



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL - CCEN
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Amanda Lima Barros

**Identificação de Metal-Organic Frameworks com Potencial para o
Carreamento de Fármacos: Uma Conexão entre Experimental e
Computacional**

Recife
2018

Amanda Lima Barros

**Identificação de Metal-Organic Frameworks com Potencial para o
Carreamento de Fármacos: Uma Conexão entre Experimental e
Computacional**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de
Pernambuco como requisito parcial para
obtenção do título de Doutora em
Química

Área de concentração: Química Inorgânica

Orientador: Prof^o. Dr. Severino Alves Júnior

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Thereza Amélia Soares

Recife
2018

Catálogo na fonte
Mariana de Souza Alves CRB4-2106

B277i Barros, Amanda Lima
Identificação de Metal-Organic Frameworks com Potencial para o Carreamento de Fármacos: uma Conexão entre Experimental e Computacional – 2018.
118 f.: il., fig., tab.

Orientador: Severino Alves Júnior
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.
CCEN. Química. Recife, 2018.
Inclui referências e apêndices.

1. Química inorgânica. 2. Adsorção de fármacos. 3. Carreamento controlado de fármacos. 4. Fármacos em redes cristalinas. I. Alves Júnior, Severino (orientador). II. Título.

546 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2019-69

AMANDA LIMA BARROS

**IDENTIFICAÇÃO DE METAL-ORGANIC FRAMEWORK COM POTENCIAL PARA O
CARREAMENTO DE FÁRMACOS: UMA CONEXÃO ENTRE EXPERIMENTAL E
COMPUTACIONAL**

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

Aprovado em: 21/06/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Severino Alves Junior (Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Roberto Dias Lins
FIOCRUZ

Prof. Júlio Cosme Santos da Silva
Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Eduardo Henrique Lago Falcão
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Carlos Alberto Fernandes de Oliveira
Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia da Paraíba

RESUMO

Neste trabalho foram realizadas simulações de *docking* molecular e Monte Carlo grão- canônico (GCMC) para sistemas compostos de redes cristalinas do tipo *metal organic framework* (MOFs) e fármacos visando a investigação dos sítios e tipos de interações mais favoráveis durante o processo de incorporação. Primeiramente estudamos um sistema composto pelo fármaco 5-fluoracil (5-FU) e um conjunto de três MOFs inéditas cuja estrutura cristalográfica de alta resolução foi determinada por colaboradores. A simulação de Monte Carlo mostrou que o 5-fluoracil preenche os poros das MOFs 1 e 2 de modo aleatório, e liga-se a estes predominantemente através de interações eletrostáticas entre os íons metálicos e os grupos carboxilato dos ligantes orgânicos. Já para a MOF 3, que possui dois tipos distintos de poros, os resultados sugerem que a adsorção do fármaco ocorre em duas etapas. Primeiramente, as moléculas de 5-FU preenchem os poros maiores, formando agregados predominantemente via interações de van der Waals. Em seguida, após os poros maiores terem sido ocupados, ligam-se aos poros menores através de interações eletrostáticas. Foram determinadas também as capacidades de adsorção de cada MOF em relação ao fármaco. Os valores calculados via simulação computacional são aproximadamente 40% menores do que os valores calculados experimentalmente, embora reproduzam corretamente a tendência experimental. Simulações de *docking* molecular também foram realizadas para o sistema envolvendo a MOF 3 e o 5-FU. Este método é capaz de discriminar a preferência do fármaco 5-FU por um dos dois tipos de poros da MOF 3. Para o poro menor, a conformação obtida apresenta uma energia de ligação mais favorável do que aquela do poro maior. Ao analisar as contribuições de cada interação para a energia de ligação, observamos que as interações eletrostáticas são dominantes na conformação ligada ao poro menor. Estes resultados são consistentes com aqueles obtidos pelo método GCMC. A partir da comparação entre resultados obtidos experimentalmente e através das simulações, nós propomos um mecanismo molecular da liberação de 5-FU nas MOF 1-3. Um segundo trabalho envolvendo a ZIF-8 (*Zeolitic Imidazolate Framework*) e o fármaco 5-Fluoracil foi realizado a fim de avaliar a influência dos parâmetros de campo de força e carga atômica sobre os resultados obtidos por simulações de GCMC. Foram realizadas simulações sob 16 valores de pressão, com três campos de força e quatro conjuntos de cargas atômicas. Os resultados mostraram que os campos de força têm uma influência significativa nos resultados das simulações, diferentemente das cargas atômicas que não afetaram os resultados significativamente. No que diz respeito ao modo de interação entre o fármaco e a MOF, observamos uma similaridade entre todos os sistemas estudados. As moléculas de 5-FU ligam-se às cavidades da ZIF-8 na forma de agregados, interagindo fracamente como o grupo imidazol e íons Zn^{2+} que encontram-se protegidos pela estrutura da rede. Esse fato pode ser razão pelo qual o conjunto de cargas atômicas não interfira nos resultados da simulação, visto que o 5-FU interagem em sua maior parte consigo mesmo.

