



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese
e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas**

João Pedro Peleira Gonçalves

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor João Paulo Gil Lourenço

2023

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

João Pedro Peleira Gonçalves

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor João Paulo Gil Lourenço

2023

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potenciais Aplicabilidades em Inovações Terapêuticas

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

(João Pedro Peleira Gonçalves)

Faro, setembro de 2023

Copyright © 2023 João Pedro Peleira Gonçalves

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

*“Capa negra de saudade
No momento da partida
Segredos desta cidade
Levo comigo pra vida”*

*“Porque eu sou do tamanho do que vejo
E não do tamanho da minha altura...” ~ Alberto Caetano*

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

AGRADECIMENTOS

E assim se aproxima o fim desta jornada, sinto um sabor agridoce. A alegria de completar esta fase da minha vida está entrelaçada com a nostalgia de deixar para trás momentos preciosos. Tenho os olhos colocados sobre o futuro, estou cheio de gratidão por todas as experiências, lições e pessoas que enriqueceram a minha vida nos últimos cinco anos.

Quero agradecer primeiramente ao Professor Doutor João Lourenço, que soube desde cedo que seria sob a sua orientação que pretenderia escrever esta dissertação, eternamente grato por me ter aceitado de baixo da sua alçada e por todo o apoio prestado nesta dissertação, mesmo nos momentos mais difíceis.

Denoto também o meu agradecimento a todos os docentes do curso, em especial ao Professor Doutor Jaime Conceição, à Professora Doutora Isabel Ramalinho, à Professora Doutora Ana Serralheiro, à Professora Doutora Vera Ribeiro, ao Professor Doutor Américo Lemos, à Professora Doutora Ana Grenha e ao Professor Doutor Luís Braz.

Obrigado à Farmácia Pacheco e a toda a equipa, pela paciência e pelo que ajudaram a tornar 4 meses em instantes. Obrigado ao CHUA: Faro, em especial ao Dr. Daniel Silva por me terem dado a conhecer um mundo que tão ansiava conhecer.

Obrigado à minha família, por terem ajudado a moldar quem hoje sou e por todos os sacrifícios para que cá pudesse chegar.

Obrigado a todos os meus colegas que me acompanharam nesta jornada, pesa-me o coração de vos ver partir, mas sei que o mundo será um pouco melhor por ter o vosso toque, em especial ao Carlos Rosa, ao Alexandre Pedro, à Cheila Pereira, à Joana Guerreiro, à Catarina Carmo, à Patrícia Almeida, à Filipa Barradas, à Laura Vicente, à Andreea Cociorva e à Jéssica Gaspar.

Um agradecimento à minha segunda família, aos meus padrinhos Anna Struk, Ricardo Gomes, Marlene Pedro e Cátia Estorãos, e às minhas afilhadas, Jéssica Baião e Patrícia Guerreiro.

E por último, obrigado a todos os não mencionados que de alguma forma tenham marcado este percurso, obrigado pelos jantares, pelos copos, pelos choros, pelos risos, que a vida vos seja leve, e que a brisa vos leve longe.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

RESUMO

A descoberta e desenvolvimento de novos compostos e materiais têm sido, desde sempre, motores do progresso científico e tecnológico. Em particular, os campos dos materiais porosos têm-se revelado promissores nas mais diversas aplicações, como a catálise química, separação e purificação de compostos, armazenamento de gases e reconhecimento molecular.

Na segunda metade dos anos 90, surgiram entre esses materiais porosos as primeiras redes organometálicas (MOFs). Estes compostos, de acordo com a definição da IUPAC, são compostos baseados na química de coordenação e na química inorgânica, sendo designados como redes de coordenação interligados por ligandos orgânicos, que de forma geral apresentam elevada porosidade e área de superfície e são geralmente de natureza cristalina.

Para além disto são estruturas imensamente variáveis na sua composição, possuindo as mais diversas topologias cristalinas que variam consoante o metal e os diversos ligandos escolhidos, bem como serem passíveis de modificar através de várias estratégias, quer durante a síntese, quer através de modificações pós-síntese.

A variedade de composições, a elevada porosidade e área superficial bem como a possibilidade de funcionalização, torna os MOFs numa poderosa inovação terapêutica, já com diversos conceitos de prova nas mais diversas áreas desde sistemas de transporte de fármacos, biossensores, catalisadores biomiméticos, agentes imagiológicos e até incorporação em biomateriais.

Neste âmbito, o presente trabalho centra-se na análise bibliográfica das características das redes organometálicas, das estratégias de síntese e modificação e em particular na relação destas características com potenciais aplicações médicas, seja em imagiologia, seja em terapêutica.

Palavras-Chave: MOF, Metal-Organic Frameworks, Redes Organometálicas, Síntese, Inovação Terapêutica, Química Reticular, Biomedicina

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

ABSTRACT

The discovery and development of new compounds and materials have always been drivers of scientific and technological progress. In particular, the field of porous materials has proven to be promising in various applications, such as chemical catalysis, compound separation and purification, gas storage, and molecular recognition.

In the second half of the 1990s, the first metal-organic frameworks (MOFs) emerged among these porous materials. According to the IUPAC definition, these compounds are based on coordination chemistry and inorganic chemistry, and they are designated as coordination networks interconnected by organic ligands. Generally, they exhibit high porosity and surface area and are of a crystalline nature.

Furthermore, they have immensely variable compositions, possessing diverse crystal topologies that vary depending on the chosen metal and ligands. They are also modifiable through various strategies, both during synthesis and through post-synthesis modifications.

The variety of compositions, high porosity, large surface area, and the possibility of functionalization make MOFs a powerful therapeutic innovation, with various proof-of-concept concepts in a wide range of areas, including drug delivery systems, biosensors, biomimetic catalysts, imaging agents, and even incorporation into biomaterials.

In this context, the present work focuses on the bibliographic analysis of the characteristics of metal-organic frameworks, synthesis and modification strategies, and particularly their relationship with potential medical applications, whether in imaging or therapy.

Keywords: MOF, Metal-Organic Frameworks, Synthesis, Therapeutic Innovation, Reticular Chemistry, Biomedicine

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	V
ABSTRACT	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE QUADROS	XV
LISTA DE ABREVIATURAS	XVI
1. INTRODUÇÃO	1
2. DEFINIÇÃO	4
2.1. Yaghi	4
2.2. IUPAC.....	4
3. METODOLOGIAS DE SÍNTESE	5
3.1. MÉTODO DE EVAPORAÇÃO LENTA	6
3.2. MÉTODO DE DIFUSÃO	7
3.3. MÉTODO SOLVO/HIDRO/IONOTÉRMICO	8
3.4. MÉTODO MECANOQUÍMICO.....	11
3.5. MÉTODO SONOQUÍMICO	12
3.6. MÉTODO ELECTROQUÍMICO	14
3.7. MÉTODO ASSISTIDO POR MICRO-ONDAS	15
3.8. MÉTODO DE MICROEMULSÃO	16
3.9. ESTRATÉGIAS DE MODIFICAÇÃO PÓS-SÍNTESE.....	17
4. CARACTERIZAÇÃO	18
4.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	18
4.2. ISOTÉRMICA DE ADSORÇÃO/DESORÇÃO DE N ₂	19
4.3. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA/ESPECTROMETRIA DE MASSA	19
4.4. TESTE DE ESTABILIDADE AQUOSA	20
4.5. MICROSCOPIA ELETRONICA DE VARIMENTO	20

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

5. NOMENCLATURA	20
6. APLICABILIDADE TERAPÊUTICA	22
6.1. TOXICIDADE	23
6.2. MOFS COMO SISTEMAS TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS	24
6.3. MOFS COMO AGENTES DE IMAGIOLOGIA	29
6.4. MOFS COMO BIOCENSORES	35
6.5. MOFS COMO CATALISADORES BIOMIMÉTICOS.....	38
6.6. MOFS COMO BIOMATERIAIS	40
7. CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Polímeros de coordenação (a) Azul-da-Prússia, (b) Clatrato de Hofmann, adaptado da referência 3.....	1
Figura 1.2 – Adaptado de Zeolite – Wikipédia, exemplo da rede porosa formada pelos complexos de SiO na composição de um zeólito, a mordenite.....	2
Figura 1.3 – SBUs inorgânicos de ocorrência comum em carboxilatos de natureza metálica (a) roda de pás quadrada, (b) o octaedro acetato de zinco, (c) prisma trigonal, e SBUs orgânicos (d) porfirinas, (e) ácido carboxílico e (f) tri-carboxifenilo-benzeno, adaptado da referência 7.....	3
Figura 2.1 – Diagrama de Venn representativo das relações entre as diversas terminologias entre MOFs e CP, adaptado da referência 8.....	5
Figura 3.1 – Esquema temporal dos avanços nas metodologias de síntese de MOFs, adaptado da referência 31,.....	5
Figura 3.2 –Esquema exemplificativo dos tipos de síntese possíveis, adaptado da referência 16.	6
Figura 3.3 – Ilustração o processo de formação de MOF-199 através de gel contendo os linkers, adaptado da referência 18.	8
Figura 3.4 –Diagrama de energia exemplificativo da vantagem de fornecer maiores níveis de energia ao sistema de reação, adaptado da referência 19.	9
Figura 3.5 –Imagens de microscopia eletrônica de amostras de HKUST-1 sintetizadas em condições diferentes, (a) c é a concentração M de ácido dodecanóico e r o rácio entre ácido dodecanóico e o ligando orgânico, (b) cristais de HKUST-1 sintetizados com a adição de quantidades crescentes de ácido láurico, adaptado da referência 22.....	10
Figura 3.6 – Adaptado de Techninstro: Hydrothermal Autoclave Reactor, ilustração de um reator típico.....	11
Figura 3.7 – Esquema exemplificativo do funcionamento de um protocolo de síntese mecânica por fricção com esferas, adaptado da referência 26.....	12
Figura 3.8 – Propagação de ondas mecânicas e as regiões de compressão e rarefação tipicamente criadas, adaptado da referência 30.....	13
Figura 3.9 – Exemplo esquemático das diferenças entre a utilização de um aparelho doméstico contra fornos laboratoriais, adaptado da referência 35.....	15

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Figura 3.10 – Esquema ilustrando o funcionamento básico do método de microemulsão para a síntese de MOFs, adaptado da referência 43.....	16
Figura 4.1 – Representação dos 3 passos gerais na elucidação da estrutura cristalina a partir de difração por raios-X, adaptado da referência 53.....	19
Figura 4.2 – Representação de parte da família das IRMOFs, primeiramente sintetizadas por O. Yaghi, adaptado da referência 9.....	21
Figura 6.1 – Representação das três técnicas mais comuns na incorporação de substâncias ativas nos MOFs, adaptado da referência 75.	25
Figura 6.2 –Representação da família dos ZIFs, no caso à base de zinco, adaptado da referência 91.....	26
Figura 6.3 – Representação do grupo dos MILs, no caso à base de ferro, adaptado da referência 92.....	26
Figura 6.4 – Esquema da preparação da Zr-UiO-66 com prófarmaco de cisplatina adsorvido e siRNAs acoplados de He C. e Lu K., adaptado da referência 71.	27
A UiO-68 em questão, mostrou ser capaz de inibir a expressão de proteínas relacionadas com a resistência de três proteínas relevantes para a resistência à cisplatina no cancro do ovário, bem como sensibilizar as células expostas à cisplatina. ⁷¹	27
Figura 6.5 – a) % de concentração proteica registada em culturas de células SKOV-3 com doses de 30 nM, b) % de células viáveis após incubação durante 72h com diversas concentrações, adaptado da referência 71.	27
Figura 6.6 – Esquema representativo da síntese, e funcionamento do DBP-UiO de Lin W., adaptado da referência 72.	28
Figura 6.7 – a) Volume tumoral nos três grupos de murganhos ao longo de oito dias, b) Massa tumoral nos três grupos de murganho no oitavo dia, adaptado da referência 72.	28
Figura 6.8 – Imagens de ressonância magnética em murganhos inoculados com células tumorais uterinas, após administração intravenosa de 10 ug/g às D) 0 horas, E) 3 horas, F) 9 horas, e G) 24 horas, adaptado da referência 73.	30
Figura 6.9 – Esquema de produção do UiO-66 funcionalizado com manganês e doxorubicina, adaptado da referência 74.	31

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Figura 6.10 - Comparação entre os contrastes obtidos nas imagens de ressonância magnética, com injeção de Gd-DTPA um agente contraste clássico, e o UiO-66 de Meng, adaptado da referência 74.	31
Figura 6.11 – Visualização ótica de tecido pulmonar após tratamento com solução salina, doxorrubicina e o MOF, adaptado da referência 74.....	31
Figura 6.12 – Representação esquemática do UiO-PDT de Zhang, adaptado da referência 76..	32
Figura 6.13 – Demonstração in-vitro da capacidade do UiO-PDT isolar a penetração de raios-X, adaptado da referência 76.	32
Figura 6.14 – a) Nódo metálico de Bis_6 , b) linker e c) topologia do MOF Bu-NU-901, adaptado da referência 77.	33
Figura 6.15 – Resultados in vitro da capacidade de atenuação de raios-X do Bi-NU-901 comparativamente à água, ao iodixanol e a um MOF semelhante baseado em zircônio, adaptado da referência 77.	33
Figura 6.16 – a) Peso corporal dos murganhos expostos a uma dose de 10 mg/Kg durante períodos de tempo de 1 dia, 1 semana e 1 mês, b) análise bioquímica a diversas enzimas utilizadas como marcadores da saúde de tecidos e órgãos de murganhos expostos a a uma dose de 10 mg/Kg, adaptado da referência 78.....	34
Figura 6.17 – Exame histológico aos tecidos de diversos órgãos de murganhos controlo e murganhos expostos a uma dose de 10 mg/Kg após um mês, adaptado da referência 78.....	34
Figura 6.18 – A) % de células viáveis após incubação de 12 horas com MOFs de dimensões variadas, B) assimilação celular relativa, C) e D) % doxorrubicina livre em função do tempo para dimensões variadas do MOF, adaptado da referência 79.	35
Figura 6.20 – Esquema de síntese e funcionalização do Hf-UiO, adaptado da referência 81.	36
Figura 6.21- Esquema representativo da SBU com mistura de neodímio e itérbio, a) o ligando, b) a cadeia helicoidal formada, c) a SBU do MOF, e d) a estrutura da rede vista de cima, adaptado da referência 82.	37
Figura 6.22 – a) Espectros de emissão a diferentes temperaturas, b) intensidade de emissão normalizada para ambos os picos, a 980 nm e 1060 nm, c) razão entre a intensidade das emissões, d) sensibilidade relativa, adaptado da referência 82.	37
Figura 6.23 – Esquema de produção do MIL-101 férrico utilizado, adsorvido com solvente iónico para aumentar a sensibilidade à radiação, bem como nanopartículas de ouro para	

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

permitir imagiologia por ressonância magnética e por fluorescência, adaptado da referência 85.	38
Figura 6.25 – Comprimento do colon dos diversos grupos de murganhos, controlo, colite induzida, MOFs parcialmente funcionalizados e o MOF completamente funcionalizado, adaptado da referencia 86.	39
Figura 6.26 – Visualizações histológicas dos diversos grupos de murganhos, adaptado da referencia 86.	40
Figura 6.27 – Representação dos usos mais frequentemente propostos para MOFs no campo dos biomateriais, adaptado da referência 87.....	40

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 6.1 – Quadro sumário das principais aplicações e estratégias terapêuticas relacionadas com MOFs	22
--	----

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

LISTA DE ABREVIATURAS

MOF Metal-Organic Framework

IUPAC The International Union of Pure and Applied Chemistry

SBU Secondary Building Unit

DMF Dimetilformamida

DEF Dietilformamida

ZIF Zeolitic Imidazole Framework

LAG Liquid Assisted Grinding

ILAG Ion & Liquid Assisted Grinding

MIL Materials Institute Lavoisier

UIO Universitetet i Oslo

HKUST Hong Kong University of Sciences and Technology

1. INTRODUÇÃO

A descoberta e o desenvolvimento de novos compostos e materiais têm sido desde sempre um motor do desenvolvimento científico e tecnológico. Em particular, os campos dos materiais porosos têm-se revelado promissor no que diz respeito às mais diversas aplicações como a catálise química, separação e purificação de compostos, armazenamento de gases, reconhecimento molecular e como veículos de transporte de outras substâncias como sejam diversos tipos de fármacos.¹

Na segunda metade dos anos 90, de entre estes materiais porosos surgiram as primeiras redes organometálicas (MOFs). Estas, segundo a definição da IUPAC são compostos baseados na química de coordenação e na química inorgânica, designados como redes de coordenação interligadas por ligandos orgânicos, podendo apresentar elevada porosidade e área de superfície e sendo usualmente de natureza cristalina.²

A química de coordenação não é de todo nova, sendo que desde o início do século XX que se conhecem polímeros de coordenação, apenas na altura não eram identificados como tal. São exemplo disto o Azul-da-prússia ou os Clatratos de Hofmann, curiosamente podendo ser considerados como precursores das atuais MOFs.^{3,4}

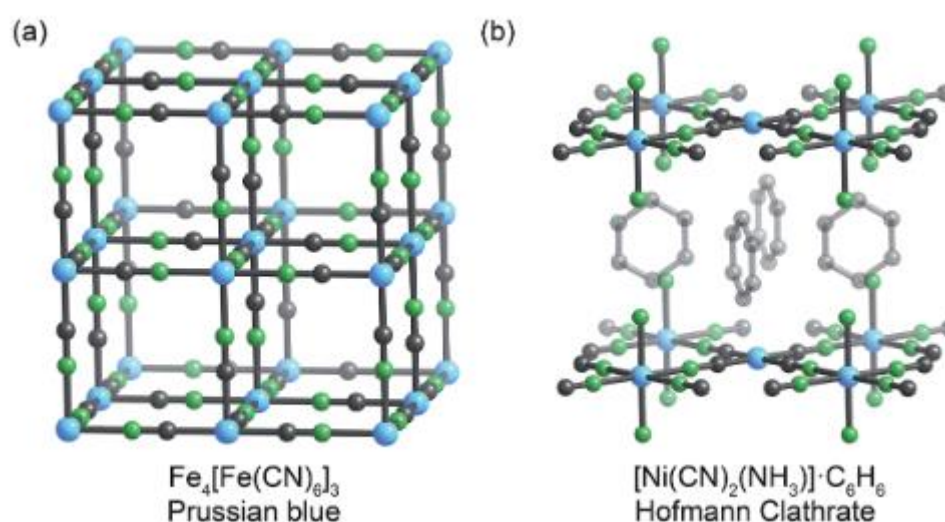


Figura 1.1 – Polímeros de coordenação (a) Azul-da-Prússia, (b) Clatrato de Hofmann, adaptado da referência 3.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

O aumento do interesse nestes materiais deveu-se em grande parte ao aumento exponencial de trabalhos de investigação dedicados ao estudo e à aplicabilidade de outra classe de materiais porosos, os zeólitos. Estes são materiais microporosos constituídos maioritariamente por uma rede de silicato, com mais ou menos alumínio incorporado, sendo capazes de atuar como catalisadores ácidos e/ou bifuncionais, adsorventes ou permutadores iónicos. Apresentam como características de relevo a sua elevada área superficial, a acidez ajustável (em função da quantidade de alumínio incorporado) e a capacidade de efetuarem permuta iónica devido à necessidade de ser compensada a carga negativa da rede cristalina.

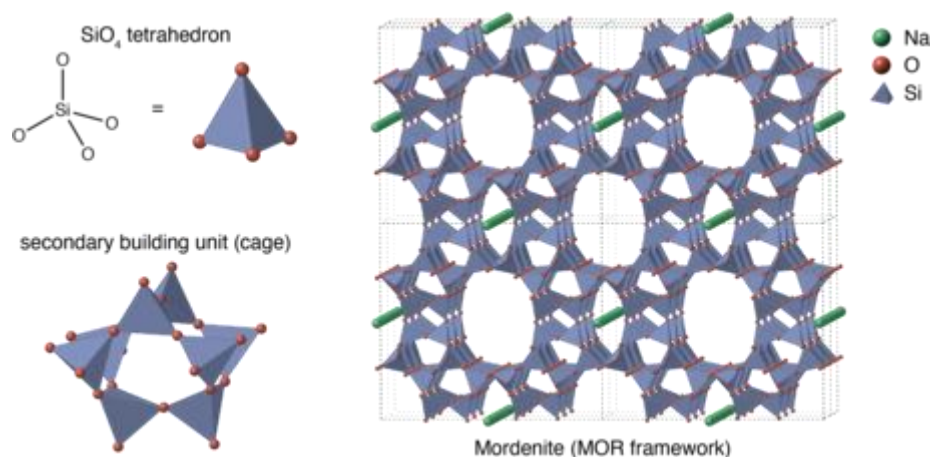


Figura 1.2 – Adaptado de Zeolite – Wikipédia, exemplo da rede porosa formada pelos complexos de SiO na composição de um zeólito, a mordenite.

