boa adsorção de fármaco Ibuprofeno (também apolar) na superfície.

## 6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos e discutidos neste trabalho, pode-se concluir que:

- O método eletroquímico mostrou vantagem frente aos métodos convencionais pois proporcionou a obtenção de fase pura da MOF em um tempo menor de síntese.
- Através do planejamento fatorial com ponto central, constatou-se que a melhor condição de síntese para obtenção de maior rendimento e fase pura da MOF  $[Zn_2(1,3\text{-}bdc)(bzim)_2]_n$  ocorre em um tempo de reação de 2 h sob corrente à 60 mA (amostra T10; rendimento 87%).
- A corrente tem maior influência na estrutura final do produto puro.
- Para as sínteses realizadas em voltagem constante, observou-se a formação de fases secundárias isto porque a corrente atingiu valores maiores que 60 mA.
- O método eletroquímico proporcionou a obtenção de partículas da MOF com tamanho de cristalitos em escalas nanométrica o que é de grande interesse para aplicação como sistema carreador de fármacos.
- O TGA mostrou que a MOF obtida via método eletroquímico tem estabilidade térmica até 445 °C sendo menor em relação ao da referência obtida via método solvotermal (550 °C) o que está relacionado com o tamanho de partícula ser menor que o da referência.
- A combinação do método sonoquímico e eletroquímico se mostrou eficiente na obtenção da MOF. Obteve-se fase pura com maior grau de cristalinidade.

- A adsorção do Ibuprofeno na MOF ocorreu possivelmente na superfície da estrutura e se mostrou mais eficiente se comparado a outros sistemas porosos reportados na literatura.

## 7 TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Determinar a área de superfície e tamanho de poros pelo BET
- ✓ Elucidar o mecanismo de associação do fármaco na MOF sintetizada através de medida de potencial zeta.
- ✓ Realizar testes de liberação controlada do fármaco.
- ✓ Realizar testes de adsorção com outros fármacos e fazer uma comparação da capacidade adsorptiva entre esses.

## REFERENCIAS

- AGUILAR, Z. Nanomaterials for Medical Applications. **Nanomaterials for Medical Applications**, 2013.
- AL-KUTUBI, H. et al. Electrosynthesis of Metal–Organic Frameworks: Challenges and Opportunities. **ChemElectroChem**, v. 2, n. 4, p. 462–474, 2015.
- BARROS, B. S. et al. Thermostability and photophysical properties of mixed-ligand carboxylate/benzimidazole Zn(II)-coordination polymers. **Materials Chemistry and Physics**, v. 162, p. 364–371, 2015.
- BARROS NETO, B. .; SCARMINIO, I. S. .; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: Pesquisa e desenvolvimento na ciéncia e na indústria**. 4. ed. [s.l: s.n.].
- BATTEN, S. R. et al. Terminology of metal–organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). **Pure and Applied Chemistry**, v. 85, n. 8, 2013.
- BEETZ, M.; ZIMPEL, A.; WUTTKE, S. Nanoparticles. In: **The Chemistry of Metal–Organic Frameworks: Synthesis, Characterization, and Applications**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. p. 491–521.
- BEG, S. et al. Nanoporous metal organic frameworks as hybrid polymer–metal composites for drug delivery and biomedical applications. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 4, p. 625–637, 2017.
- CARNÉ, A. et al. Nanoscale metal–organic materials. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, n. 1, p. 291–305, 15 dez. 2011.
- CARTON, A. et al. Structure of zinc hydroxy-terephthalate: Zn<sub>3</sub>(OH)<sub>4</sub>(C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>). **Solid State Sciences**, v. 8, n. 8, p. 958–963, 2006.
- CHALATI, T. et al. Optimisation of the synthesis of MOF nanoparticles made of flexible porous iron fumarate MIL-88A. **J. Mater. Chem.**, v. 21, n. 7, p. 2220–2227, 2011.
- CHEN, S. et al. Nanomaterials for renewable energy. **Journal of Nanomaterials**, v. 2015, 2015.
- CUI, Y.-C. et al. Poly[μ<sub>4</sub>-benzene-1,3-dicarboxylato-di-μ<sub>2</sub>-benzimidazolato-dizinc(II)]. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online**, v. 63, n. 5, p. m1204–m1205, 2007.
- DA SILVA, G. G. et al. Sonoelectrochemical synthesis of metal-organic frameworks. **Synthetic Metals**, v. 220, p. 369–373, 2016.

DANTAS RAMOS, A. L.; TANASE, S.; ROTHENBERG, G. Redes metalorgânicas e suas aplicações em catálise. **Quimica Nova**, v. 37, n. 1, p. 123–133, 2014.