Palavras-chave: Adsorção de fármacos. Carreamento controlado de fármacos. Fármacos em redes cristalinas.

ABSTRACT

We have performed molecular docking and grand canonical Monte Carlo (GCMC) simulations for systems composed of metal organic frameworks (MOFs) and drugs in order to identify potential binding sites and the most favorable binding interactions in the process of drug incorporation in these materials. Firstly, we have characterized the binding preferences and loading capacity for 5-fluorouracil (5-FU) into three novel MOFs. The Monte Carlo simulation showed that 5-FU fills up the pores of MOFs 1 and 2 in a random manner predominantly through electrostatic interactions with the metal ions and the carboxylate groups of organic ligands. However, MOF 3 exhibits two distinct pores with respect to dimension and chemical composition. As result, 5-FU binds preferentially to one pore and subsequently the other. We propose that the adsorption process of 5-FU to MOF 3 takes place in two steps. First, the 5-FU molecules fill up larger pores, forming aggregates. In this case, the van der Waals interactions are dominant. Then, after the larger pores have been filled, the smaller pores are filled, and the drug interacts with the MOF mostly through electrostatic interactions. We also investigated the adsorptive capacities of each MOF with respect to 5-FU. The drug loading values calculated from the simulations are approximately 40% lower than the values calculated from the experimental measurements. Nonetheless, the experimental trend is reproduced by the calculated values. We have also performed molecular docking simulations for 5-FU and MOF 3 for comparison with the GCMC method. Likewise, the molecular docking results show a preferential affinity of 5-FU for one of the two pores. Hence, 5-FU populates first the largest pore forming aggregates, which are kept through van der Waals interactions. Only after the largest pore is filled up, the smaller pore is populated. Electrostatic interactions are the dominant driving force for association of 5-FU into the smallest pore. These results are in agreement with those obtained by GCMC. From the comparison of results obtained experimentally and through simulations, we propose a molecular mechanism of release of 5-FU of the three network. We have performed additional simulations between ZIF-8 (Zeolitic Imidazolate Framework) and 5-Fluoracil in order to evaluate the influence of the force field and atomic charge parameters on the results of GCMC simulations. Simulations were carried out under 16 different pressures, using three different force field parameters and four sets of atomic charges. The results showed that the force fields have a significant influence on the results of the simulations, unlike the atomic charges which does not affect significantly the results. Regarding the mode of interaction between 5-FU and ZIF-8, we observed a similarity between all the systems studied. The 5-FU molecules bind to the pores in ZIF-8 as aggregates which interact only weakly with the imidazolate group and Zn^{2+} ions. These metals are well shielded in the cavities by the framework structure. This fact may be the reason why the set of atomic charges has little effect on the final results from of the simulation since 5-FU interacts for the most part with itself.