A porosidade dos zeólitos é o resultado da formação de uma estrutura cristalina baseada na ligação de estruturas silicato ou aluminato, formando cavidades interligadas entre si de uma forma regular.⁷

Daqui surge o conceito de SBU ou Secondary Building Unit, que no caso dos MOFs são complexos moleculares e que contrastam com os restantes polímeros de coordenação por serem polinucleares, o que permite não só a extensão da estrutura de forma a construir uma rede tridimensional, assim como permite-nos prever a estrutura final do composto por apresentarem apenas um tipo de coordenação em volta do ião metálico, o que é um detalhe importante para tentar ajustar a produção de MOFs com as características desejadas.^{4,6,7}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

As SBUs são estruturas rígidas constituídas por múltiplos centros metálicos ligados entre si por ligandos multidentados. Estas estruturas, têm uma elevada estabilidade estrutural e sendo desenhadas de modo que possam posteriormente ser combinadas numa estrutura tridimensional, conferem, através do uso de diferentes ligandos orgânicos, possibilidades teoricamente ilimitadas à construção de MOFs. As SBUs constituem então nodos estruturais polimetálicos, sendo que único requisito teórico à possível utilização de uma dada SBU é a capacidade de manter a sua rigidez em condições de reação, bem como manter inalteradas as suas propriedades eletroquímicas de modo a não perder a direccionalidade da ligação em larga escala, o que conduziria à deformação do cristal formado. De notar ainda a possibilidade de construção de MOFs envolvendo diferentes SBUs, diferentes metais ou meramente usar a SBU como ferramenta de previsão.^{4,5,6}

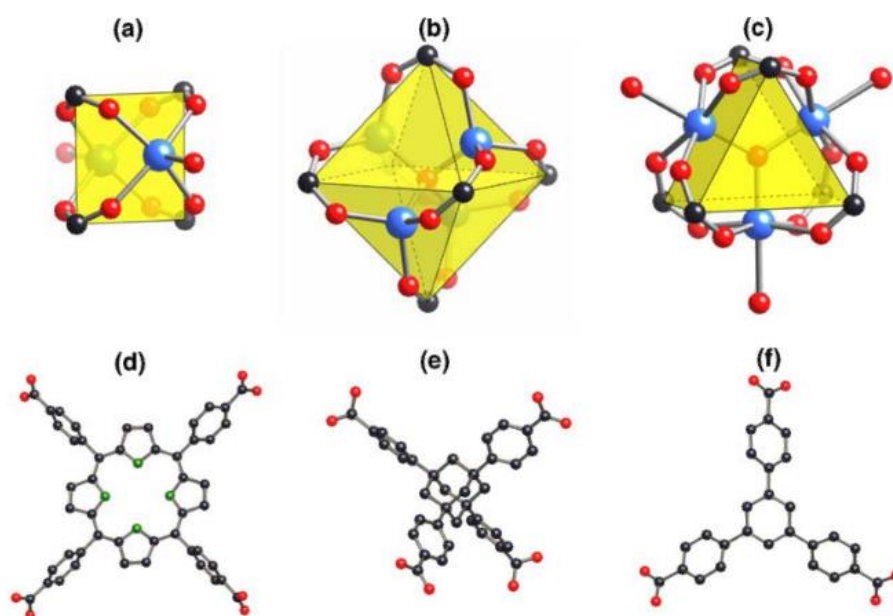


Figura 1.3 – SBUs inorgânicos de ocorrência comum em carboxilatos de natureza metálica (a) roda de pás quadrada, (b) o octaedro acetato de zinco, (c) prisma trigonal, e SBUs orgânicos (d) porfirinas, (e) ácido carboxílico e (f) tri-carboxifenilo-benzeno, adaptado da referência 7.

2. DEFINIÇÃO

Apesar do volume de pesquisa e desenvolvimento de novos MOFs, a terminologia associada a esta classe de compostos não se encontra perfeitamente definida, sendo possível verificar que a sua designação é incoerente dentro da literatura, até mesmo na mais recente.

A correta aplicação de terminologia é importante na expansão do conhecimento científico de modo a promover eficiência na expansão do conhecimento, e na criação de nova literatura, é de salientar, no entanto que o termo “MOF” no sentido vago é de modo geral bem aceite, sendo que permite de forma intuitiva, pelo menos a um nível básico entender o que é um MOF.⁸

2.1. Yaghi

A primeira definição de MOF surge aquando do trabalho pioneiro de Yaghi, que define o termo “metal-organic framework” como “para considerar um sólido como um MOF, este deve apresentar atributos inerentes ao termo, ligações fortes que confirmam robustez, ligandos passíveis de serem modificados por síntese orgânica e uma estrutura bem definida geometricamente, sendo que esta última característica implica que estes sólidos devem ser altamente cristalinos, um critério importante para o estabelecimento de relações entre a estrutura e as suas propriedades”. Esta definição apesar de parecer clara, não é satisfatória com base em dois aspetos: é uma definição circular, dado que para definir um MOF é necessário saber previamente e implicitamente no que consiste um MOF, além de que preconiza que a força da ligação estabelecida entre os diversos constituintes deve ser “robusta” sem nunca atribuir um valor de valência de ligação, ou distância específica o que, de forma irónica, exclui o primeiro composto a ser definido como um MOF, o $\{[\text{CuI}(4,4\text{-bipiridina})1.5](\text{NO}_3)\}_n$.^{8,9}

2.2. IUPAC

Reconhecendo a confusão em volta da terminologia, também a IUPAC tentou redefinir o conceito de MOF:²

“Um metal-organic framework, abreviado para MOF, é uma rede de coordenação com ligandos orgânicos que contêm potenciais vazios.”

Sendo esta uma definição muito mais inclusiva do que a proposta original, a sua natureza abrangente é um problema, sendo que pode ser interpretada de maneira errónea. Por exemplo

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

podendo ser aplicada a redes de coordenação que não são bidimensionais ou tridimensionais. Adicionalmente esta definição não excluiu compostos amorfos, ou seja, compostos sem organização a longa distância.^{2,8}

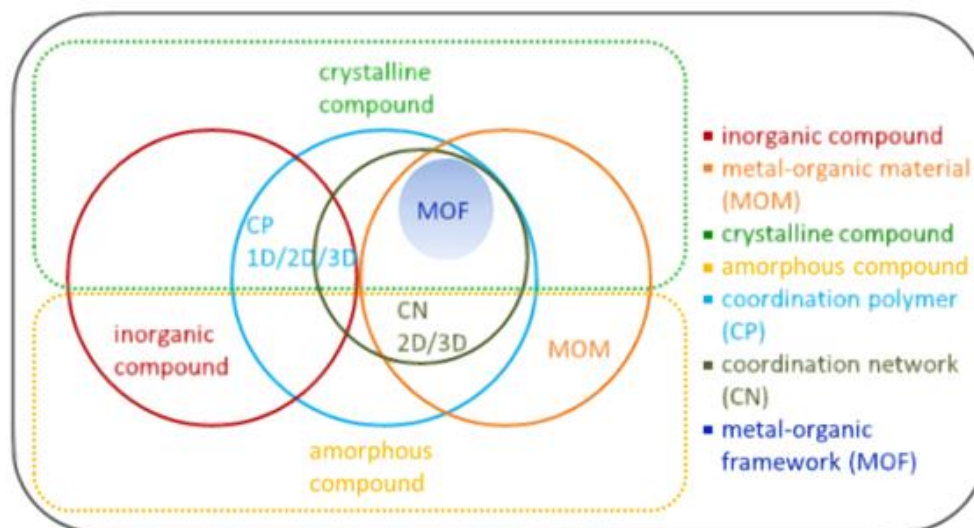


Figura 2.1 – Diagrama de Venn representativo das relações entre as diversas terminologias entre MOFs e CP, adaptado da referência 8.

3. METODOLOGIAS DE SÍNTESE

Apesar dos avanços na química reticular, e das condições “ideais” proporcionadas pela incorporação das SBU na síntese e previsão dos MOFs, a sua construção continua a ser um desafio. A capacidade de idealizar um MOF nem sempre implica que tal seja possível, pois a construção das mesmas de modo a manter as propriedades finais pretendidas, usualmente a porosidade uniforme e a sua estabilidade nem sempre é simples.^{14,15}

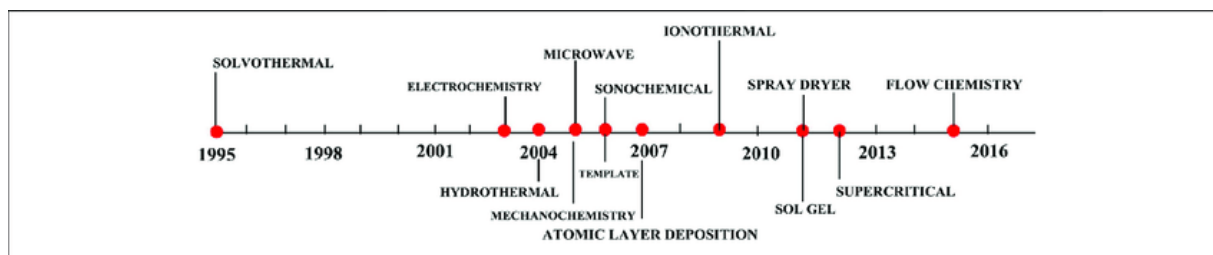


Figura 3.1 – Esquema temporal dos avanços nas metodologias de síntese de MOFs, adaptado da referência 31,

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Atualmente, existem diversos métodos passíveis de sintetizar MOFs, os protocolos variam drasticamente entre si, sendo que dependendo do método, diversos fatores podem afetar a construção dos cristais, o seu volume final, a sua porosidade e conseqüentemente, a sua superfície de área, e a disposição do produto final. Para além disto é importante considerar a estabilidade, na presença e sem a presença de solventes e a capacidade de o método ser introduzido em escala.^{13,14,15,16}

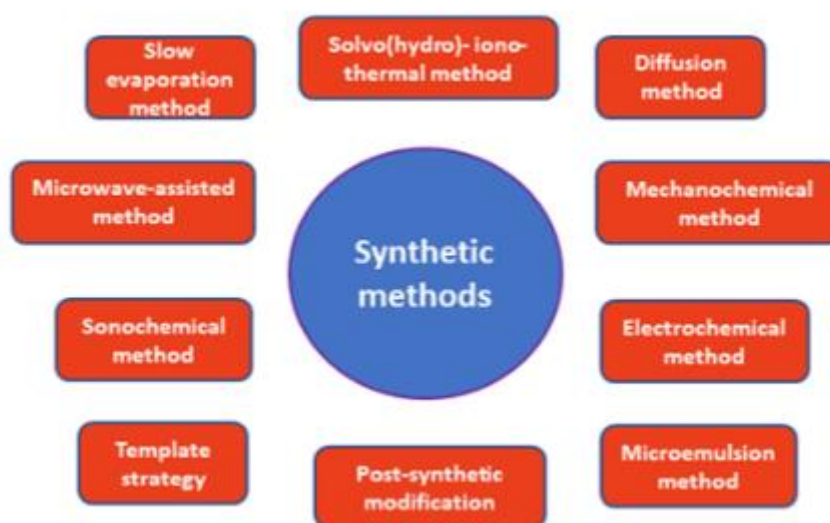


Figura 3.2 – Esquema exemplificativo dos tipos de síntese possíveis, adaptado da referência 16.

3.1. MÉTODO DE EVAPORAÇÃO LENTA

No método de evaporação lenta, os precursores do MOF pretendido (usualmente um sal do metal, e o ligando orgânico) bem como modificadores do pH são adicionados a um ou mais solventes. Usualmente pretende-se que a atmosfera seja inerte, o que requer a evacuação de gases como O_2 através da selagem do equipamento e remoção dos mesmos através da utilização de gás inerte, como é o caso do N_2 , ou em casos mais simples fazendo simplesmente correr N_2 para dentro do meio de reação.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

A evaporação, dependendo do solvente/s utilizado/s pode ser efetuada à temperatura ambiente ou sob aquecimento. À medida que o solvente evapora começa a dar-se a nucleação dos cristais. Este processo é, naturalmente moroso, mas pode ser acelerado por aumento da temperatura, no entanto com maior risco da formação de algum material amorfo.^{13,14}

Embora seja um método relativamente simples, diversos MOFs são passíveis de serem sintetizados por este método. No entanto, a literatura existente revela que tendencialmente a cristalinidade das MOFs obtidas por este método é inferior à de outros métodos convencionais, como a síntese solvo/hidrotérmica.^{13,14,15,16}

Exemplos de MOFs sintetizáveis por este método são o MOF-5, MOF-77, MOF-177 ou o ZIF-8 por Cravillion *et al.* Salienta-se que na maior parte dos casos, a sua síntese é possível por outros métodos.¹⁵

3.2. MÉTODO DE DIFUSÃO

No método de difusão, é estabelecido um gradiente de concentração através da utilização de duas fases, ou, dois solventes que irá conduzir à nucleação dos cristais lentamente, usualmente na interfase dos dois solventes.

Existem vários protocolos possíveis, entre os quais a difusão lenta. Neste protocolo, os reagentes encontram-se separados fisicamente e são lentamente difundidos para o solvente final, a fim de favorecer uma cristalização mais lenta e controlada. Existem ainda métodos de difusão assistidos por barreira física, como o caso de géis.^{13,15,16}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

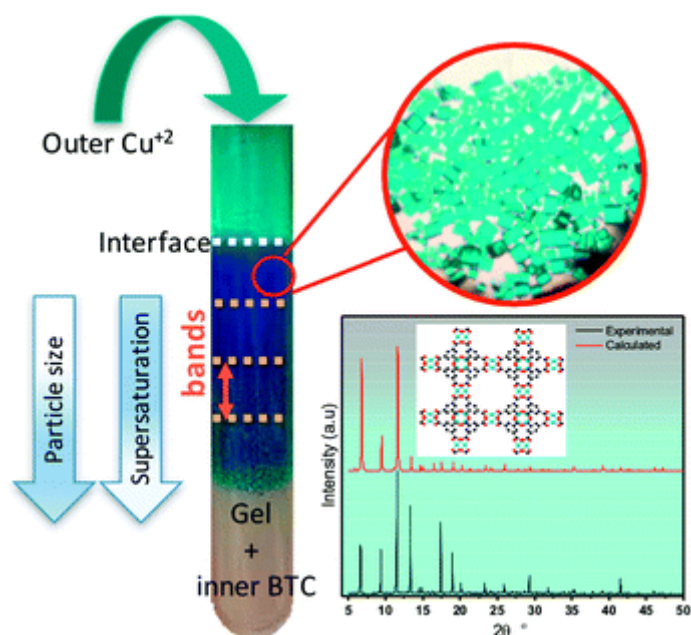


Figura 3.3 – Ilustração o processo de formação de MOF-199 através de gel contendo os linkers, adaptado da referência 18.

Há semelhança do método de evaporação lenta, apesar da simplicidade do método, e da variedade de MOFs possíveis de obter por este método, a sua cristalinidade também é inferior a outros métodos convencionais.^{13,14,15,16}

3.3. MÉTODO SOLVO/HIDRO/IONOTÉRMICO

Um dos métodos mais utilizados para sintetizar MOFs, é o método solvotérmico. Neste protocolo de síntese, são utilizadas temperaturas elevadas, muito acima do ponto de ebulição do solvente escolhido, o que naturalmente requer também pressões elevadas.

Estas condições favorecem tanto a solubilidade dos sais envolvidos nas reações, bem como fornecem energia suficiente ao sistema para permitir estabilizar da melhor forma compostos intermédios, o que tende a favorecer reações regidas pela termodinâmica e não pela sua cinética, ou seja, é favorecida a formação das redes cristalinas características dos MOFs.^{13,15,16,17}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Os solventes mais comuns utilizados são a dimetilformamida (DMF), dietilformamida (DEF), acetonitrilo, metanol, etanol, água ou acetona, ou misturas dos mesmos. Sendo que se o solvente selecionado for a água estamos na presença de síntese hidrotérmica.^{15,16}

Há ainda uma subclasse neste método de síntese, a síntese ionotérmica, na qual são utilizados solventes iônicos, estes são geralmente favoráveis por questões ambientais, sendo que são menos voláteis que os solventes orgânicos tradicionais e podem revelar-se interessantes para a construção de MOFs por apresentarem tanto catiões como aniões capazes de modular a cristalização da estrutura.¹⁶

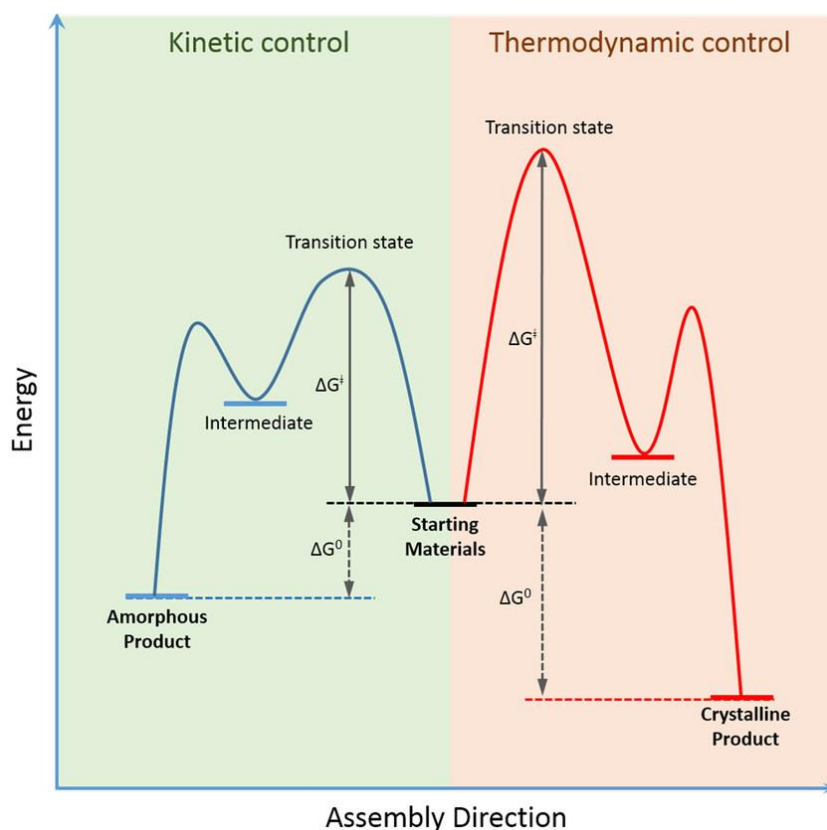


Figura 3.4 –Diagrama de energia exemplificativo da vantagem de fornecer maiores níveis de energia ao sistema de reação, adaptado da referência 19.