DE OLIVEIRA, R. S. et al. Tunable photoluminescence of nanostructured LaPO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup>/Tb<sup>3+</sup>synthesized via a microwave-assisted ethylene glycol route. **Ceramics International**, v. 43, n. 11, p. 8276–8283, 2017.

DEMAZEAU, G. Solvothermal reactions: An original route for the synthesis of novel materials. **Journal of Materials Science**, v. 43, n. 7, p. 2104–2114, 2008.

GOESMANN, H.; FELDMANN, C. Nanoparticulate functional materials. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 49, n. 8, p. 1362–1395, 2010.

HORCAJADA, P. et al. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 45, n. 36, p. 5974–5978, 2006.

HORCAJADA, P. et al. Porous metal–organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. **Nature Materials**, v. 9, n. 2, p. 172–178, 2010.

HORCAJADA, P. et al. **Metal-organic frameworks in biomedicineChemical Reviews**, 2012.

HOSKINS, B. F.; ROBSON, R. Infinite Polymeric Frameworks Consisting of Three Dimensionally Linked Rod-like Segments. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 15, p. 5962–5964, 1989.

HOSKINS, B. F.; ROBSON, R. Design and Construction of a New Class of Scaffolding-like Materials Comprising Infinite Polymeric Frameworks of 3D-Linked Molecular Rods. A Reappraisal of the Zn(CN)<sub>2</sub>and Cd(CN)<sub>2</sub>Structures and the Synthesis and Structure of the Diamond-Related Frameworks . **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 4, p. 1546–1554, 1990.

HOWARTH, A. J. et al. Chemical, thermal and mechanical stabilities of metal-organic frameworks. **Nature Reviews Materials**, v. 1, 2016.

HUXFORD, R. C.; DELLA ROCCA, J.; LIN, W. Metal-organic frameworks as potential drug carriers. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, n. 2, p. 262–268, 2010.

JOARISTI, A. M. et al. Electrochemical Synthesis of Some Archetypical  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ , and  $\text{Al}^{3+}$  Metal Organic Frameworks. **Gryst. Growth. Des.**, v. 12, p. 3489–3498, 2012.

KHIN, M. M. et al. A review on nanomaterials for environmental remediation. **Energy & Environmental Science**, v. 5, n. 8, p. 8075, 18 jul. 2012.

KLINOWSKI, J. et al. Microwave-assisted synthesis of metal-organic frameworks.

**Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)**, v. 40, n. 2, p. 321–30, 2011.

KULESZA, J. et al. Efficient and environmentally friendly electrochemical synthesis of the metallacalixarene [Cu(1,3-bdc)-DMF-2H<sub>2</sub>O. **CrystEngComm**, v. 15, n. 44, p. 8881–8882, 21 out. 2013.

MARTINEZ JOARISTI, A. et al. Electrochemical Synthesis of Some Archetypical Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, and Al<sup>3+</sup> Metal Organic Frameworks. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 7, p. 3489–3498, 2012.

MOGHADAM, P. Z. et al. Development of a Cambridge Structural Database Subset: A Collection of Metal-Organic Frameworks for Past, Present, and Future. **Chemistry of Materials**, v. 29, n. 7, p. 2618–2625, 2017.

MOLPECERES, J. et al. Stability of cyclosporine-loaded poly-X-caprolactone nanoparticles. **Journal of Microencapsulation**, v. 14, n. 6, p. 777–787, 26 jan. 1997.

MONTEIRO, A. F. DE F. **Síntese de Cu-MOF's Via Método Eletroquímico: Caracterização e Aplicação na Adsorção de Azul de Metileno**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2016.

MUÑOZ, B. et al. MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 2, p. 500–503, 2003.

PICHON, A.; LAZUEN-GARAY, A.; JAMES, S. L. Solvent-free synthesis of a microporous metal-organic framework. **CrystEngComm**, v. 8, n. 3, p. 211, 2006.

RAO, C.; THOMAS, P.; KULKARNI, G. **Nanocrystals: Synthesis, Properties and Applications**. [s.l.] Springer, 2007.

ROWSELL, J. L. C.; YAGHI, O. M. **Metal-organic frameworks: A new class of porous materials**. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2004.

RUNGTAWEEVORANIT, B. et al. Cooperative effects at the interface of nanocrystalline metal-organic frameworks. **Nano Research**, v. 9, n. 1, p. 47–58, 2016.