Para além dos reagentes essenciais, está também descrita a utilização de moduladores em diversos protocolos. Estes moduladores são ligandos não-estruturais que por alteração das propriedades ácido/base das espécies envolvidas na formação dos cristais ou mais usualmente, pela competição direta com o ligando orgânico escolhido alteram a velocidade da reação. Estes

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

dois conceitos denominam-se modulação por desprotonação e modulação por coordenação, respectivamente.^{20,21}

A modulação por desprotonação, na maior parte dos casos, como seria de esperar, ao criar intermediários mais reativos conduz a uma velocidade de reação superior, o que acaba por não ser desejável para a formação de cristais. Já no caso da modulação por coordenação, a sua adição, tendencialmente desacelera a reação, já que as moléculas do ligando passam a estar sujeitas ao equilíbrio complexo-complexo+modulador. Isto favorece não só o tamanho dos cristais, mas também a formação de estruturas macroscópicas definidas.^{20,21,22}

Entre os moduladores mais utilizados, encontramos sempre variedades de ácidos carboxílicos, alguns ácidos inorgânicos, e mais raramente, tensioativos. Alguns autores preconizam o mundo dos moduladores na síntese de MOFs como um método em si, a construção baseada em modelo/molde.³⁹ Alguns dos MOFs mais estudados, como é exemplo o HKUST-1, com diversas utilizações já propostas e descritas, podem ter a sua cristalinidade afetada pela adição de moduladores.^{20,21,22}

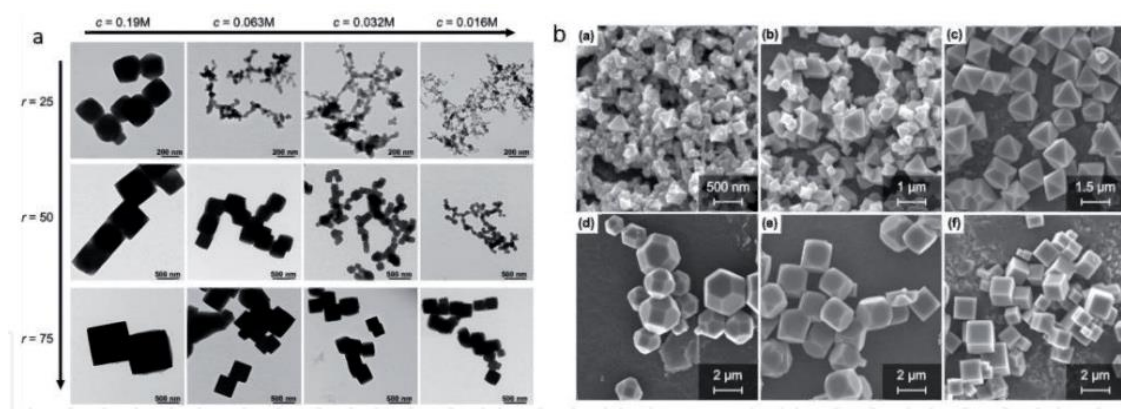


Figura 3.5 –Imagens de microscopia eletrônica de amostras de HKUST-1 sintetizadas em condições diferentes, (a) c é a concentração M de ácido dodecanóico e r o rácio entre ácido dodecanóico e o ligando orgânico, (b) cristais de HKUST-1 sintetizados com a adição de quantidades crescentes de ácido láurico, adaptado da referência 22.

Para o procedimento é necessário a utilização de equipamento especializado devido à pressão atingida. O recipiente utilizado para a reação é um reator autoclave especialmente

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

desenhado para sustentar estas condições de pressão e temperatura elevadas, denota-se que a pressão é gerada de forma autónoma devido ao aquecimento da mistura.^{13,15,16,17}

Alguns protocolos, utilizam temperaturas acima dos 400°C e devido à utilização de reagentes corrosivos, de modo a prevenir contaminação requerem reatores autoclave revestidos de teflon.¹⁶



Figura 3.6 – Adaptado de Techninstro: Hydrothermal Autoclave Reactor, ilustração de um reator típico

3.4. MÉTODO MECANOQUÍMICO

As sínteses mecanoquímicas têm por base a utilização de energia mecânica para conduzir a formação dos materiais pretendidos, tradicionalmente utilizando moinhos de esferas. Este método conduz-se a temperatura ambiente, e tem a vantagem de não necessitar da utilização de qualquer tipo de solvente em alguns casos, minimizando riscos inerentes a utilização dos mesmos e naturalmente reduzindo custos. Para além disto, também possuem tempos de síntese muito menores do que a maioria dos métodos tradicionais, com tempos de reação na ordem dos minutos.^{16,23,24}

Tradicionalmente seria esquecido em favor da utilização de métodos de síntese mais comuns, mas recentemente têm crescido a sua utilização devido a questões económicas e ambientais.^{23,25}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

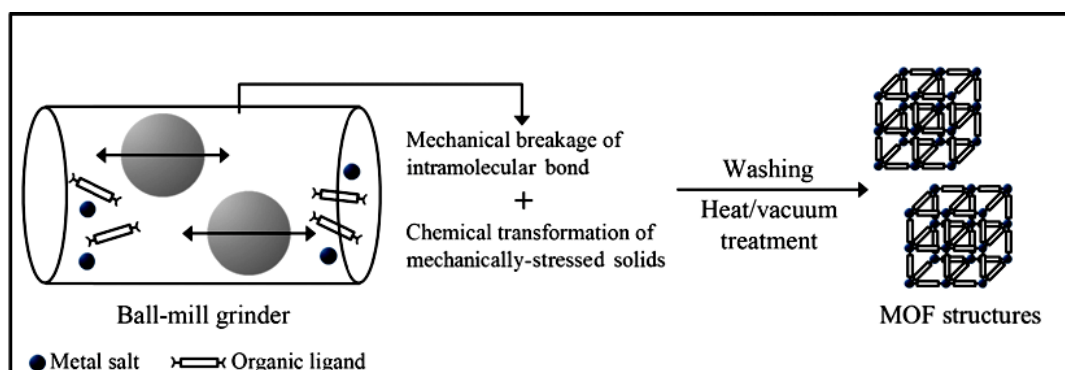


Figura 3.7 – Esquema exemplificativo do funcionamento de um protocolo de síntese mecânica por fricção com esferas, adaptado da referência 26.

Na síntese de MOFs, a utilização convencional do método, sem solvente, apesar de ser capaz de produzir compostos de coordenação, enfrenta algumas dificuldades na preparação de MOFs, especialmente se considerarmos a estrutura tridimensional. Este comportamento é devido a que por vezes o solvente pode estabelecer interações com os reagentes de modo a influenciar a construção da rede. Este obstáculo é ultrapassado utilizando subtipos de síntese mecanoquímica, a LAG (Liquid Assisted Grinding) ou ILAG (Ion & Liquid Assisted Grinding), métodos que adicionam quantidades mínimas de solvente, proporcionando a baixa escala ambientes semelhantes à síntese tradicional e que permitem a utilização de óxidos do metal pretendido, tradicionalmente menos solúveis do que sais do mesmo metal.^{23,24,25}

No entanto, muitos casos acabam por requerer passos finais que envolvem a imersão em solventes para purificar o produto, revertendo assim uma das grandes vantagens na utilização destes métodos.^{23,24,25}

3.5.MÉTODO SONOQUÍMICO

No campo da síntese sonoquímica, são utilizados ciclos de ondas mecânicas de frequências entre os 20 kHz e os 10 MHz. Ao contrário do que se possa pensar, no método sonoquímico, devido ao comprimento de onda ser muito superior ao comprimento das ligações, estas não captam qualquer energia por excitação direta. O que acontece é que como qualquer onda mecânica, há a formação de zonas de alta pressão/compressão e baixa pressão/rarefação, e nestas últimas, ao ser ultrapassada a pressão de vapor do solvente, há a formação de cavitações, mais concretamente bolhas que crescem momentaneamente apenas para implodir assim que atingem o volume crítico.^{16,26,27,28}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Este processo de cavitação origina microrregiões de elevada energia e pressão com arrefecimento igualmente rápido, à escala de 10^{10} K S^{-1} capazes de induzir temperaturas até 5000 K dentro do meio de reação.²⁷ Estas condições proporcionam microssistemas, tanto dentro das bolhas, como na sua interface e meio circundante aquando da rutura que fornecem energia necessário à quebra, rearranjo e formação de ligações necessárias para a síntese química.^{27,28,29}

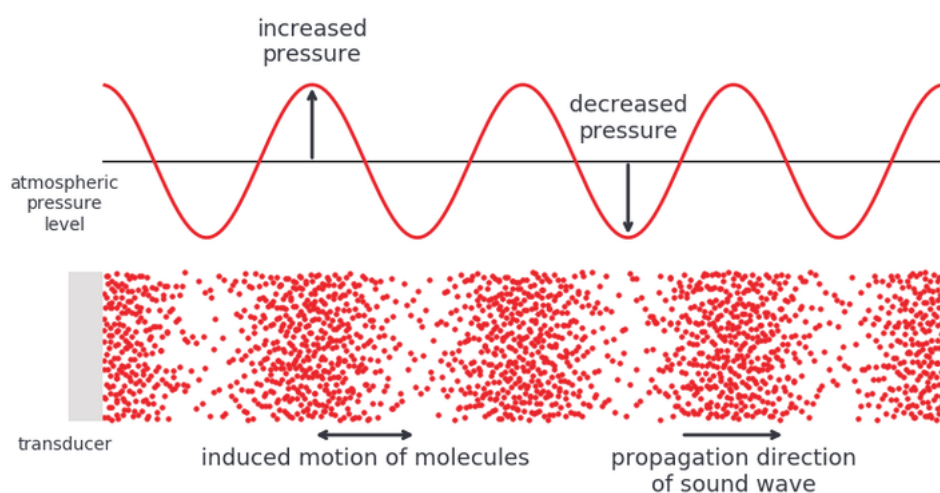


Figura 3.8 – Propagação de ondas mecânicas e as regiões de compressão e rarefação tipicamente criadas, adaptado da referência 30.

As vantagens óbvias da utilização deste método são a rapidez da reação, a eficiência energética e também a possibilidade de excluir solventes orgânicos, que tendem a ser menos úteis para este tipo de síntese, devido à sua elevada pressão de vapor, isto é, os seus processos de cavitação formam microrregiões de condições menos extremas em termos de pressão e temperatura.^{16,27,28,29}

No entanto, o processo apesar de simples, requer muita otimização no que toca a tempo, intensidade e frequência das ondas de som utilizadas, volume e forma do meio de reação bem como os usuais parâmetros químicos. Há imensos fatores que podem influenciar a reação, sendo que estamos a lidar com características do domínio físico bem como químico.^{16,27,28,29}

É também importante salientar que o método sonoquímico é capaz de produzir partículas nanométricas, importantes na produção de MOFs nanométricas.²⁸

3.6. MÉTODO ELECTROQUIMICO

A eletroquímica aplicada à síntese química, especialmente no caso dos MOFs não é recente. A primeira patente registada surgiu em 2005 pela BASF, uma empresa produtora de produtos químicos. O processo seria relativamente simples: uma placa de cobre, agindo como eléctrodo seria submersa numa solução contendo os ligandos orgânicos de ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico e eletrólitos. Assim, os iões metálicos são libertados na solução pelo eléctrodo, e há a formação de MOFs na solução, tipicamente em pó cristalino ou em camadas finas.^{16,17,32,33}

Imediatamente se torna perceptível uma das vantagens da síntese eletroquímica: não é necessário a utilização de sais metálicos ou outros tipos de compostos, podendo obter-se os nodos metálico na sua forma direta. Outra vantagem que pode não ser tão aparente é a capacidade de se poder facilmente controlar o estado de oxidação do metal através da aplicação de diferentes voltagens. Para além disto, evita-se o preenchimento dos poros dos MOFs com outras espécies moleculares, razão pela qual muitos dos outros métodos de síntese requerem passos de ativação ou purificação, de modo a expulsar estas espécies químicas contidas nos poros. No entanto, o ânodo ser a fonte de metais dificulta a produção em escala deste protocolo, sendo que é destruído no processo.^{32,33}

Atualmente, já existem diversos protocolos de síntese eletroquímica, e assim, o método tradicional passa a chamar-se de dissolução anódica. O segundo tipo de protocolo, denomina-se de deposição catódica ou desprotonação redutiva. Neste caso, de modo a evitar o problema de desgaste de um dos eléctrodos é reintroduzido o metal na forma de sal no meio de reação, bem como o resto dos reagentes. Assim, o ligando orgânico é desprotonado em solução pela formação de aniões provenientes do eletrólito em solução. Em 2011 Dinca *et al.* constataram a necessidade de se adicionar uma probase (compostos que quando expostos a corrente elétrica são convertidos na sua forma básica) no protocolo devido à possibilidade do ião metálico ser reduzido sem ligando, interferindo assim com a formação do MOF e baixando o rendimento. Comparativamente à dissolução anódica, permite uma maior variedade de eléctrodos e substratos, mas, no entanto, devido aos potenciais negativos em solução, não permite a formação de MOFs com nodos metálicos com maior potencial de ser reduzidos, como exemplo, o cobre.^{32,33}

Há ainda protocolos que utilizam eletroquímica de forma indireta como protocolos de deposição por eletroforese que fazem os MOFs sintetizados previamente depositar-se em

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

camada no cátodo, moldando assim o produto final e protocolos de deslocamento galvânico na qual a solução é exposta a um substrato de um metal com um potencial de redução maior.^{32,33}

São exemplos de MOFs sintetizadas por este método os HKUST-1, ZIF-8, MIL-100(Al), MIL-53(Al), and NH₂-(Al).^{14,15,16,32,33}

3.7. MÉTODO ASSISTIDO POR MICRO-ONDAS

No método assistido por micro-ondas, a energia é fornecida através do aquecimento dielétrico que alguns materiais, no caso solventes, sofrem quando expostos a um campo elétrico que causa a reorganização das moléculas no sentido do campo elétrico. Se esta influência for variável, o movimento das moléculas irá dispersar energia na forma de calor, proporcionando-se assim a energia necessária à reação.^{34,36,37}

A seleção de equipamento e condições de reação são cruciais neste método, sendo que inicialmente, as comparações entre protocolos de síntese eram intensamente dificultadas pela variação dramática de protocolo para protocolo devido a adaptação de aparelhos domésticos para utilização laboratorial. Com o tempo, no entanto, foram desenvolvidos e introduzidos fornos micro-ondas de grau laboratorial o que permite comparações mais diretas.^{34,36,37}

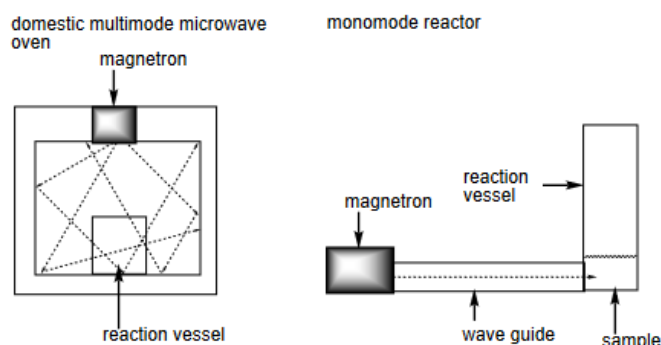


Figura 3.9 – Exemplo esquemático das diferenças entre a utilização de um aparelho doméstico contra fornos laboratoriais, adaptado da referência 35.

No campo dos MOFs, os principais fatores a definir no protocolo tendem a ser sempre a o tempo de irradiação do sistema e a temperatura a que decorre a reação, sendo que por norma os MOFs produzidos por este método tendem a ser cristais mais pequenos do que os por métodos convencionais, bem como a sua síntese se realiza de forma mais rápida, sendo que alguns autores como Choi *et al.* relatam que a irradiação por períodos mais prolongados do que 30 minutos levam à degradação da sua superfície.^{34,36}

3.8. MÉTODO DE MICROEMULSÃO

Uma microemulsão, é definida como uma dispersão termodinamicamente estável e isotrópica, ou seja, de partículas de tamanho uniforme e na escala dos nanômetros entre dois líquidos imiscíveis conseguida pela adição de tensoativos.^{38,41,42}

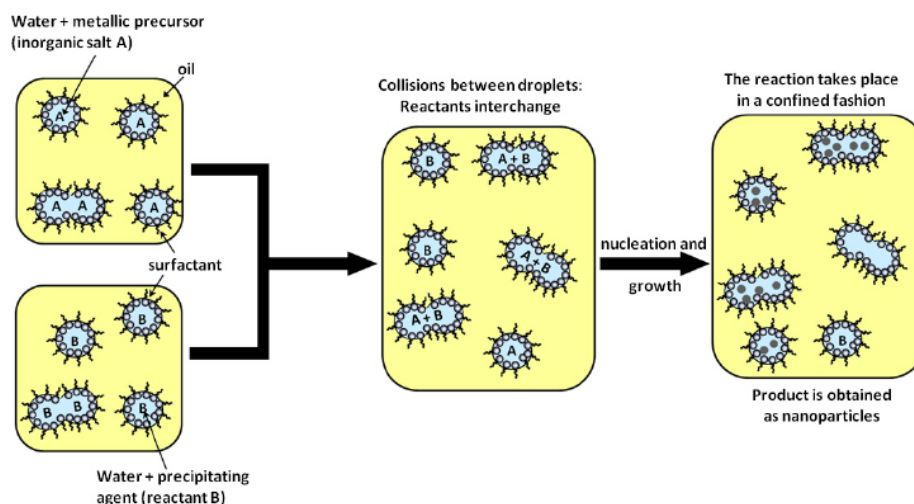


Figura 3.10 – Esquema ilustrando o funcionamento básico do método de microemulsão para a síntese de MOFs, adaptado da referência 43.

De uma forma expectável, este método é útil na produção de nanoMOFs, visto que os domínios de dimensões reduzidas servem como forma de novo fator limitante à construção dos MOFs como se de reatores à escala nanométrica se tratassem. O método pode ser combinado com outras estratégias, mais concretamente com o método convencional solvotérmico, e mais recentemente com protocolos ionotérmicos, tendo demonstrado sucesso na produção de MOFs.^{16,41,42}

De entre estes protocolos, destaca-se o trabalho de De Voss *et al.* com um protocolo único, envolvendo a injeção de água numa junção-T onde corre o solvente orgânico e o ligando, o qual leva à formação de gotículas de água, cujo resultado é a produção de MOFs ocas, com a porosidade inerente expectável.⁴⁰

3.9. ESTRATÉGIAS DE MODIFICAÇÃO PÓS-SÍNTESE

Grande parte do interesse e estudo na área dos MOFs assenta nas suas propriedades porosas e na capacidade de adsorver e armazenar gases, no entanto, o seu uso na área bem como noutros campos como a biomedicina depende fortemente de um equilíbrio entre as suas propriedades químicas e a sua rede cristalina.^{43,45,49}

O desenho de um MOF particular, mais concretamente o desenho de um protocolo de síntese de novo é particularmente difícil, porque não só é necessário controlar a formação da rede base em si, bem como controlar as condições para incorporar ligandos funcionais que podem ou não influenciar a formação da rede em si ou que podem ser sensíveis às condições de reação necessárias a grande parte dos métodos de síntese.^{44,46,47,50}

Assim, nasceu uma nova estratégia, baseada na ideia de ser modificado o MOF após a sua síntese, alterando componentes que podem ir desde o acoplamento de ligandos secundários aos linkers, a substituição total ou parcial de linkers por outro ligando funcional, a substituição total ou parcial de nodos metálicos para obter propriedades diferentes, a remoção de iões e solventes coordenados no interior da estrutura, ou até a modificação de grupos funcionais previamente protegidos dentro dos linkers.^{49,50}

Estas estratégias tendem a ser organizadas como dois grupos distintos, que dependem do tipo de ligação modificada/envolvida no seu processo, sendo que podem então ser agrupadas em modificações pós-síntese covalentes e modificações pós-síntese coordenadas.^{43,44,46,47,49,50}

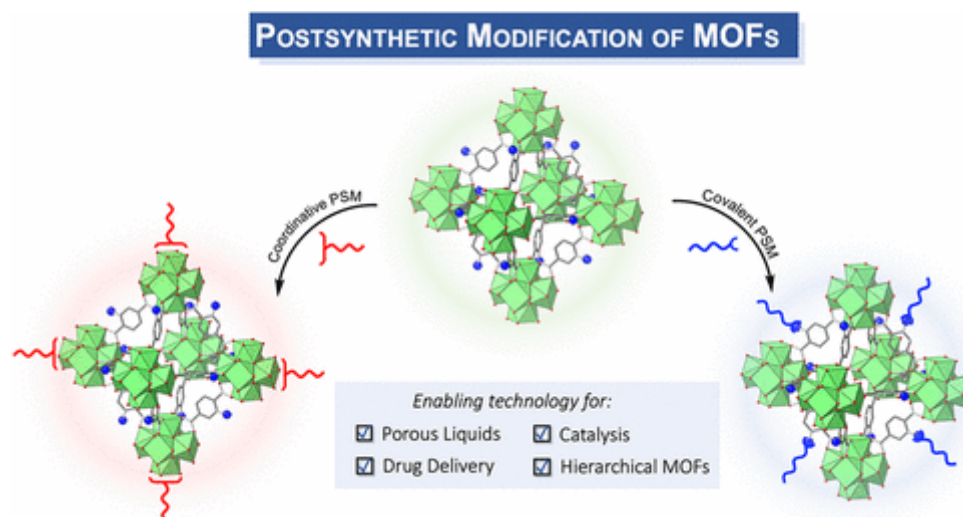


Fig 3.11 – Esquema representativo dos dois tipos de modificações pós-síntese principais, adaptado da referência 49.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Uma particularidade destas modificações, é que naturalmente não são exclusivas, nada impede a consideração de um terceiro grupo como sendo modificações pós-sintéticas covalentes e coordenadas.^{43,44,46,47,49,50}

4. CARACTERIZAÇÃO

Um componente importante para a utilização e estudo dos MOFs é a sua caracterização, ou seja, a descrição das suas propriedades de forma analítica sendo que no caso, os fatores mais importantes a avaliar são a cristalinidade, ou seja, a sua capacidade de manter uma dada ordem à escala, a sua pureza de fase que se entende pelo número de organizações presentes do mesmo composto, dado que o mesmo composto pode estar disposto de várias maneiras. A estrutura cristalina é normalmente confirmada por difração de raios-X, método de pós, sendo a sua porosidade avaliada através de isotérmicas de adsorção/desorção de nitrogénio que também são utilizadas para calcular a superfície de área superficial.^{13,14,15}

4.1. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

O método padrão para avaliar a cristalinidade é a difração de raios-X, no caso, realizada em amostras de pó do MOF, descoberta em 1912 por Max von Laue, que constatou que estruturas cristalinas, quando incididas por radiação no comprimento dos raios-X é capaz de as difratar nas três dimensões.^{51,52,53}

Assim, ao incidirmos um feixe de raios-X monocromático, na amostra, e registados os valores de intensidade obtida a vários ângulos de incidência (em teoria, devido à disposição aleatória dos cristais do composto devemos obter todos os ângulos de difração possíveis), estes podem ser convertidos para valores de *d-spacing* (espaçamento interplanar) que é característico de cada material. Estes valores são então comparados com valores de referência para que possa ser avaliada a “perfeição” da estrutura do cristal.^{51,52,53} De notar que em casos muito simples é possível resolver a estrutura cristalina por este método.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

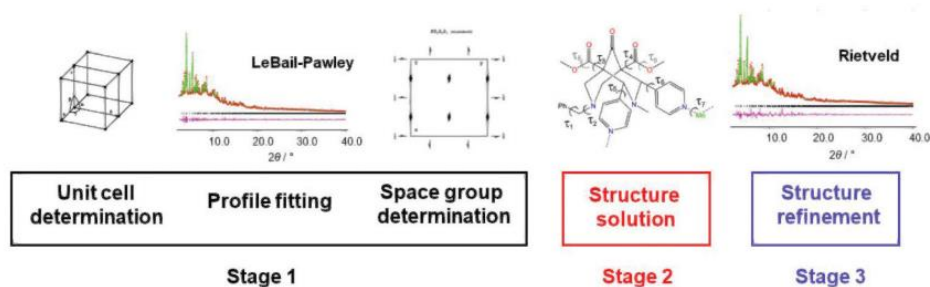


Figura 4.1 – Representação dos 3 passos gerais na elucidação da estrutura cristalina a partir de difração por raios-X, adaptado da referência 53.

Em teoria, a análise de raios-X de um cristal único seria o método mais eficaz de todos, dando-nos um padrão de difração sem nenhuma interferência causada pela acumulação de várias difrações como é o caso de pós, no entanto a amostra idealmente seria uma única unidade de cerca de 50 a 250 microns, e isto, naturalmente excluiu muitos compostos devido à dificuldade em obter amostras singulares de tal precisão.^{52,53}

Apesar destas limitações, a difração por raios-X continua a ser a principal opção na construção e dedução da estrutura de cristais.^{51,52,53}

4.2. ISOTÉRMICA DE ADSORÇÃO/DESORÇÃO DE N₂

Outra ferramenta importante na caracterização de cristais é a construção de isotérmicas de adsorção/dessorção de nitrogénio, que podem ser analisadas a partir de diversas fórmulas, mas cujo intuito é sempre o mesmo: relacionar a quantidade de gás ou líquido adsorvido com uma propriedade do adsorvente, no caso, uma amostra cristalina. É tipicamente utilizado o nitrogénio, especificamente a 77 K como adsorvido para traçar os isotermicas.^{54,55}

4.3. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA/ESPECTROMETRIA DE MASSA

A análise termogravimétrica é a técnica principal para determinar não só a estabilidade térmica, medindo essencialmente a massa da amostra em função de um aumento de temperatura. Esta análise em casos raros pode ser acoplada a um espectrómetro de massa, ou ser realizada de forma independente de forma analisar a estabilidade do MOF ainda associado ao solvente ou outras espécies químicas adsorvidas, bem como como é que estas afetam a estabilidade do composto como um todo.^{14,56}

4.4. TESTE DE ESTABILIDADE AQUOSA

A sugestão do uso de MOFs como catalisadores ou transportadores químicos implica necessariamente a sua presença em conjunto com solventes, muita das vezes água, e, portanto, é importante determinar a estabilidade aquosa a diversos valores de pH. Esta análise é relativamente simples sendo que consiste na simples dissolução do MOF em soluções de água, e/ou soluções com diversos pH ajustados durante períodos e temperatura variáveis. Após a sua recuperação por filtração, a amostra deve ser de novo submetida a uma análise de difração por raios-X de modo a confirmar a cristalinidade do MOF. É importante pensar as soluções utilizadas de modo a garantir que a perda de MOF seja de facto por hidrólise e não por outros fenómenos químicos como extração do ião metálico por parte de eletrólitos presentes em solução.^{14,15}

4.5. MICROSCOPIA ELETRONICA DE VARIMENTO

A microscopia eletrónica baseia-se no bombardeamento de uma amostra com um feixe de eletrões que ao colidir com a amostra produzem uma série de efeitos, principalmente eletrões secundários, cuja baixa energia indica serem refletidos da superfície da amostra, e eletrões retrospalhados provenientes do feixe e interações elásticas originadas em regiões mais profundas da amostra que são medidos, permitindo obter uma imagem topográfica. No caso dos MOFs são a principal forma de determinar o tamanho dos cristais sintetizados, sendo que muitas das amostras são demasiado pequenas para serem visualizadas ao microscópio ótico.

A visualização de qualquer material não condutor, como os cristais, por microscopia eletrónica requer o cobrimento da sua estrutura por com materiais condutores como ouro dado que por natureza os MOFs tendem a ser isoladores.^{13,14,16}

5. NOMENCLATURA

De forma paralela à sua definição, o agrupamento de MOFs em categorias específicas, seja tendo em conta as suas propriedades, constituintes, ou aplicações ainda não está bem estabelecida. No entanto, tem sido feita uma apropriação de um sistema utilizado inicialmente no estudo das redes formadas por zeólitos numa tentativa de acoplar uma dada rede a um símbolo. M. O’Keeffe *et al.* desenvolveram um sistema de símbolos que classifica as diversas topologias possíveis através de um símbolo de três letras que se pode seguir de um sufixo em casos particulares.^{57,58}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

No entanto, a maneira mais comum de designar grupos de MOFs continua a ser desordenada, com razões diversas para um dado grupo. A nomenclatura original em si é confusa. Pressupõe-se que a ideia original seguisse uma ordem cronológica aproximada, mas rapidamente deu lugar a uma nomenclatura na qual o número acoplado à sigla se refere à fórmula química, dando preferência ao ligando, uma vez que alguns MOFs utilizam o prefixo do metal para indicar o uso do mesmo ligando na construção de MOFs baseadas em nodos metálicos diferentes, como por exemplo, o MOF-74, com fórmula química Zn_2DOT cujo metal pode ser substituído originando MOFs do tipo Fe-MOF-74 ou Cu-MOF-74.^{57,59}

Alternativamente, existem também três subgrupos de MOFs, agrupadas pelas suas características estruturais, como é exemplo do grupo dos MOFs Isoreticulares, assim designado por Yaghi O. e Rowsell J. Trata-se de um grupo de MOFs que partilham a fórmula química $Zn_4O(L)$ onde L é qualquer dicarboxilato rígido e todos possuem topologia cúbica. Esta nomenclatura rapidamente caiu em desuso para outros grupos dado que qualquer outro composto isoreticular de outra dada topologia também se designariam de isoreticulares.^{9,57,59}

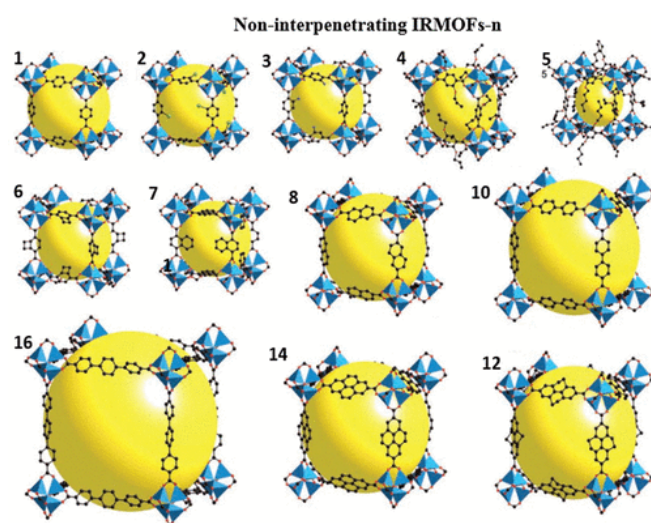


Figura 4.2 – Representação de parte da família das IRMOFs, primeiramente sintetizadas por O. Yaghi, adaptado da referência 9.

Existem ainda grupos como os ZIFs, Zeolitic Imidazole Frameworks, que são redes inspiradas na estrutura dos zeólitos, tipicamente utilizando metais de coordenação tetrahédrica interligados com imidazóis, ou os Zirconium-Based MOFs, um grupo baseado na construção de MOFs muito estáveis devido à utilização de Zircônio na sua forma mais oxidada, estabelecendo relações intensas de coordenação.^{57,59}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Há ainda um outro tipo de nomenclatura, na qual os nomes atribuídos são baseados na instituição ou grupo de investigação que os relata, como são o caso de MOFs como o HKUST-1, assim chamado pela sua síntese na Universidade de Ciências e Tecnologia de Hong Kong, os MIL, sintetizados no Materials Institute Lavoisier.^{57,59}

6. APLICABILIDADE TERAPÊUTICA

A procura por novas terapêuticas e estratégias continua a ser um dos grandes motores do desenvolvimento da humanidade. Há inúmeros desafios a serem ultrapassados neste campo imenso e complexo, no entanto, com a introdução de MOFs e o aperfeiçoamento na produção de nanoMOFs consistentes passamos também a ter um vasto sistema de química reticular capaz de ser aperfeiçoada, otimizada e mais importante, funcionalizada para um qualquer dado desafio.^{60,61,62}

No que toca à sua utilização na saúde, as possibilidades são vastas sendo que existem vários tipos de aplicações e estratégias na sua utilização.

Quadro 6.1 – Quadro sumário das principais aplicações e estratégias terapêuticas relacionadas com MOFs

APLICAÇÃO	SUB-TIPO DE APLICAÇÃO	DESCRIÇÃO
SISTEMAS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS	Encapsulação	Preenchimento da estrutura porosa dos MOFs com o fármaco
	Conjugação	Acoplagem de fármacos aos ligandos
	Incorporação	Incorporação direta de fármacos na estrutura como ligandos
IMAGIOLOGIA	Resonância Magnética	Fornecer ao meio espécies paramagnéticas capazes de interagir com prótons

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

	Tomografia Raios-X	Adaptação das características de modo a otimizar o bloqueio de raios-x
	Imagiologia Ótica	Acoplagem de espécies fluorescentes/fosforescentes
	Tomografia PET	Construção com base em, ou incorporação de isótopos capazes de produzir positrões
PARAMETRIZADORES BIOLÓGICOS	Parametrização de Ácidos Nucleicos	Conjunto de estratégias diversas fazendo uso da versatilidade dos MOFs e da sua excelente área de superfície com intuito de parametrizar biomoléculas
	Parametrização de Biomarcadores	
	Parametrização de pH	
	Parametrização de Temperatura Intracelular	
BIOCATÁLISE	Biomiméticos	Mimicar intrinsecamente ou incorporar na estrutura compostos que mimetizam o funcionamento enzimas
BIOMATERIAL	Regeneração Tecidual e Proteção	Aumentar a longevidade de implantes ou funcionalizar

6.1. TOXICIDADE

É impossível avançar em qualquer campo da medicina sem considerar a toxicidade inerente de qualquer composto que se pretenda utilizar. No caso dos MOFs, a sua toxicidade pode dever-se a inúmeros fatores, desde ao tipo de ligandos utilizados, a restos de solvente ainda incorporados na estrutura, à perda de iões metálicos difíceis de remover do organismo, ao próprio tamanho da partícula, e a grupos específicos expostos nos ligandos que irão ter impacto na biodistribuição, a sua capacidade de deposição celular, e a sua taxa de filtração e/ou metabolização.^{60,63,65}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Tradicionalmente, à partida, certos MOFs ficam imediatamente excluídos da vasta maioria de possíveis estratégias. Metais como cádmio, crómio e chumbo estão fora de questão devido aos riscos inerentes e à sua toxicidade base. No entanto, continua a haver uma vasta panóplia de metais passíveis de serem utilizados *in vivo*. Metais como ferro, o zinco e o cobre embora não isentos de toxicidade, são muito mais fáceis de lidar por parte do organismo do que as outras opções.^{61,62,64}

O perigo na utilização não termina nos metais, também os ligandos a estes associados podem conter potenciais grupos que causem toxicidade, ou que possuam metabolitos tóxicos por ação direta ou por simples deposição tecidual. Até mesmo purificações incompletas de MOFs, ou seja, a remoção incompleta de solventes, mais preocupantemente, os orgânicos, podem expor o organismo aos mesmos, no entanto, salienta-se que qualquer medicamento nunca é isento de risco, e sujeita-se sim a um binómio risco benefício.^{60,61,62}

6.2. MOFS COMO SISTEMAS TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS

Desde cedo os MOFs atraíram os olhos da comunidade científica para o transporte de fármacos devido às suas características de armazenamento de substâncias nos seus poros, mas mais do que esta capacidade, e por vezes negligenciado, é a possibilidade de controlar o tamanho dos poros, desde o tamanho, à forma, à rede em si e de ajustar estes fatores a um dado fármaco.^{60,61}

Na área de sistemas transportadores de fármacos, já há algumas tecnologias desenvolvidas para tentar dar respostas face às necessidades da área, desde a utilização de compostos inorgânicos como nanopartículas metálicas, ou estruturas de sílica mesoporosas, a compostos orgânicos como lipossomas, no entanto, nenhuma das alternativas aparenta apresentar possibilidades futuras ao nível dos MOFs e o seu vasto portfólio de nodos, ligandos e modificações possíveis.^{60,61}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

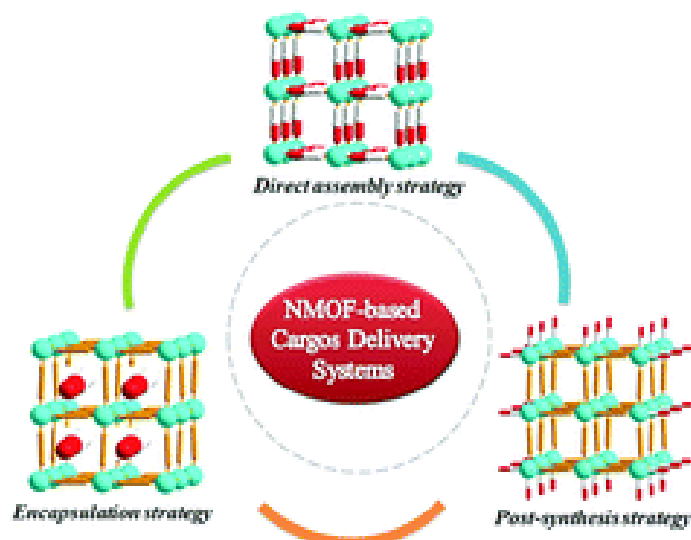


Figura 6.1 – Representação das três técnicas mais comuns na incorporação de substâncias ativas nos MOFs, adaptado da referência 75.

A utilização mais comum nesta estratégia prende-se com a incorporação de fármacos na estrutura porosa do MOF, há uma preferência tendencial pela terapia citotóxica nesta estratégia devida à vantagem clara de que, se a libertação for direcionada, a preocupação com a toxicidade encontra-se reduzida, devido a esta libertação ser tendencial às microbiomas formadas por células cancerígenas.

Há, no entanto, um volume adequado de investigações à capacidade de transporte por MOFs de outros tipos de fármacos das mais variadas classes, desde anti-inflamatórios⁶⁶, anti-hipertensores⁶⁷, antibióticos⁶⁸.

De particular interesse pelo enorme volume de investigações, o grupo dos MIL, inicialmente à base de crómio, mas que eventualmente deram aso aos seus sucessores de metais biodisponíveis como o MIL-53 e o MIL-101⁶⁹, à base de ferro e o grupo dos ZIF por ser tipicamente composto por metais biodisponíveis como ferro, cobre e zinco.^{60,61,70}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

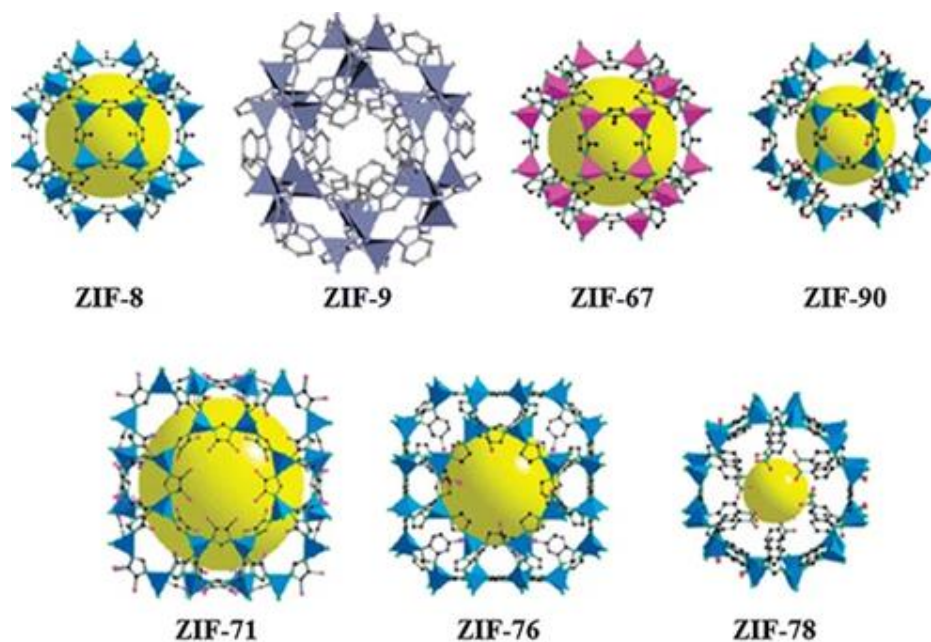


Figura 6.2 – Representação da família dos ZIFs, no caso à base de zinco, adaptado da referência 91.

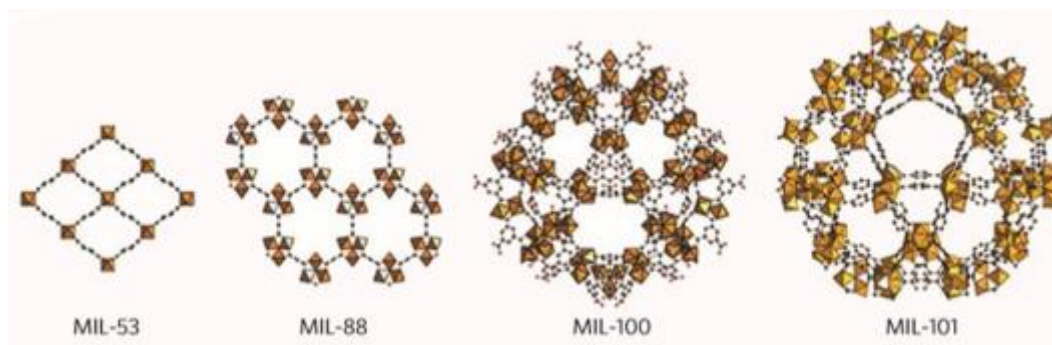


Figura 6.3 – Representação do grupo dos MILs, no caso à base de ferro, adaptado da referência 92.