SANTOS, S. S.; CORRÊA, J. A M. Síntese de hidróxidos duplos lamelares do sistema Cu, Zn, Al-CO<sub>3</sub>: propriedades morfológicas, estruturais e comportamento térmico. **Ceramica**, v. 57, p. 274–280, 2011.

SARGAZI, G.; AFZALI, D.; MOSTAFAVI, A. A novel synthesis of a new thorium (IV) metal organic framework nanostructure with well controllable procedure through ultrasound assisted reverse micelle method. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 41, p. 234–251, 2018.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26,

n. 5, p. 726–737, out. 2003.

SENTHIL KUMAR, R.; SENTHIL KUMAR, S.; ANBU KULANDAINATHAN, M. Efficient electrosynthesis of highly active Cu<sub>3</sub>(BTC) 2-MOF and its catalytic application to chemical reduction. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 168, p. 57–64, 2013.

SHEKHAH, O. et al. MOF thin films: existing and future applications. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 2, p. 1081, 2011.

SHI, D.; GU, H. Nanostructured materials for biomedical applications. **Journal of Nanomaterials**, v. 2008, n. 1, 2008.

SON, W.-J. et al. Sonochemical synthesis of MOF-5. **Chemical Communications**, n. 47, p. 6336, 2008.

SPOKOYNY, A. M. et al. Infinite coordination polymer nano- and microparticle structures. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 5, p. 1218, 21 abr. 2009.

STOCK, N.; BISWAS, S. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): Routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 2, p. 933–969, 2012.

SUN, C.-Y. et al. Metal-organic frameworks as potential drug delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 1, p. 89–101, 2013.

VASCONCELOS, I. B. et al. Host-guest interaction of ZnBDC-MOF + doxorubicin: A theoretical and experimental study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1131, p. 36–42, 2017.

WANG, L. et al. Cd(II)-MOF: Adsorption, separation, and guest-dependent luminescence for monohalobenzenes. **Inorganic Chemistry**, v. 53, n. 17, p. 9087–9094, 2014.

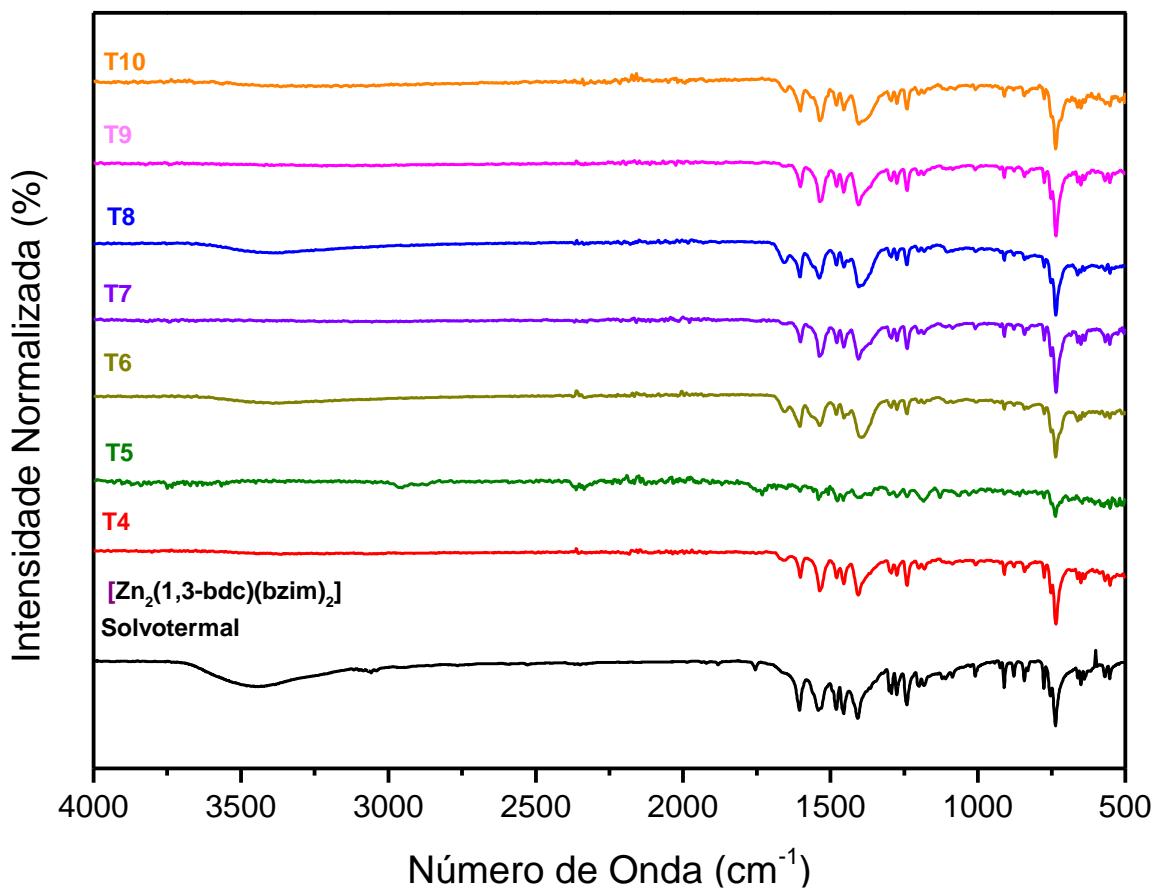
WUTTKE, S. et al. Positioning metal-organic framework nanoparticles within the context of drug delivery – A comparison with mesoporous silica nanoparticles and dendrimers. **Biomaterials**, v. 123, p. 172–183, 2017.