No entanto, as potencialidades dos MOFs como sistemas transportadores de fármacos não acabam nos seus poros, sendo que também é possível acoplar fármacos aos ligandos, salientando-se o detalhe de que esta acoplagem não implica a desfuncionalização do MOF como um transportador baseado nos seus poros, pelo contrário, ficando abertas as portas a estratégias duplas como exemplificada por He C. e Lu K. num protocolo de síntese de um MOF baseado no UiO-68 que encapsula um prófarmaco da cisplatina utilizado em terapia cancerígena e que na sua superfície traz RNAs de interferência acoplados aos seus ligandos, resultando numa ação de terapia combinada.⁷¹

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

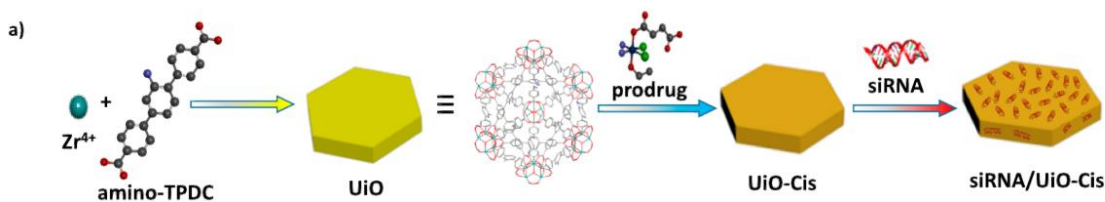


Figura 6.4 – Esquema da preparação da Zr-UiO-68 com prófarmaco de cisplatina adsorvido e siRNAs acoplados de He C. e Lu K., adaptado da referência 71.

O UiO-68 em questão, mostrou ser capaz de inibir a expressão de proteínas relacionadas com a resistência de três proteínas relevantes para a resistência à cisplatina no cancro do ovário, bem como sensibilizar as células expostas à cisplatina.⁷¹

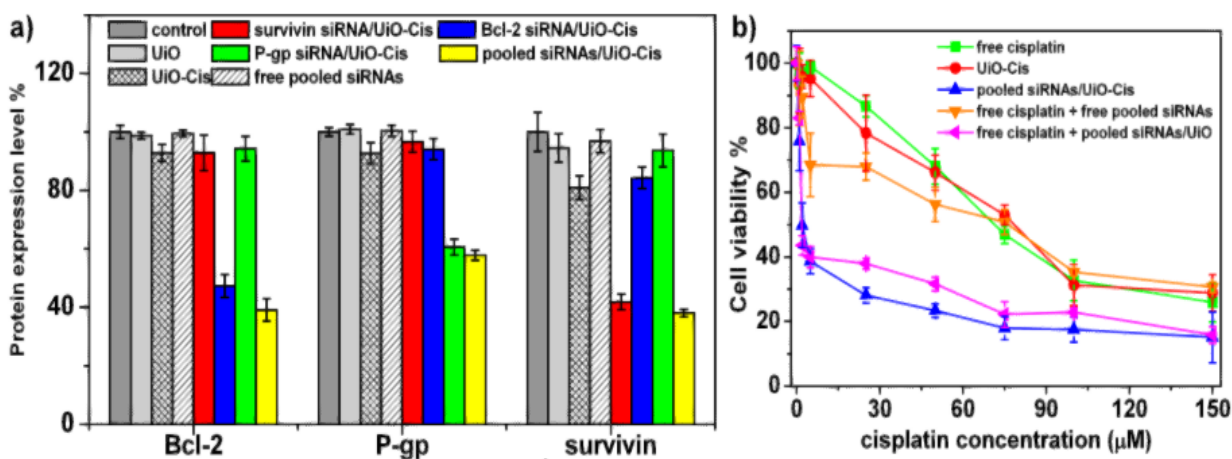


Figura 6.5 – a) % de concentração proteica registada em culturas de células SKOV-3 com doses de 30 nM, b) % de células viáveis após incubação durante 72h com diversas concentrações, adaptado da referência 71.

Um outro caminho utilizando os MOFs como transportadores é a “simples” ideia da construção do MOF com intuito deste ser o próprio fármaco, naturalmente mais limitado do que as outras estratégias. Existem, no entanto, protocolos que comprovam esta realidade, como o trabalho desenvolvido por Lin W. no qual foi construído um MOF com base em nodos metálicos de háfnio com ligandos de porfirina, que são capazes de produzir espécies reativas de oxigénio para terapêutica fotodinâmica direcionada contra cancro multirresistente de cabeça e pescoço.⁷²

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

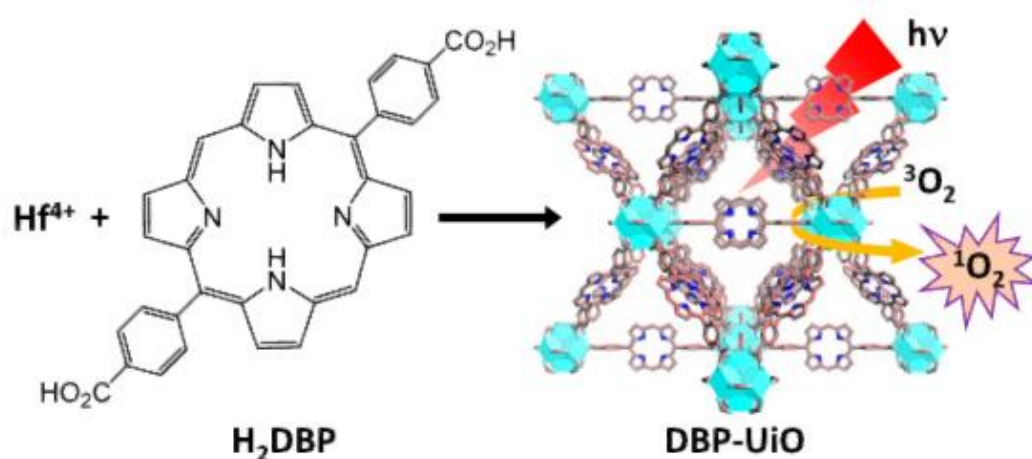


Figura 6.6 – Esquema representativo da síntese, e funcionamento do DBP-UiO de Lin W., adaptado da referência 72.

Este UiO, demonstrou resultados promissores em ensaio *in vivo* realizado com murganhos transplantados com tumores. O ensaio foi realizado com quatro murganhos de controlo tratados com solução salina, quatro murganhos tratados com os ligandos (3.5 mg/Kg) e quatro murganhos tratados com o MOF (3.5 mg/Kg), para mais tarde serem irradiados no tumor de modo a libertar espécies de oxigénio reativo. Nos murganhos tratados com o MOF, a remissão tumoral foi total em dois dos murganhos, e quase completa ao fim de 8 dias nos restantes dois.

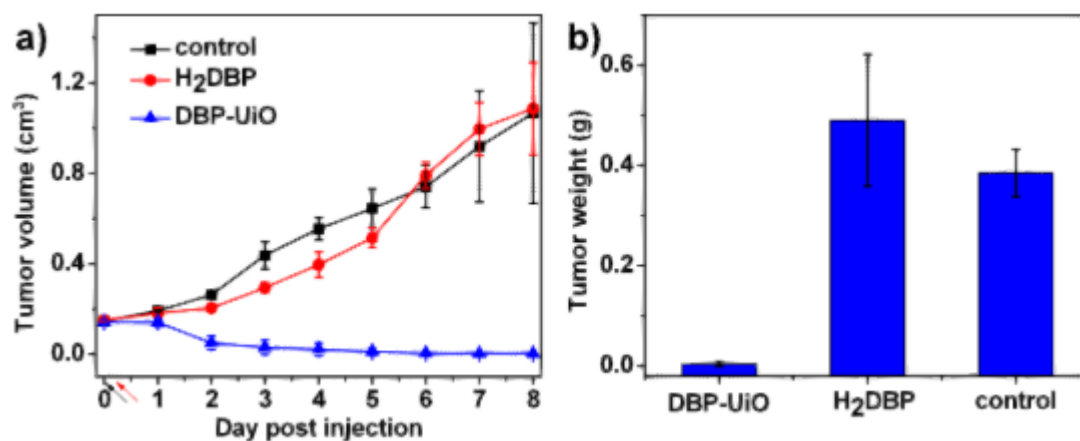


Figura 6.7 – a) Volume tumoral nos três grupos de murganhos ao longo de oito dias, b) Massa tumoral nos três grupos de murganho no oitavo dia, adaptado da referência 72.

6.3. MOFs COMO AGENTES DE IMAGIOLOGIA

O diagnóstico, o acompanhamento e a reavaliação do estado do doente também são aspetos essenciais para a terapêutica. Na área do diagnóstico, concretamente na imagiologia, os MOFs também são potenciais candidatos a ultrapassar alguns desafios na área, e devido à sua versatilidade conseguem ser incorporados nas mais diversas técnicas.⁶⁰

Na ressonância magnética, é explorada a capacidade que um campo magnético tem de realinhar os spins nucleares dos prótons expostos ao mesmo na sua direção. Por efeito Zeeman, são criados dois níveis energéticos próximos sendo que o nível de mais baixa energia, correspondente ao alinhamento dos spins com o campo magnético, está ligeiramente mais ocupado. A exposição a radiação eletromagnética na gama das ondas de rádio é suficiente para inverter a população dos níveis energéticos. A aquisição de sinal é efetuada durante o decaimento (relaxação) para o estado inicial, sendo que este decaimento pode ocorrer por diversos mecanismos e pode ser analisado em função de determinados parâmetros experimentais como sejam as intensidades e orientação dos pulsos de radiofrequência e tempos dos pulsos e de aquisição. Parâmetros importantes são os designados tempos de relaxação T1 e T2, que correspondem a tempos de relaxação por dois mecanismos diferentes e que podem ser influenciados pela presença de momentos magnéticos locais (i.e., presença de espécies paramagnéticas que influenciam localmente os tempos de relaxação da magnetização resultante dos spins nucleares).

O equipamento de imagiologia por ressonância magnética permite a obtenção de uma imagem em função da abundância e demais condições físicas dos prótons das moléculas de água nos diversos tecidos. Devido à influência dos campos magnéticos locais, podem ser obtidas imagens com melhor definição usando agentes de contraste que contêm uma espécie paramagnética, a qual vai alterar o(s) tempo(s) de relaxação dos prótons que se encontram mais próximos, levando a um aumento ou diminuição do sinal na zona onde se encontram e aumentando assim o contraste. Atualmente encontram-se aprovados para uso clínico compostos contendo íons gadolínio (espécies paramagnéticas), na forma de complexos.

Naturalmente, é possível construir MOFs com metais paramagnéticos, mas o seu verdadeiro potencial neste campo passa por uma ação combinada de diagnóstico com terapêutica, devido à enorme área de superfície, bem como a diversos modos disponíveis para combinar o MOF com os compostos escolhidos.^{60,61}

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Investigações deste tipo colocam um foco tremendo nesta capacidade de combinação, como é o caso do trabalho realizado por C. Wang *et al.* no qual estes sintetizam um MOF baseado no Fe-MIL-101 em que é incorporada a di-hidroartemisinina, um antimalárico que recentemente mostrou atividade em alguns tipos de melanomas, e azul-de-metileno que pode ser utilizado como agente fotossensibilizante. O componente imagiológico surge principalmente nos nodos metálicos, sendo que o ferro tanto na sua forma (II) e (III) é paramagnético. Para além disto, este ferro é capaz de induzir a formação de espécies reativas de oxigénio, e assim, este MOF é capaz de ação quádrupla, servindo de agente de contraste, bem como agente terapêutico de tripla ação.⁷³

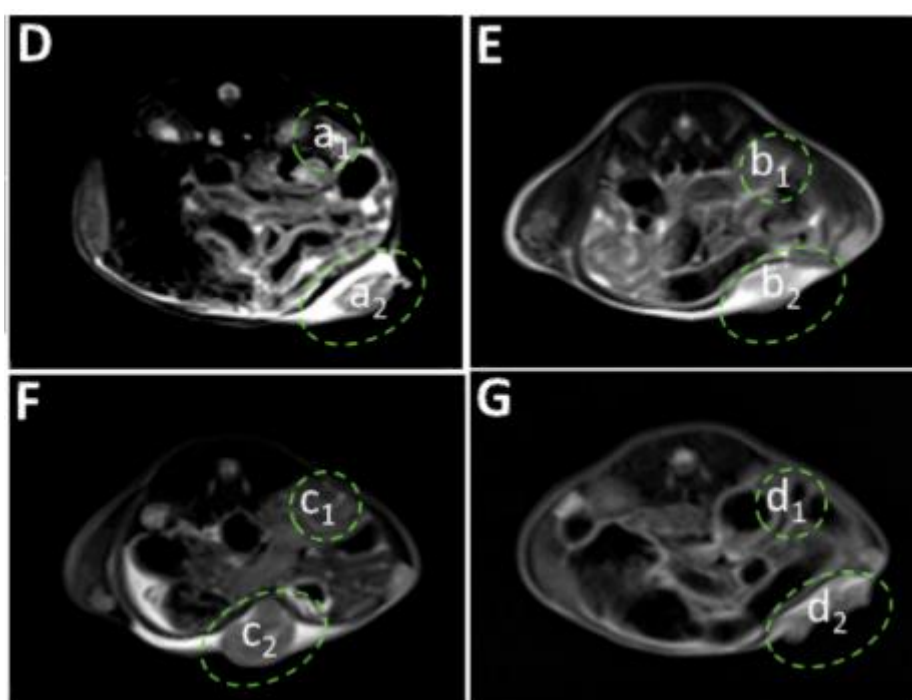


Figura 6.8 – Imagens de ressonância magnética em murganhos inoculados com células tumorais uterinas, após administração intravenosa de 10 ug/g às D) 0 horas, E) 3 horas, F) 9 horas, e G) 24 horas, adaptado da referência 73.

Embora utilizando zircónio como nodo metálico, e admitindo-se como uma fraqueza no protocolo, Z. Meng *et al.* relataram a construção de UiO-66, o qual foi preenchido por manganês, um ião metálico capaz de ser utilizado como agente de contraste para ressonância magnética, e incorporada doxorubicina, um agente citotóxico.⁷⁴

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

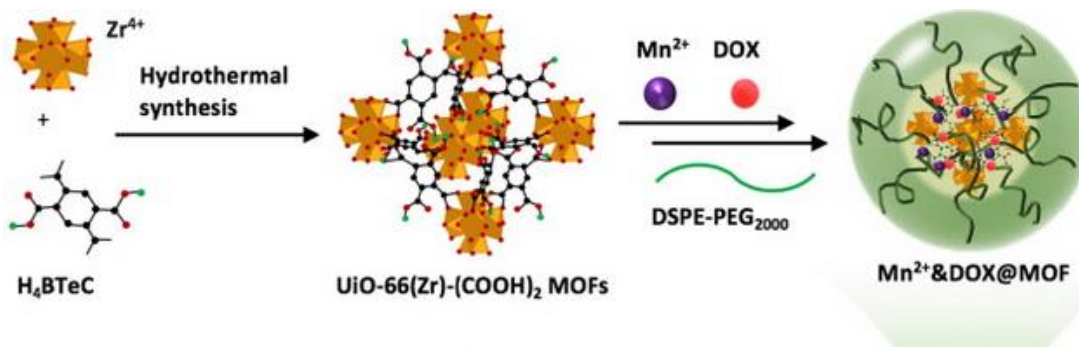


Figura 6.9 – Esquema de produção do UiO-66 funcionalizado com manganês e doxorubicina, adaptado da referência 74.

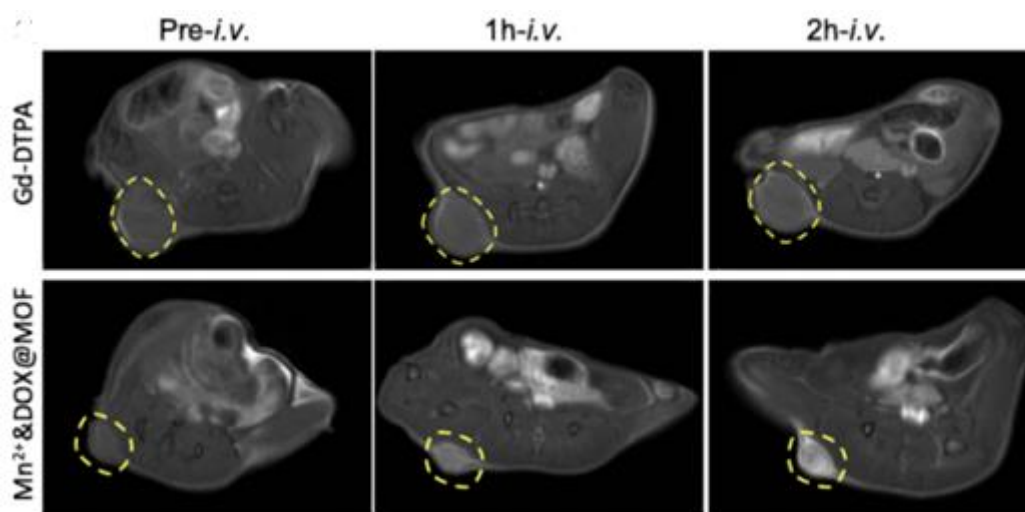


Figura 6.10 - Comparação entre os contrastes obtidos nas imagens de ressonância magnética, com injeção de Gd-DTPA um agente contraste clássico, e o UiO-66 de Meng, adaptado da referência 74.

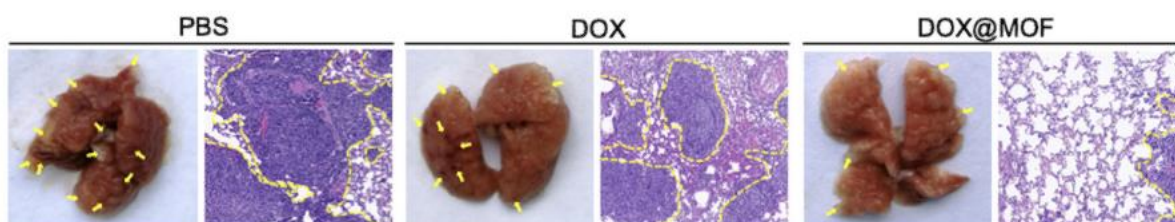


Figura 6.11 – Visualização óptica de tecido pulmonar após tratamento com solução salina, doxorubicina e o MOF, adaptado da referência 74.

Os MOFs também são aplicáveis na tomografia computadorizada com raios-X, na qual são produzidas imagens em 2D representativas de um corte transversal do tecido pelo qual os raios-X atravessam o corpo, as diferenças na capacidade isoladora de raios-X dos diferentes tecidos

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

permite a construção da imagem. De forma semelhante à ressonância magnética, MOFs com capacidade isoladora de raios-X podem ser formulados de modo a corresponder às necessidades.

Esta aplicação é demonstrada na prática por investigações como a de T. Zhang *et al.*, sintetizando um análogo da UiO-PDT contendo nos seus poros iodo-borodipirrometenos, que demonstraram uma baixa toxicidade em ensaios animais, e boa seletividade, ou seja, acumulação preferencial em tecido tumoral.⁷⁶

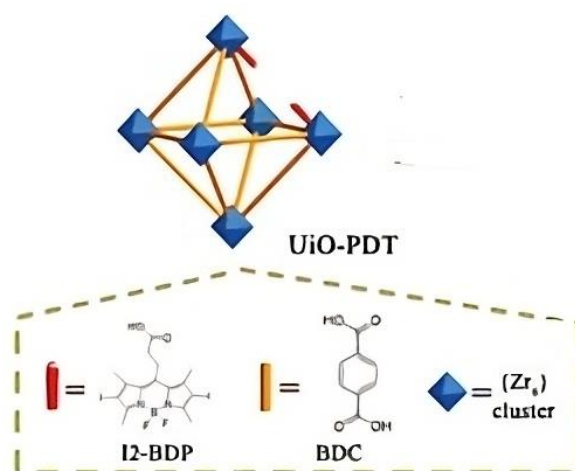


Figura 6.12 – Representação esquemática do UiO-PDT de Zhang, adaptado da referência 76.

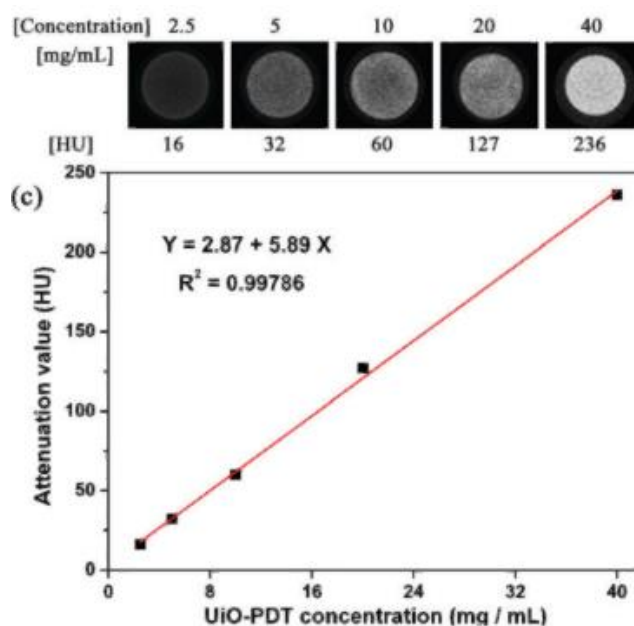


Figura 6.13 – Demonstração in-vitro da capacidade do UiO-PDT isolar a penetração de raios-X, adaptado da referência 76.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Mais recentemente, L. Robinson *et al.* inspirados pelo uso do iodo e do bário como agentes de contraste raios-X, não pelo seu desempenho, mas pelo baixo custo, e em outros MOFs com nodos metálicos de bismuto, construíram um MOF de bismuto, o Bi-NU-901, obtendo um poderoso contraste até sete vezes maior do que o de iodixanol, um agente de contraste à base de iodo usado atualmente.⁷⁷

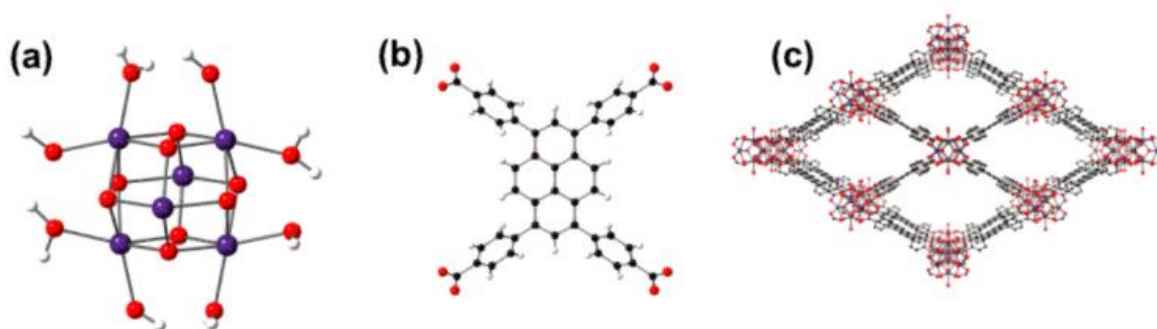


Figura 6.14 – a) Nódo metálico de Bis₆, b) linker e c) topologia do MOF Bu-NU-901, adaptado da referência 77.

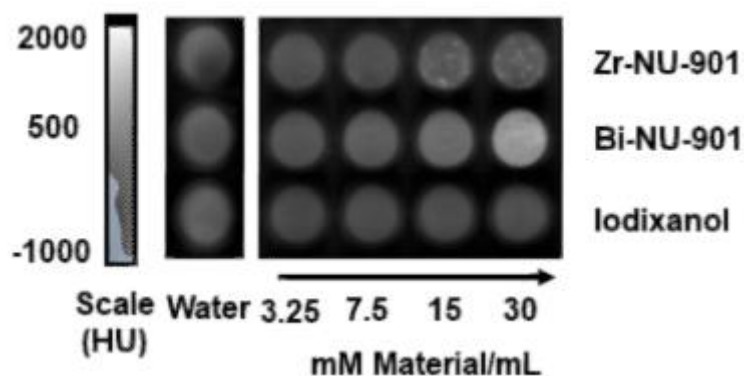


Figura 6.15 – Resultados in vitro da capacidade de atenuação de raios-X do Bi-NU-901 comparativamente à água, ao iodixanol e a um MOF semelhante baseado em zircônio, adaptado da referência 77.

De um modo semelhante à tomografia por raios-X, também há a possibilidade de utilizar MOFs em outro tipo de tomografia, a auxiliada por emissão de positrões, que utiliza a decaimento de certos radionuclídeos que origina a libertação de positrões que por aniquilação emitem raios gama que irão servir para construir a imagem.

D. Chen *et al.* investigaram a síntese e características de um MOF da linha UiO-66. Embora este MOF já incorpore zircônio, a novidade no protocolo é a utilização de zircônio-89, um isótopo radioativo para utilização em tumores triplo-negativos. Adicionalmente também

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

conseguiram a sua funcionalização com péptidos capazes de direcionar para estas células tumorais bem como a incorporação de doxorrubicina nos seus poros. Surpreendentemente, sendo que se trata de um MOF de zircónio, a toxicidade é relativamente baixa, sendo que os testes em murganho foram promissores no que toca à toxicidade do MOF.⁷⁸

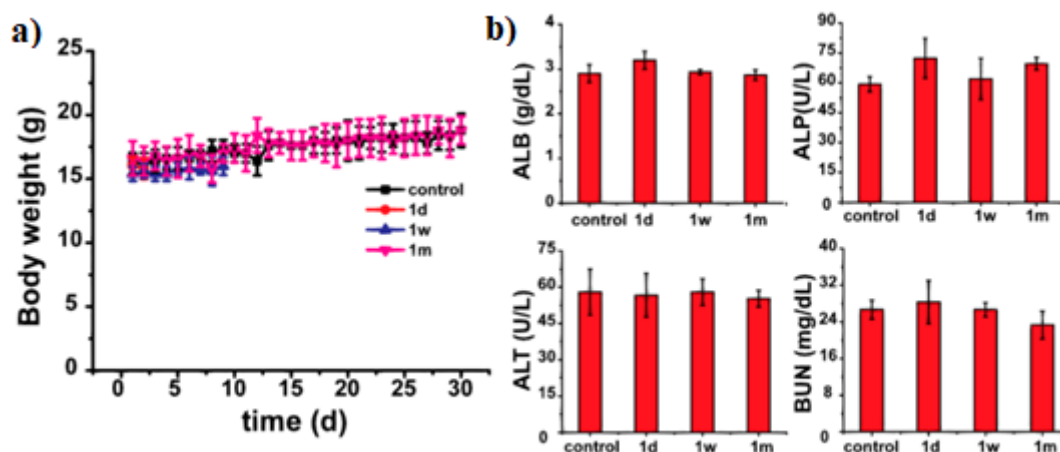


Figura 6.16 – a) Peso corporal dos murganhos expostos a uma dose de 10 mg/Kg durante períodos de tempo de 1 dia, 1 semana e 1 mês, b) análise bioquímica a diversas enzimas utilizadas como marcadores da saúde de tecidos e órgãos de murganhos expostos a a uma dose de 10 mg/Kg, adaptado da referência 78.

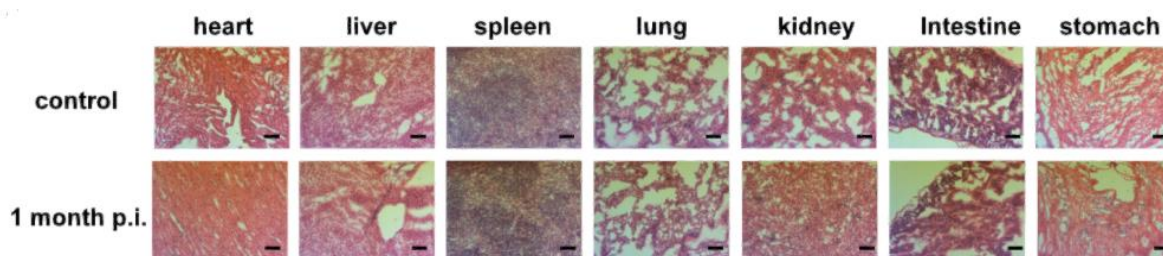


Figura 6.17 – Exame histológico aos tecidos de diversos órgãos de murganhos controlo e murganhos expostos a uma dose de 10 mg/Kg após um mês, adaptado da referência 78.

Estas possibilidades de imagiologia não se aplicam só ao diagnóstico. A capacidade de penetração profunda da tomografia de positrões permite desenhar e controlar as propriedades dos MOFs na fase de design como demonstrado por D. Dongban et al. que acompanharam a distribuição tecidular de vários tamanhos de um MOF particular, um ZIF-8 amorfo, ou seja, sem estrutura cristalina e com perda da grande parte da sua porosidade, confirmada pela dificuldade em assimilar a doxorrubicina por estratégias pós-síntese. Este MOF, é conseguido

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

pela dopagem com cobre-64, um isótopo radioativo que permite seguir por tomografia a sua deposição e com doxorrubicina e outros modeladores *in situ* de modo a conduzir à estrutura amorfa, o que permite avaliar a eficácia de diferentes volumes de cristais.⁷⁹

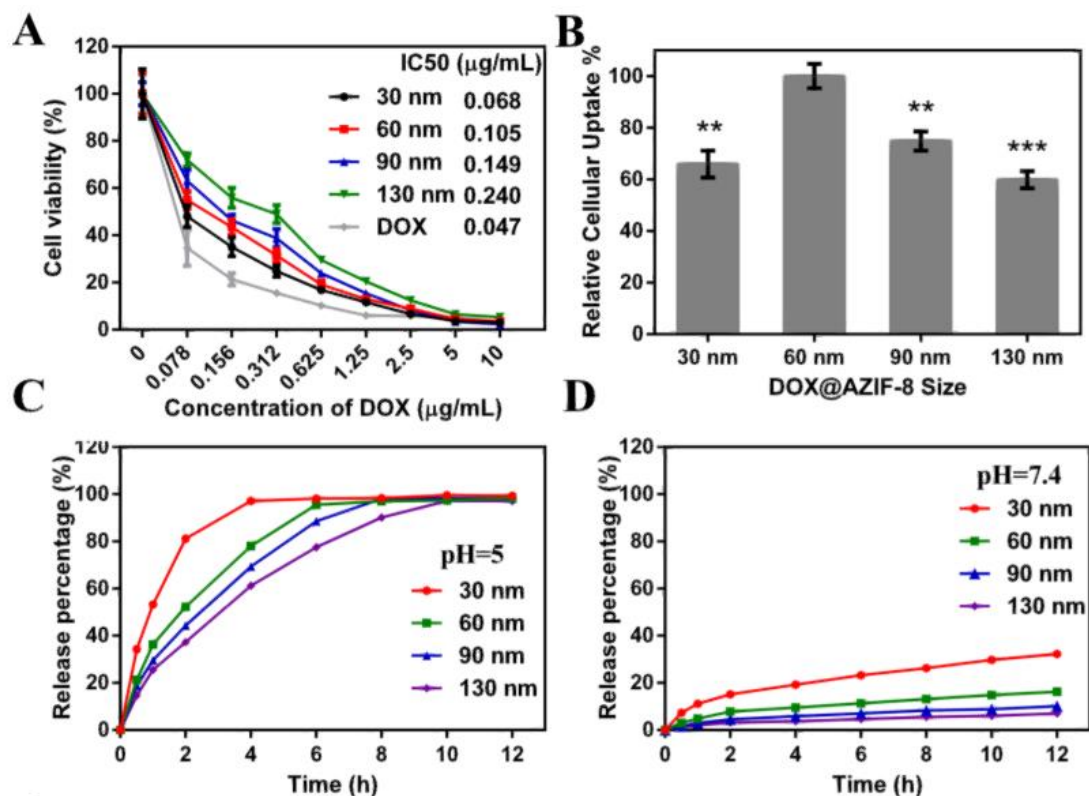


Figura 6.18 – A) % de células viáveis após incubação de 12 horas com MOFs de dimensões variadas, B) assimilação celular relativa, C) e D) % doxorrubicina livre em função do tempo para dimensões variadas do MOF, adaptado da referência 79.

6.4. MOFS COMO BIOSENSORES

O campo dos biossensores têm vindo a crescer significativamente, com a crescente preocupação em quantificar e avaliar a acumulação dos mais diversos compostos *in vivo*, geralmente compostos orgânicos de baixo peso molecular como certos produtos secundários de aplicações industriais ou aditivos alimentares. Também aqui existem várias áreas em crescimento em competição direta, como as nanopartículas por exemplo, no entanto, os MOFs e as suas características típicas têm sido alvo de atenção privilegiada, nomeadamente, a sua porosidade que implica uma maior eficácia na captura e adsorção da molécula que pretendemos quantificar.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Um dos primeiros exemplos deste tipo de utilização parte de Z. Xi *et al.*, que desenvolveram uma estratégia para a detecção de HIV que envolve o acoplamento de uma proteína ou cadeia de DNA complementar marcados com um fluoróforo que na presença do DNA alvo, perdem a sua ligação à rede do MOF, e restauram a fluorescência, indicando assim a presença de HIV.⁸⁰

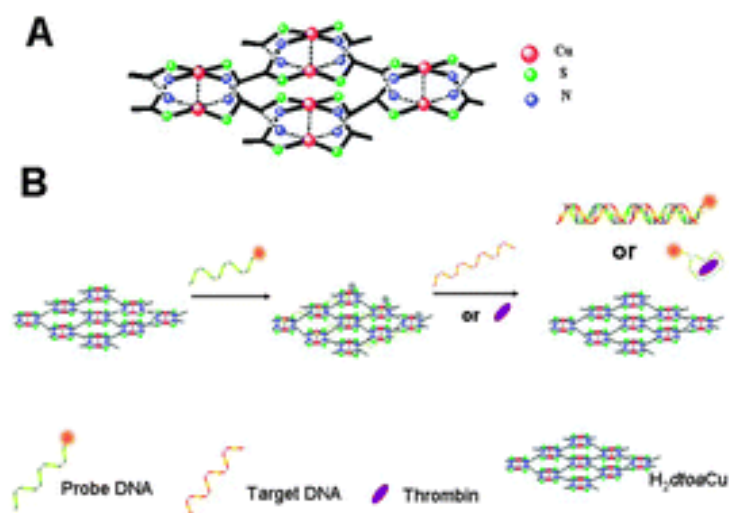


Figura 6.19 – Esquemática da estratégia desenhada por Z. Xi *et al.*, adaptado da referência 80.

Xu R. *et al.* foram pioneiros no desenvolvimento de um MOF para a quantificação do nível de O₂ a nível celular. O MOF sintetizado utiliza háfnio como nó metálico e incorpora dois tipos de ligandos para formar uma estratégia de medição e controlo no mesmo composto. Ambos os ligandos escolhidos, um complexo de platina (II) com porfirina e o isocianato de rodamina-b são fosforescentes e fluorescentes, mas o ligando contendo platina depende de oxigénio para tal, sendo potencialmente útil para encontrar tecidos com hipoxia severa, como a provocada por alguns fenótipos agressivos de cancro.⁸¹

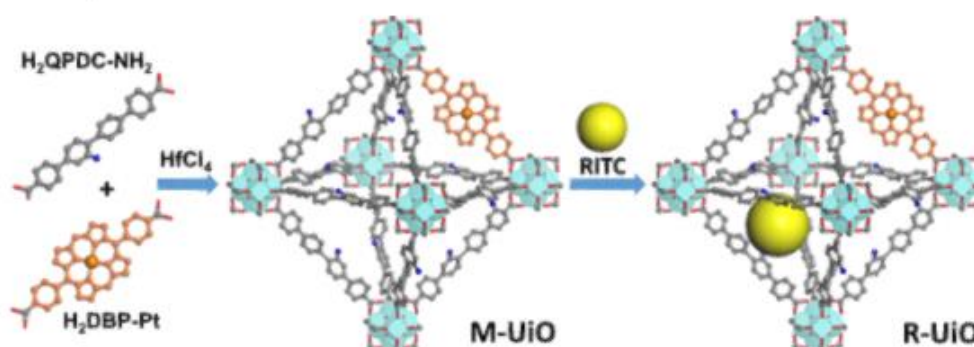


Figura 6.20 – Esquema de síntese e funcionalização do Hf-UiO, adaptado da referência 81.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

Também peculiar é o trabalho de D. Zhao et al. que criaram um MOF bimetálico com base em neodímio e itérbio que ao ser bombardeado com um laser de 808 nm utiliza a razão da diferença entre emissões dos dois nodos metálicos como medida precisa de temperaturas ao nível fisiológico, demonstrando uma excelente sensibilidade entre 303 e 333 K, ou seja, aproximadamente entre os 30°C e os 60°C.⁸²

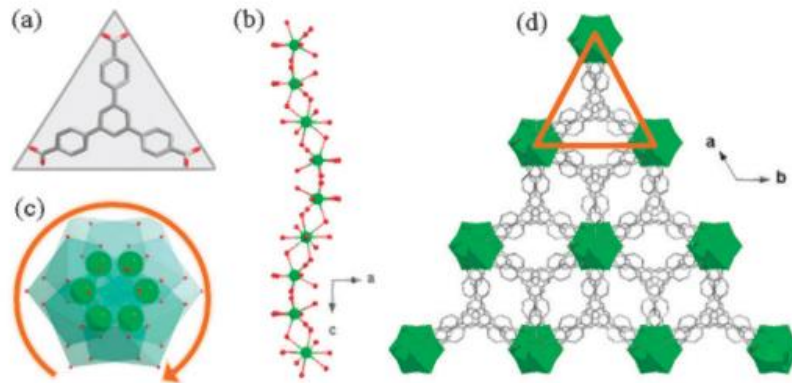


Figura 6.21- Esquema representativo da SBU com mistura de neodímio e itérbio, a) o ligando, b) a cadeia helicoidal formada, c) a SBU do MOF, e d) a estrutura da rede vista de cima, adaptado da referência 82.

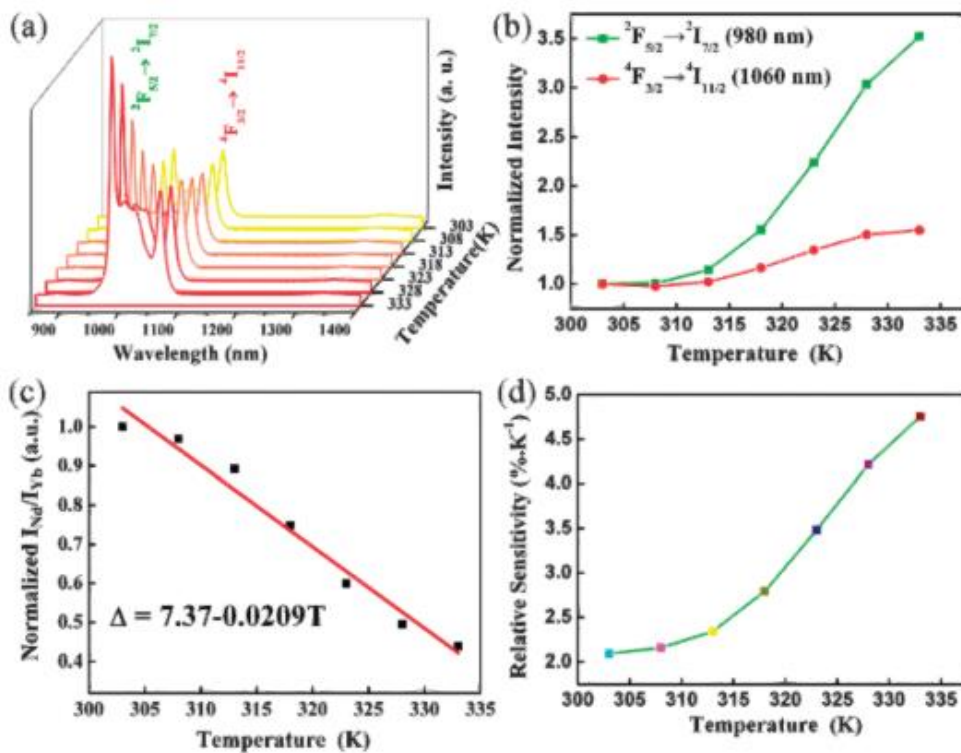


Figura 6.22 – a) Espectros de emissão a diferentes temperaturas, b) intensidade de emissão normalizada para ambos os picos, a 980 nm e 1060 nm, c) razão entre a intensidade das emissões, d) sensibilidade relativa, adaptado da referência 82.