YAGHI, O. M. et al. Open-framework solids with diamond-like structures prepared from clusters and metal-organic building blocks. **Materials Research Society Symposium - Proceedings**, v. 371, p. 15–19, 1995.

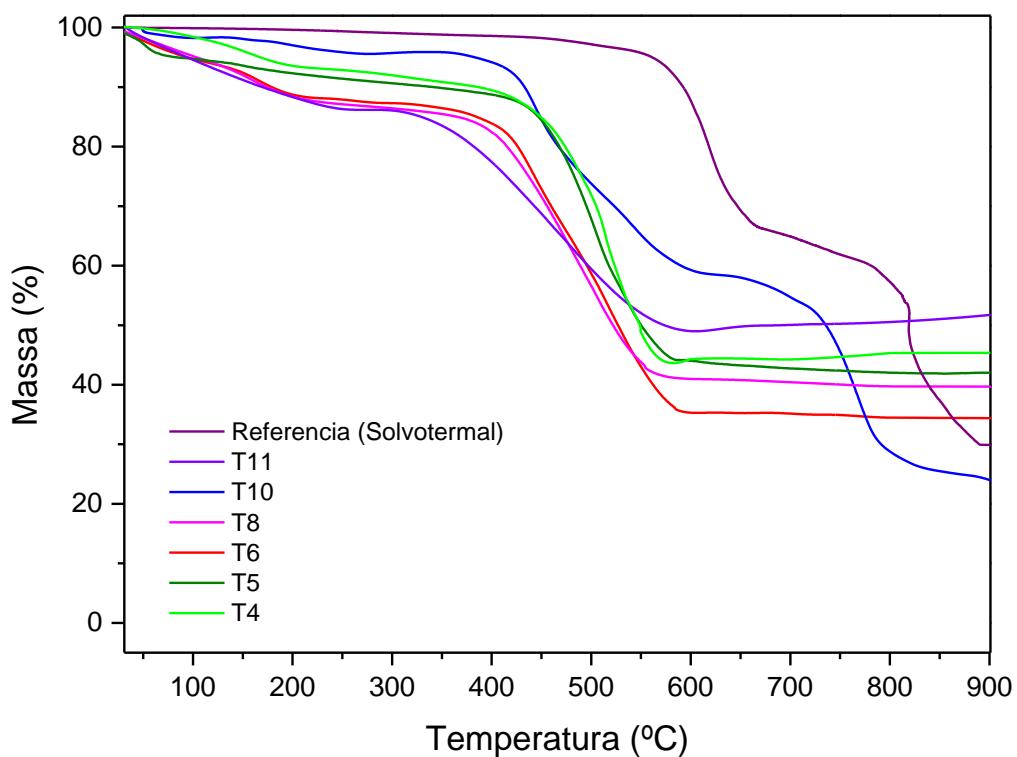
YANG, J.; LIU, Q.; SUN, W. Shape and size control and gas adsorption of Ni(II)-doped MOF-5 nano/microcrystals. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 190, n. 3, p. 26–31, 2014.

ZHENG, C.-G. et al. catena-Poly[[bis(1H-benzimidazole-kN3)- cobalt(II)]-u-isophthalato-k2O:O']. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports**

**Online**, v. E60, p. m1298–m1300, 2004.

**ANEXO A - FTIR**

**Figura 32** - Espectro de Infravermelho de todas as amostras do planejamento fatorial e da amostra T10

**ANEXO B - TGA**

**Figura 33** - TGA das amostras do planejamento e da T10 e a referência solvotermal. TGA das amostras T7 e T9 não foram obtidas.