6.5. MOFS COMO CATALISADORES BIOMIMÉTICOS

De forma nada surpreendente, tendo em conta a panóplia de usos sugeridos na literatura para o uso de MOFs como catalisadores, a sua aplicação como biomiméticos também é uma realidade, no entanto, a área em si carece de investigação. A administração de enzimas como fármacos é altamente limitada pela natureza frágil e sensível das mesmas, um fator que pode ser contrariado a partir da utilização de MOFs, cujo perfil pode ser alterado até serem obtidas as características específicas necessárias.⁸³

Estes podem ser divididos em dois tipos essencialmente, os biomiméticos de tipo um, na qual o MOF em si contém os sítios ativos ou ligandos/nodos contendo os mesmos, e os biomiméticos de tipo dois, na qual o MOF traz os compostos que servem de sítio ativo adsorvido na sua área de superfície.⁸³

Um exemplo engenhoso destas capacidades biomiméticas, no caso do tipo um, é relatado por X. Ma *et al.*. A peroxidase é uma enzima responsável por catalisar a transformação de diversos peróxidos, com a consequência de produção de espécies reativas de oxigênio, sendo que um excesso desta enzima pode levar a consequências graves a nível celular. O grupo de Ma sintetizou MIL-101 férrica, que é capaz de intrinsecamente mimetizar a ação da peroxidase e que ao acumular-se no tecido tumoral, naturalmente já mais exposto a stress oxidativo devido à elevada taxa de replicação celular, conduziu a 96.65% de remissão nos tumores de linhagens hepáticas.⁸⁵

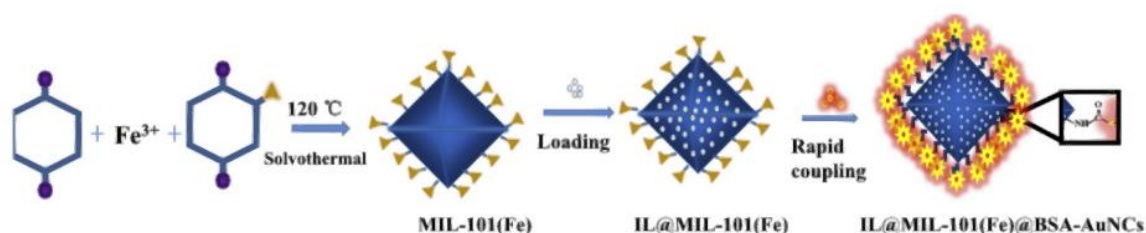


Figura 6.23 – Esquema de produção do MIL-101 férrico utilizado, adsorvido com solvente iônico para aumentar a sensibilidade à radiação, bem como nanopartículas de ouro para permitir imagiologia por ressonância magnética e por fluorescência, adaptado da referência 85.

A colite ulcerosa é uma doença de causa desconhecida, sabe-se, no entanto, que a presença de espécies reativas de oxigênio e um excesso na expressão da glicoproteína CD98 são

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

importantes tanto no início como na progressão da doença. Y. Ma *et al.* desenharam um protocolo no qual são encapsuladas dentro de nanoMOFs de ZIF-8 tanto estruturas nanométricas de carbono no caso acopladas com superóxido desmutases, e plasmídeos de CRISPR/Cas 9 direcionadas para o gene responsável pela expressão da CD98, o MOF é então encapsulado com a membrana de um macrófago de modo a ser direcionado ao local inflamado. Os resultados promissores revelaram que esta estratégia diminuiu significativamente o número de citocinas em tecidos afetados.⁸⁶

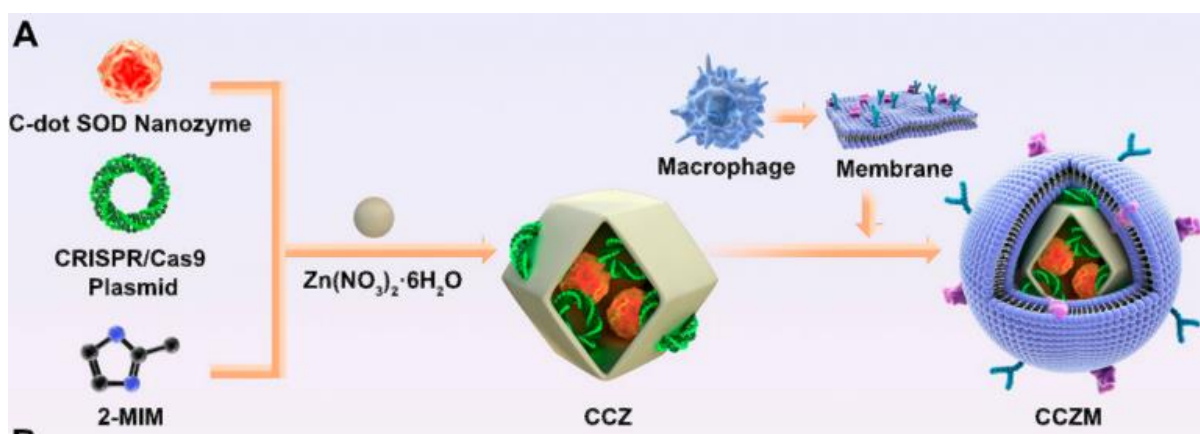


Figura 6.24 – Esquema representativo da preparação do ZIF-8 funcionalizado com todos os componentes, adaptado da referência 86.

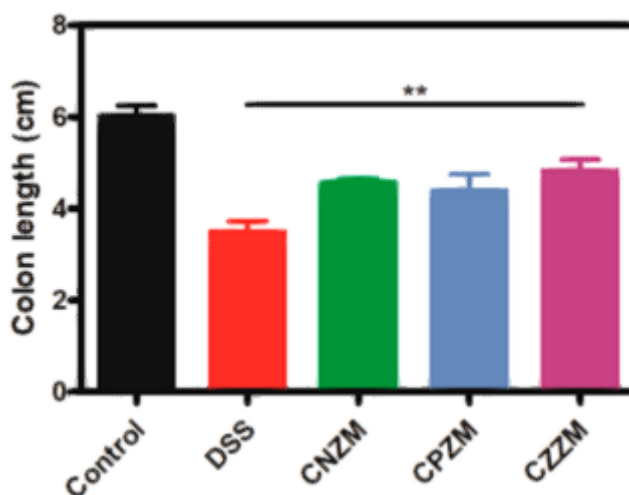


Figura 6.25 – Comprimento do colon dos diversos grupos de murganhos, controlo, colite induzida, MOFs parcialmente funcionalizados e o MOF completamente funcionalizado, adaptado da referencia 86.

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

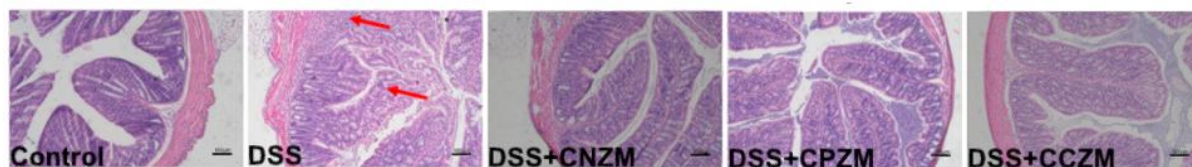


Figura 6.26 – Visualizações histológicas dos diversos grupos de murganhos, adaptado da referencia 86.

6.6. MOFS COMO BIOMATERIAIS

O papel dos MOFs como biomateriais tem um foco grande na sua contribuição para o campo da medicina regenerativa e da engenharia de tecidos. Muitos destes usos ainda estão em fase de prova de conceito, no entanto, mais investigação pode no futuro revelar em concreto as vantagens da utilização de MOFs lado a lado com soluções já presentes de modo a melhorar as mesmas. Nestas, o seu papel é principalmente de revestimento, de modo a libertar lentamente iões e outros compostos benéficos para a regeneração do tecido, por exemplo, em volta de um implante.

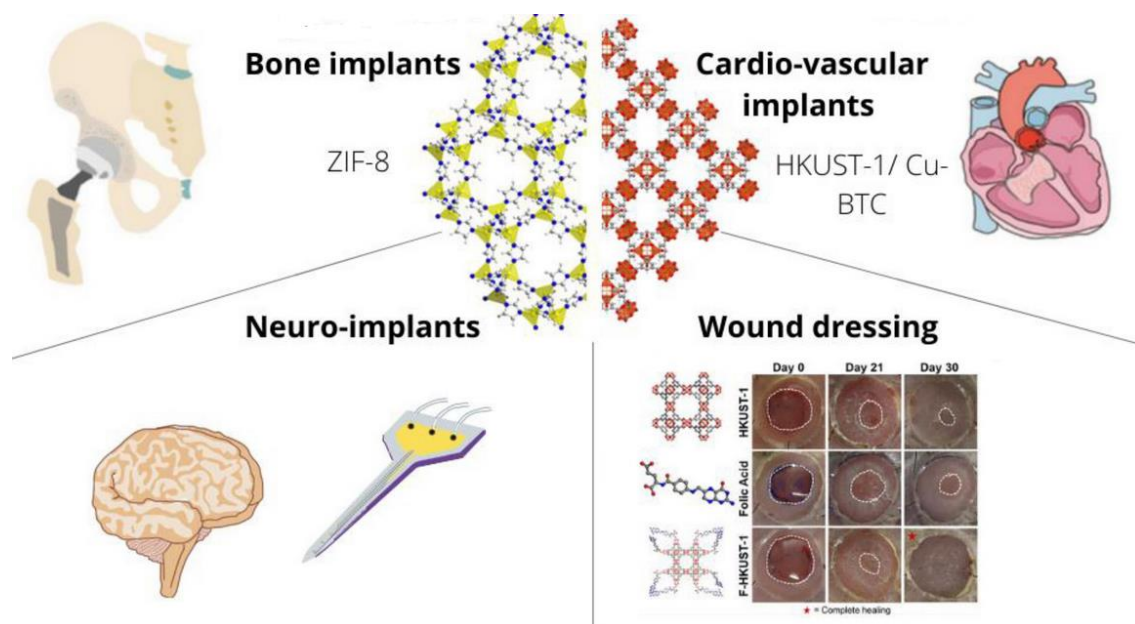


Figura 6.27 – Representação dos usos mais frequentemente propostos para MOFs no campo dos biomateriais, adaptado da referência 87.

Y. Fan *et al.* demonstraram o benefício da utilização de um MOF de Cu-benzeno-tricarboxilato, conhecida como HKUST-1 no revestimento de stents cardíacos devido à sua capacidade de catalisar a produção *in situ* de óxido nítrico, que produz efeitos conhecidos como

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

propriedades anti-inflamatórias ou capacidade de inibir plaquetas, bem como o fornecimento de íons Cu^{2+} , que se sabe ter um papel importante na regeneração tecidual. Esta combinação mostrou diminuir o risco de trombose num modelo *ex vivo* e promover a regeneração do tecido endotelial afetado.⁸⁸

Também relacionado com a regeneração de tecido, mas na vertente óssea, Y. Xue et al. apresentam uma membrana prótica incorporada com ZIF-8 cujo objetivo é libertar lentamente íons Zn^{2+} na cavidade óssea, estimulando a regeneração óssea. Um aspecto inesperado pelos investigadores neste protocolo foi a capacidade de estimulação angiogénica, propondo-se como uma clara vantagem às atuais respostas disponíveis na área da regeneração óssea.⁸⁹

A terapia com células estaminais da linha neuronal é uma proposta recente que têm ganho alguma atração no combate às doenças degenerativas, no entanto, um obstáculo enfrentado por esta técnica é o enorme stress oxidativo que se origina no local do transplante. D. Yu *et al.* utilizaram um MIL-101, e uma serie de modificações pós-sintéticas para conseguir carregar nos poros enzimas antioxidantes e ácido retinóico, um regulador positiva da expressão diferencial de células neuronais. Para além disto, a superfície é funcionalizada também com proteínas de siSOX9, que regulam de forma negativa a diferenciação para células de suporte neuronais. Esta preparação demonstrou a capacidade de promover a neurogênese e significativamente restaurar a funcionalidade cognitiva em testes animais.⁹⁰

7. CONCLUSÃO

A descoberta dos MOFs foi um marco importante na química de coordenação e na química de materiais. Esta descoberta e extraordinário desenvolvimento posterior serve como prova do tremendo nível de controlo que somos capazes de, atualmente, exercer sobre os átomos e a forma como estes se interligam.

As suas características intrínsecas, como a porosidade e a área superficial, muito elevada em comparação com quaisquer outros materiais porosos conhecidos, aliadas à enorme seleção de ligandos, às diversas geometrias de coordenação e nodos metálicos utilizáveis, abrem um leque de possibilidades em diversas áreas, em que as aplicações médicas são das mais promissoras. Como sistemas de transporte de fármacos, a sua capacidade de combinar fármacos de maneira sinérgica e de adicionar estratégias de especificidade a fármacos outrora demasiado tóxicos é um aspeto com um enorme potencial. Será eventualmente uma mais-valia

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

no campo do cancro, que devido aos diversos mecanismos de resistência possíveis, a necessidade por ações sinérgicas é enorme.

As possibilidades estendem-se a um novo domínio se considerarmos os diversos métodos de síntese disponíveis, sendo que a escala destes cristais não deve ser também descartada, pois o seu uso e a sua aplicabilidade variam drasticamente com a escala escolhida para os cristais.

Embora muitos dos conceitos ainda se encontrem na fase de conceito de prova, o futuro dos MOFs parece promissor nas mais diversas áreas, sendo que o seu potencial terapêutico e a sua utilização como potenciais meios de diagnóstico é absolutamente indiscutível. O último passo a dar para tornar estes conceitos de prova em inovações práticas passa em grande parte pela otimização e padronização dos processos de síntese de modo a serem obtidas e facilmente reproduzidas MOFs com um dado conjunto de especificações, nomeadamente o aperfeiçoamento de uso de nodos metálicos biocompatíveis, a otimização das condições de estabilidade do MOF nos mais diversos meios fisiológicos, bem como a melhoria das condições de purificação ou a utilização de métodos não convencionais de modo a purgar completamente resíduos tóxicos alojados nas estruturas cristalinas como consequência de alguns métodos de síntese. Naturalmente, os ensaios clínicos ditarão que MOFs e que estratégias podem efetivamente ser úteis na medicina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Jiao, L., Seow, J. Y. R., Skinner, W. S., Wang, Z. U., & Jiang, H. L. (2019). Metal–organic frameworks: Structures and functional applications. In *Materials Today* (Vol. 27, pp. 43–68). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.10.038>
- 2 Batten, S. R., Champness, N. R., Chen, X. M., Garcia-Martinez, J., Kitagawa, S., Öhrström, L., O’Keeffe, M., Suh, M. P., & Reedijk, J. (2013). Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC recommendations 2013). *Pure and Applied Chemistry*, 85(8), 1715–1724. <https://doi.org/10.1351/PAC-REC-12-11-20>
- 3 Rungtaweewanit, B., Diercks, C. S., Kalmutzki, M. J., & Yaghi, O. M. (2017). Spiers Memorial Lecture: Progress and prospects of reticular chemistry. In *Faraday Discussions* (Vol. 201, pp. 9–45). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c7fd00160f>
- 4 Kalmutzki, M. J., Hanikel, N., & Yaghi, O. M. (2018). Secondary building units as the turning point in the development of the reticular chemistry of MOFs. In *Sci. Adv* (Vol. 4). <https://www.science.org>
- 5 Liu, C.-H., Nguyen, H. L., & Yaghi, O. M. (2020). Reticular Chemistry and Harvesting Water from Desert Air. *AsiaChem Magazine*, 1(1). <https://doi.org/10.51167/acm00007>
- 6 Eddaoudi, M., Moler, D. B., Li, H., Chen, B., Reineke, T. M., O’Keeffe, M., & Yaghi, O. M. (2001). Modular chemistry: Secondary building units as a basis for the design of highly porous and robust metal-organic carboxylate frameworks. *Accounts of Chemical Research*, 34(4), 319–330. <https://doi.org/10.1021/ar000034b>
- 7 Morris, Russell E. “Modular materials from zeolite-like building blocks.” *Journal of Materials Chemistry* 15 (2005): 931-938.
- 8 Seth, S., & Matzger, A. J. (2017). Metal-Organic Frameworks: Examples, Counterexamples, and an Actionable Definition. In *Crystal Growth and Design* (Vol. 17, Issue 8, pp. 4043–4048). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00808>
- 9 Rowsell, J. L. C., & Yaghi, O. M. (2004). Metal-organic frameworks: A new class of porous materials. In *Microporous and Mesoporous Materials* (Vol. 73, Issues 1–2, pp. 3–14). <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2004.03.034>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

- 10 Ansari, S. N., Kumar, P., Gupta, A. K., Mathur, P., & Mobin, S. M. (2019). Catalytic CO₂ Fixation over a Robust Lactam-Functionalized Cu (II) Metal Organic Framework. *Inorganic Chemistry*, 58(15), 9723–9732. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b00684>
- 11 Kundu, T., Sahoo, S. C., Saha, S., & Banerjee, R. (2013). Salt metathesis in three-dimensional metal-organic frameworks (MOFs) with unprecedented hydrolytic regenerability. *Chemical Communications*, 49(46), 5262–5264. <https://doi.org/10.1039/c3cc41842a>
- 12 Murinzi, T. W., Hosten, E., & Watkins, G. M. (2017). Synthesis and characterization of a cobalt-2,6-pyridinedicarboxylate MOF with potential application in electrochemical sensing. *Polyhedron*, 137, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.08.030>
- 13 Bag, P. P., Singh, G. P., Singha, S., & Roymahapatra, G. (2021). Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs) and their biological, catalytic and energetic applications. *Engineered Science*, 13, 1–10. <https://doi.org/10.30919/es8d1166>
- 14 Howarth, A. J., Peters, A. W., Vermeulen, N. A., Wang, T. C., Hupp, J. T., & Farha, O. K. (2017). Best practices for the synthesis, activation, and characterization of metal–organic frameworks. In *Chemistry of Materials* (Vol. 29, Issue 1, pp. 26–39). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b02626>
- 15 Butova, V. v, Soldatov, M. A., Guda, A. A., Lomachenko, K. A., & Lamberti, C. (2016). Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization. *Russian Chemical Reviews*, 85(3), 280–307. <https://doi.org/10.1070/rcr4554>
- 16 Raptopoulou, C. P. (2021). Metal-organic frameworks: Synthetic methods and potential applications. In *Materials* (Vol. 14, Issue 2, pp. 1–32). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ma14020310>
- 17 Remya, V. R., & Kurian, M. (2019). Synthesis and catalytic applications of metal–organic frameworks: a review on recent literature. In *International Nano Letters* (Vol. 9, Issue 1, pp. 17–29). Springer Science and Business Media, LLC. <https://doi.org/10.1007/s40089-018-0255-1>
- 18 Al-Ghoul, M., Issa, R., & Hmadeh, M. (2017). Synthesis, size and structural evolution of metal-organic framework-199 via a reaction-diffusion process at room temperature. *CrystEngComm*, 19(4), 608–612. <https://doi.org/10.1039/c6ce02436j>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

- 19 Zhu, L., & Zhang, Y. B. (2017). Crystallization of Covalent Organic Frameworks for Gas Storage Applications. In *Molecules (Basel, Switzerland)* (Vol. 22, Issue 7). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/molecules22071149>
- 20 Zahn, G., Zerner, P., Lippke, J., Kempf, F. L., Lilienthal, S., Schröder, C. A., Schneider, A. M., & Behrens, P. (2014). Insight into the mechanism of modulated syntheses: in situ synchrotron diffraction studies on the formation of Zr-fumarate MOF. *CrystEngComm*, 16(39), 9198–9207. <https://doi.org/10.1039/C4CE01095G>
- 21 Guo, C., Zhang, Y., Guo, Y., Zhang, L., Zhang, Y., & Wang, J. (2018). A general and efficient approach for tuning the crystal morphology of classical MOFs. *Chemical Communications*, 54(3), 252–255. <https://doi.org/10.1039/C7CC07698C>
- 22 Han, Y., Yang, H., Guo, X., Han, Y., Yang, H., & Guo, X. (2020). Synthesis Methods and Crystallization of MOFs. *Synthesis Methods and Crystallization*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.90435>
- 23 Friiç, T. (2010). New opportunities for materials synthesis using mechanochemistry. *Journal of Materials Chemistry*, 20(36), 7599–7605. <https://doi.org/10.1039/C0JM00872A>
- 24 Gandara-Loe, J., Pastor-Perez, L., Bobadilla, L. F., Odriozola, J. A., & Reina, T. R. (2021). Understanding the opportunities of metal–organic frameworks (MOFs) for CO₂ capture and gas-phase CO₂ conversion processes: a comprehensive overview. *Reaction Chemistry & Engineering*, 6(5), 787–814. <https://doi.org/10.1039/D1RE00034A>
- 25 James, S. L., Adams, C. J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Frišćic, T., Grepioni, F., Harris, K. D. M., Hyett, G., Jones, W., Krebs, A., Mack, J., Maini, L., Orpen, A. G., Parkin, I. P., Shearouse, W. C., Steed, J. W., & Waddell, D. C. (2011). Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chemical Society Reviews*, 41(1), 413–447. <https://doi.org/10.1039/C1CS15171A>
- 26 Anumah, A., Louis, H., Magu, T. O., & Amos, P. I. (2018). *Metal-Organic Frameworks (MOFs): Recent Advances in Synthetic Methodologies and Some Applications*. <https://doi.org/10.22034/CHEMM.2018.139807.1067>
- 27 Suslick, K. S., Hammerton, D. A., & Cline, R. E. (1986). The Sonochemical Hot Spot. *Journal of the American Chemical Society*, 108(18), 5641–5642. https://doi.org/10.1021/JA00278A055/ASSET/JA00278A055.FP.PNG_V03

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

28 Stock, N., & Biswas, S. (2012). Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): Routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chemical Reviews*, 112(2), 933–969. https://doi.org/10.1021/CR200304E/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CR-2011-00304E_0009.GIF

29 Gandara-Loe, J., Pastor-Perez, L., Bobadilla, L. F., Odriozola, J. A., & Reina, T. R. (2021). Understanding the opportunities of metal–organic frameworks (MOFs) for CO₂ capture and gas-phase CO₂ conversion processes: a comprehensive overview. *Reaction Chemistry & Engineering*, 6(5), 787–814. <https://doi.org/10.1039/D1RE00034A>

30 Seckel, N., & Singh, A. (2019). *Physics of 3D Ultrasonic Sensors*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.25396.19849>

31 Zheng, S. Q., Lim, S. S., Foo, C. Y., Haw, C. Y., Chiu, W. S., Chia, C. H., & Khiew, P. S. (2021). Recent Progress on the Applications of Carbonaceous and Metal-Organic Framework Nanomaterials for Supercapacitors. In *Frontiers in Materials* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.777149>

32 Al-Kutubi, H., Gascon, J., Sudhölter, E. J. R., & Rassaei, L. (2015). Electrosynthesis of Metal–Organic Frameworks: Challenges and Opportunities. *ChemElectroChem*, 2(4), 462–474. <https://doi.org/10.1002/CELC.201402429>

33 Rubio-Martinez, M., Avci-Camur, C., Thornton, A. W., Imaz, I., MasPOCH, D., & Hill, M. R. (2017). New synthetic routes towards MOF production at scale. *Chemical Society Reviews*, 46(11), 3453–3480. <https://doi.org/10.1039/C7CS00109F>

34 Klinowski, J., Almeida Paz, F. A., Silva, P., & Rocha, J. (2010). Microwave-Assisted Synthesis of Metal–Organic Frameworks. *Dalton Transactions*, 40(2), 321–330. <https://doi.org/10.1039/C0DT00708K>

35 Kuhnert, N. (2002). Microwave-assisted reactions in organic synthesis - Are there any nonthermal microwave effects? In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 41, Issue 11, pp. 1863–1866). [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020603\)41:11<1863::AID-ANIE1863>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020603)41:11<1863::AID-ANIE1863>3.0.CO;2-L)

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

36 Taddei, M., Dau, P. v., Cohen, S. M., Ranocchiari, M., van Bokhoven, J. A., Costantino, F., Sabatini, S., & Vivani, R. (2015). Efficient microwave assisted synthesis of metal–organic framework UiO-66: optimization and scale up. *Dalton Transactions*, 44(31), 14019–14026.

<https://doi.org/10.1039/C5DT01838B>

37 Zhao, Z., Li, H., Zhao, K., Wang, L., & Gao, X. (2022). Microwave-assisted synthesis of MOFs: Rational design via numerical simulation. *Chemical Engineering Journal*, 428,

131006. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2021.131006>

38 Fink, J. (2021). Dispersions, emulsions, and foams. *Petroleum Engineer's Guide to Oil Field Chemicals and Fluids*, 907–940. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85438-2.00021-9>

39 Zhao, N., Cai, K., & He, H. (2020). The synthesis of metal–organic frameworks with template strategies. *Dalton Transactions*, 49(33), 11467–11479.

<https://doi.org/10.1039/D0DT01879A>

40 Ameloot, R., Vermoortele, F., Vanhove, W., Roeflaers, M. B. J., Sels, B. F., & de Vos, D. E. (2011). Interfacial synthesis of hollow metal–organic framework capsules demonstrating selective permeability. *Nature Chemistry 2011 3:5*, 3(5), 382–387.

<https://doi.org/10.1038/nchem.1026>

41 Flügel, E. A., Ranft, A., Haase, F., & Lotsch, B. v. (2012). Synthetic routes toward MOF nanomorphologies. *Journal of Materials Chemistry*, 22(20), 10119–10133.

<https://doi.org/10.1039/C2JM15675J>

42 Shang, W., Kang, X., Ning, H., Zhang, J., Zhang, X., Wu, Z., Mo, G., Xing, X., & Han, B. (2013). Shape and size-controlled synthesis of mof nanocrystals with the assistance of ionic liquid microemulsions. *Langmuir*, 29(43), 13168–13174.

https://doi.org/10.1021/LA402882A/SUPPL_FILE/LA402882A_SI_001.PDF

43 Sanchez-Dominguez, M., Aubery, C., & Solans, C. (2012). New Trends on the Synthesis of Inorganic Nanoparticles Using Microemulsions as Confined Reaction Media. *Smart Nanoparticles Technology*. <https://doi.org/10.5772/33010>

44 Song, Y. F., & Cronin, L. (2008). Postsynthetic covalent modification of metal-organic framework (MOF) materials. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 47, Issue 25, pp. 4635–4637). <https://doi.org/10.1002/anie.200801631>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

45 Tanabe, K. K., & Cohen, S. M. (2011). Postsynthetic modification of metal–organic frameworks—a progress report. *Chemical Society Reviews*, 40(2), 498–519.

<https://doi.org/10.1039/c0cs00031k>

46 Karagiari, O., Bury, W., Mondloch, J. E., Hupp, J. T., & Farha, O. K. (2014). Solvent-assisted linker exchange: An alternative to the de novo synthesis of unattainable metal-organic frameworks. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 53, Issue 18, pp. 4530–4540). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/anie.201306923>

47 Cohen, S. M. (2012). Postsynthetic methods for the functionalization of metal-organic frameworks. In *Chemical Reviews* (Vol. 112, Issue 2, pp. 970–1000).

<https://doi.org/10.1021/cr200179u>

48 Song, X., Kim, T. K., Kim, H., Kim, D., Jeong, S., Moon, H. R., & Lah, M. S. (2012). Post-synthetic modifications of framework metal ions in isostructural metal-organic frameworks: Core-shell heterostructures via selective transmetalations. *Chemistry of Materials*, 24(15), 3065–3073. <https://doi.org/10.1021/cm301605w>

49 Kalaj, M., & Cohen, S. M. (2020). Postsynthetic Modification: An Enabling Technology for the Advancement of Metal-Organic Frameworks. *ACS Central Science*, 6(7), 1046–1057.

<https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00690>

50 Garibay, S. J., Wang, Z., Tanabe, K. K., & Cohen, S. M. (2009). Postsynthetic modification: A versatile approach toward multifunctional metal-organic frameworks.

Inorganic Chemistry, 48(15), 7341–7349. <https://doi.org/10.1021/ic900796n>

51 Ryland, A. L. (1958). X-ray diffraction. *Journal of Chemical Education*, 35(2), 80–83.

<https://doi.org/10.1021/ED035P80>

52 Harris, K. D. M., & Cheung, E. Y. (2004). How to determine structures when single crystals cannot be grown: opportunities for structure determination of molecular materials using powder diffraction data. *Chemical Society Reviews*, 33(8), 526–538.

<https://doi.org/10.1039/B409059B>

53 Li, R., Dalton, J., & Martí-Rujas, J. (2020). Structural elucidation of microcrystalline MOFs from powder X-ray diffraction. *Dalton Transactions*, 49(40), 13897–13916.

<https://doi.org/10.1039/D0DT02802A>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

- 54 Barrett, E. P., & Joyner, L. G. (1951). Determination of Nitrogen Adsorption-Desorption Isotherms. Estimation of Total Pore Volumes of Porous Solids. *Analytical Chemistry*, 23(5), 791–792. https://doi.org/10.1021/AC60053A032/ASSET/AC60053A032.FP.PNG_V03
- 55 Sing, K. (2001). The use of nitrogen adsorption for the characterisation of porous materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 3–9. www.elsevier.nl/locate/colsurfa
- 56 Jones, W. M., Tapia, J. B., Tuttle, R. R., & Reynolds, M. M. (2020). Thermogravimetric Analysis and Mass Spectrometry Allow for Determination of Chemisorbed Reaction Products on Metal Organic Frameworks. *Langmuir*, 36(14), 3903–3911. https://doi.org/10.1021/ACS.LANGMUIR.0C00158/ASSET/IMAGES/LARGE/LA0C00158_0005.JPEG
- 57 Yusuf, V. F., Malek, N. I., & Kailasa, S. K. (2022). Review on Metal-Organic Framework Classification, Synthetic Approaches, and Influencing Factors: Applications in Energy, Drug Delivery, and Wastewater Treatment. *ACS Omega*, 7(49), 44507–44531. https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C05310/ASSET/IMAGES/LARGE/AO2C05310_0012.JPEG
- 58 O’Keeffe, M., Peskov, M. A., Ramsden, S. J., & Yaghi, O. M. (2008). The Reticular Chemistry Structure Resource (RCSR) database of, and symbols for, crystal nets. *Accounts of Chemical Research*, 41(12), 1782–1789. https://doi.org/10.1021/AR800124U/ASSET/IMAGES/LARGE/AR-2008-00124U_0004.JPEG
- 59 Saeed, T., Naeem, A., Ud Din, I., Alotaibi, M. A., Alharthi, A. I., Wali Khan, I., Huma Khan, N., & Malik, T. (2020). Structure, nomenclature and viable synthesis of micro/nanoscale metal organic frameworks and their remarkable applications in adsorption of organic pollutants. *Microchemical Journal*, 159, 105579. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2020.105579>
- 60 Sharabati, M. al, Sabouni, R., & Hussein, G. A. (2022). Biomedical Applications of Metal–Organic Frameworks for Disease Diagnosis and Drug Delivery: A Review. *Nanomaterials*, 12(2), 277. <https://doi.org/10.3390/NANO12020277>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

61 Rezaee, T., Fazel-Zarandi, R., Karimi, A., & Ensafi, A. A. (2022). Metal-organic frameworks for pharmaceutical and biomedical applications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 221, 115026. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2022.115026>

62 Shyngys, M., Ren, J., Liang, X., Miao, J., Blocki, A., & Beyer, S. (2021). Metal-Organic Framework (MOF)-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 603608. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2021.603608/BIBTEX>

63 Valizadeh Harzand, F., Mousavi Nejad, S. N., Babapoor, A., Mousavi, S. M., Hashemi, S. A., Gholami, A., Chiang, W. H., Buonomenna, M. G., & Lai, C. W. (2023). Recent Advances in Metal-Organic Framework (MOF) Asymmetric Membranes/Composites for Biomedical Applications. *Symmetry* 2023, Vol. 15, Page 403, 15(2), 403. <https://doi.org/10.3390/SYM15020403>

64 Sun, Z., Li, T., Mei, T., Liu, Y., Wu, K., Le, W., & Hu, Y. (2023). Nanoscale MOFs in nanomedicine applications: from drug delivery to therapeutic agents. *Journal of Materials Chemistry B*, 11(15), 3273–3294. <https://doi.org/10.1039/D3TB00027C>

65 McKinlay, A. C., Morris, R. E., Horcajada, P., Férey, G., Gref, R., Couvreur, P., & Serre, C. (2010). BioMOFs: Metal–Organic Frameworks for Biological and Medical Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(36), 6260–6266. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201000048>

66 Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebban, M., Taulelle, F., & Férey, G. (2006). Metal–Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(36), 5974–5978. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200601878>

67 Liu, B., Li, H., Xu, X., Li, X., Lv, N., Singh, V., Stoddart, J. F., York, P., Xu, X., Gref, R., & Zhang, J. (2016). Optimized synthesis and crystalline stability of γ -cyclodextrin metal-organic frameworks for drug adsorption. *International Journal of Pharmaceutics*, 514(1), 212–219. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2016.09.029>

68 Zhang, X., Liu, L., Huang, L., Zhang, W., Wang, R., Yue, T., Sun, J., Li, G., & Wang, J. (2019). The highly efficient elimination of intracellular bacteria via a metal organic framework (MOF)-based three-in-one delivery system. *Nanoscale*, 11(19), 9468–9477. <https://doi.org/10.1039/C9NR01284B>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

70 Li, S., Wang, K., Shi, Y., Cui, Y., Chen, B., He, B., Dai, W., Zhang, H., Wang, X., Zhong, C., Wu, H., Yang, Q., & Zhang, Q. (2016). Novel Biological Functions of ZIF-NP as a Delivery Vehicle: High Pulmonary Accumulation, Favorable Biocompatibility, and Improved Therapeutic Outcome. *Advanced Functional Materials*, 26(16), 2715–2727.

<https://doi.org/10.1002/ADFM.201504998>

71 He, C., Lu, K., Liu, D., & Lin, W. (2014). Nanoscale Metal–Organic Frameworks for the Co-Delivery of Cisplatin and Pooled siRNAs to Enhance Therapeutic Efficacy in Drug-Resistant Ovarian Cancer Cells. *Journal of the American Chemical Society*, 136(14), 5181.

<https://doi.org/10.1021/JA4098862>

72 Lu, K., He, C., & Lin, W. (2014). Nanoscale metal-organic framework for highly effective photodynamic therapy of resistant head and neck cancer. *Journal of the American Chemical Society*, 136(48), 16712–16715.

https://doi.org/10.1021/JA508679H/SUPPL_FILE/JA508679H_SI_002.PDF

73 Böll, K., Zimpel, A., Dietrich, O., Wuttke, S., Peller, M., Böll, K., Dietrich, O., Peller, M., Zimpel, A., Wuttke, S., & Wuttke BCMaterials, S. (2020). Clinically Approved MRI Contrast Agents as Imaging Labels for a Porous Iron-Based MOF Nanocarrier: A Systematic Investigation in a Clinical MRI Setting. *Advanced Therapeutics*, 3(1), 1900126.

<https://doi.org/10.1002/ADTP.201900126>

74 Meng, Z., Huang, H., Huang, D., Zhang, F., & Mi, P. (2021). Functional metal–organic framework-based nanocarriers for accurate magnetic resonance imaging and effective eradication of breast tumor and lung metastasis. *Journal of Colloid and Interface Science*, 581, 31–43. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2020.07.072>

75 Wang, L., Zheng, M., & Xie, Z. (2018). Nanoscale metal–organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(5), 707–717. <https://doi.org/10.1039/C7TB02970E>

76 Zhang, T., Wang, L., Ma, C., Wang, W., Ding, J., Liu, S., Zhang, X., & Xie, Z. (2017). BODIPY-containing nanoscale metal–organic frameworks as contrast agents for computed tomography. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(12), 2330–2336.

<https://doi.org/10.1039/C7TB00392G>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

77 Robison, L., Zhang, L., Drout, R. J., Li, P., Haney, C. R., Brikha, A., Noh, H., Mehdi, B. L., Browning, N. D., Dravid, V. P., Cui, Q., Islamoglu, T., & Farha, O. K. (2019). A Bismuth Metal-Organic Framework as a Contrast Agent for X-ray Computed Tomography. *ACS Applied Bio Materials*, 2(3), 1197–1203.

https://doi.org/10.1021/ACSABM.8B00778/ASSET/IMAGES/LARGE/MT-2018-007789_0004.JPEG

78 Chen, D., Yang, D., Dougherty, C. A., Lu, W., Wu, H., He, X., Cai, T., van Dort, M. E., Ross, B. D., & Hong, H. (2017). In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal-Organic Frameworks Nanomaterials. *ACS Nano*, 11(4), 4315–4327.

https://doi.org/10.1021/ACSANO.7B01530/ASSET/IMAGES/LARGE/NN-2017-01530Q_0006.JPEG

79 Duan, D., Liu, H., Xu, M., Chen, M., Han, Y., Shi, Y., & Liu, Z. (2018). Size-Controlled Synthesis of Drug-Loaded Zeolitic Imidazolate Framework in Aqueous Solution and Size Effect on Their Cancer Theranostics in Vivo. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(49), 42165–42174. https://doi.org/10.1021/ACSAMI.8B17660/ASSET/IMAGES/MEDIUM/AM-2018-17660W_M002.GIF

80 Zhu, X., Zheng, H., Wei, X., Lin, Z., Guo, L., Qiu, B., & Chen, G. (2013). Metal–organic framework (MOF): a novel sensing platform for biomolecules. *Chemical Communications*, 49(13), 1276–1278. <https://doi.org/10.1039/C2CC36661D>

81 Xu, R., Wang, Y., Duan, X., Lu, K., Micheroni, D., Hu, A., & Lin, W. (2016). Nanoscale Metal-Organic Frameworks for Ratiometric Oxygen Sensing in Live Cells. *Journal of the American Chemical Society*, 138(7), 2158–2161.

https://doi.org/10.1021/JACS.5B13458/ASSET/IMAGES/LARGE/JA-2015-13458V_0003.JPEG

82 Zhao, D., Zhang, J., Yue, D., Lian, X., Cui, Y., Yang, Y., & Qian, G. (2016). A highly sensitive near-infrared luminescent metal–organic framework thermometer in the physiological range. *Chemical Communications*, 52(53), 8259–8262.

<https://doi.org/10.1039/C6CC02471H>

83 Chen, Y., & Ma, S. (2016). Biomimetic catalysis of metal–organic frameworks. *Dalton Transactions*, 45(24), 9744–9753. <https://doi.org/10.1039/C6DT00325G>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

84 Chen, Y., Hoang, T., & Ma, S. (2012). Biomimetic catalysis of a porous iron-based metal-metalloporphyrin framework. *Inorganic Chemistry*, 51(23), 12600–12602.

https://doi.org/10.1021/IC301923X/SUPPL_FILE/IC301923X_SI_001.PDF

85 Ma, X., Ren, X., Guo, X., Fu, C., Wu, Q., Tan, L., Li, H., Zhang, W., Chen, X., Zhong, H., & Meng, X. (2019). Multifunctional iron-based Metal–Organic framework as biodegradable nanozyme for microwave enhancing dynamic therapy. *Biomaterials*, 214, 119223. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.119223>

86 Ma, Y., Gao, W., Zhang, Y., Yang, M., Yan, X., Zhang, Y., Li, G., Liu, C., Xu, C., & Zhang, M. (2022). Biomimetic MOF Nanoparticles Delivery of C-Dot Nanozyme and CRISPR/Cas9 System for Site-Specific Treatment of Ulcerative Colitis. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 14(5), 6358–6369.

https://doi.org/10.1021/ACSAMI.1C21700/ASSET/IMAGES/LARGE/AM1C21700_0007.JPEG

87 Shyngys, M., Ren, J., Liang, X., Miao, J., Blocki, A., & Beyer, S. (2021). Metal-Organic Framework (MOF)-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 603608.

<https://doi.org/10.3389/FBIOE.2021.603608>

88 Fan, Y., Zhang, Y., Zhao, Q., Xie, Y., Luo, R., Yang, P., & Weng, Y. (2019). Immobilization of nano Cu-MOFs with polydopamine coating for adaptable gasotransmitter generation and copper ion delivery on cardiovascular stents. *Biomaterials*, 204, 36–45.

<https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.03.007>

89 Xue, Y., Zhu, Z., Zhang, X., Chen, J., Yang, X., Gao, X., Zhang, S., Luo, F., Wang, J., Zhao, W., Huang, C., Pei, X., Wan, Q., Xue, Y., Zhu, Z., Zhang, X., Chen, J., Gao, X., Zhang, S., ... Huang, C. (2021). Accelerated Bone Regeneration by MOF Modified Multifunctional Membranes through Enhancement of Osteogenic and Angiogenic Performance. *Advanced Healthcare Materials*, 10(6), 2001369.

<https://doi.org/10.1002/ADHM.202001369>

90 Yu, D., Ma, M., Liu, Z., Pi, Z., Du, X., Ren, J., & Qu, X. (2020). MOF-encapsulated nanozyme enhanced siRNA combo: Control neural stem cell differentiation and ameliorate cognitive impairments in Alzheimer's disease model. *Biomaterials*, 255, 120160.

<https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2020.120160>

Redes Organometálicas (MOFs): Estratégias de Síntese e Potencial Aplicabilidade em Inovações Terapêuticas

91 Bhattacharjee, S., Jang, M. S., Kwon, H. J., & Ahn, W. S. (2014). Zeolitic Imidazolate Frameworks: Synthesis, Functionalization, and Catalytic/Adsorption Applications. In *Catalysis Surveys from Asia* (Vol. 18, Issue 4, pp. 101–127). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10563-014-9169-8>

92 Liu, Y., Zhao, Y., & Chen, X. (2019). Bioengineering of Metal-organic Frameworks for Nanomedicine. *Theranostics*, 9, 11. <https://doi.org/10.7150/thno.31918>