Keywords: Adsorption of drug. Controlled drug delivery. Drugs in crystalline networks.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	A) ESQUEMA ESTRUTURAL DE UMA MOF. B) UNIDADE SBU DA MOF-5 FORMADA ATRAVÉS DA REAÇÃO DE UM SAL DE ZN E O LIGANTE ORGÂNICO BDC. O (VERMELHO), ZN (AZUL), C (PRETO). ¹³	13
FIGURA 2-	CRESCIMENTO DE ESTRUTURAS DE MOFs DEPOSITADAS NO CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE ¹⁹	14
FIGURA 3-	SÉRIE DE MOFs ISORETICULARES. ²³	17
FIGURA 4-	DIMENSÕES A) DO FÁRMACO DOXORRUBICINA (O EM VERMELHO, C EM AZUL CLARO, N EM AZUL ESCURO E H EM BRANCO) E B) DA MOF ZIF-8 (ZN EM AMARELO, N EM AZUL, C EM CINZA E H EM BRANCO.	20
FIGURA 5-	REPRESENTAÇÃO DA ZIF-8 E DAS CONFORMAÇÕES DOCADAS E DE MENOR ENERGIA DA DOXORRUBICINA EM A E B, RESPECTIVAMENTE. ⁴⁵	21
FIGURA 6-	REPRESENTAÇÃO DA ZNBDC (ZN EM ROSA, C EM CINZA, O EM VERMELHO E H EM BRANCO) E DA CONFORMAÇÃO DE MENOR ENERGIA DO IBUPROFENO (EM VERDE). ⁴⁷	21
FIGURA 7-	ESTRUTURA DO 5-FLUORACIL.....	23
FIGURA 8-	EXEMPLIFICAÇÃO DA METODOLOGIA DE DOCKING MOLECULAR EVIDENCIANDO A BUSCA CONFORMACIONAL EM TRÊS DIMENSÕES NA REGIÃO DE INTERESSE A PARTIR DA VARIAÇÃO DE ÂNGULOS, DIEDROS E CARGA DA MOLÉCULA LIGANTE.	27
FIGURA 9-	DIAGRAMA ILUSTRATIVO DO ALGORITMO DE METROPOLIS.	29
FIGURA 10-	ESTRUTURA DOS LIGANTES (A) H4L1 (2,6-DI(3,5-DICARBOXI-FENIL)PIRIDINA) E (B) H4L2 (2,5-DI(3',5'-DICARBOXI-FENIL)PIRIDINA)) E DAS MOF 1 (C), MOF 2 (D) E MOF 3 (E).....	38
FIGURA 11-	PERFIL DE LIBERAÇÃO DO 5-FU NA (A) MOF 1, (B) MOF 2 E (C) MOF 3.	39
FIGURA 12-	DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO POROS PARA A MOF 1 (SMMOF), MOF 2 (CuMOF) E MOF 3 (ZnMOF).	40
FIGURA 13-	SEQUÊNCIA DA SIMULAÇÃO GCMC DA ADSORÇÃO DE 5-FU NA MOF 1. MOLÉCULAS DE 5-FU SÃO MOSTRADAS NA REPRESENTAÇÃO VAN DER WAALS. ÁTOMOS DOS LIGANTES ORGÂNICOS DA MOF 1 SÃO MOSTRADOS NA REPRESENTAÇÃO LICORICE. ESFERAS AMARELAS REPRESENTAM OS ÁTOMOS SM.	42
FIGURA 14-	SEQUÊNCIA DA SIMULAÇÃO GCMC DA ADSORÇÃO DE 5-FU NA MOF 2. MOLÉCULAS DE 5-FU SÃO MOSTRADAS NA REPRESENTAÇÃO VAN DER WAALS. ÁTOMOS DOS LIGANTES ORGÂNICOS DA MOF 2 SÃO MOSTRADOS NA REPRESENTAÇÃO LICORICE. ESFERAS AZUIS REPRESENTAM OS ÁTOMOS CU.	43
FIGURA 15-	SEQUÊNCIA DA SIMULAÇÃO GCMC DA ADSORÇÃO DE 5-FU NA MOF 3. MOLÉCULAS DE 5-FU SÃO MOSTRADAS NA REPRESENTAÇÃO VAN DER WAALS. ÁTOMOS DOS LIGANTES ORGÂNICOS DA MOF 3 SÃO MOSTRADOS NA REPRESENTAÇÃO LICORICE. ESFERAS LARANJAS REPRESENTAM OS ÁTOMOS ZN.	43
FIGURA 16-	MODO DE INTERAÇÃO DO 5-FU NOS DOIS TIPOS DE POROS DA MOF 3 DE ACORDO COM OS CÁLCULOS DE DOCKING MOLECULAR	47
FIGURA 17-	DIFRATOGRAMA DE PÓ EXPERIMENTAL DA ZIF-8 SINTETIZADA E O CALCULADO OBTIDO ATRAVÉS DA ESTRUTURA PRESENTE NA LITERATURA.	54
FIGURA 18-	ESPECTRO DE FTIR DA ZIF-8	55
FIGURA 19-	CURVA TERMOGRAVIMÉTRICA DA ZIF-8 ANTES E APÓS O PROCESSO DE SECAGEM.....	56
FIGURA 20-	MICROGRAFIAS DA ZIF-8	57
FIGURA 21-	CURVA ANALÍTICA PARA O 5-FU (□ MAX= 285 NM).	58
FIGURA 22-	COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFRATOGRAMA DE PÓ DA ZIF-8 OBTIDOS ATRAVÉS DA ESTRUTURA PRESENTE NA LITERATURA E O EXPERIMENTAL APÓS A INCORPORAÇÃO DO 5-FU.	59
FIGURA 23-	ISOTERMAS DE ADSORÇÃO OBTIDA ATRAVÉS DAS SIMULAÇÕES DE GCMC UTILIZANDO OS PARÂMETROS DO CAMPO DE FORÇA UFF E 4 CONJUNTOS DE CARGAS ATÔMICAS (CHELPG, DFT, EQEQ E REPEAT).....	60
FIGURA 24-	ISOTERMAS DE ADSORÇÃO OBTIDA ATRAVÉS DAS SIMULAÇÕES DE GCMC UTILIZANDO OS PARÂMETROS DO CAMPO DE FORÇA UFF-MODE E 4 CONJUNTOS DE CARGAS ATÔMICAS (CHELPG, DFT, EQEQ E REPEAT).....	60
FIGURA 25-	ISOTERMAS DE ADSORÇÃO OBTIDA ATRAVÉS DAS SIMULAÇÕES DE GCMC UTILIZANDO OS PARÂMETROS DO CAMPO DE FORÇA UFF E 4 CONJUNTOS DE CARGAS ATÔMICAS (CHELPG, DFT, EQEQ E REPEAT).....	61

FIGURA 26-	COMPARAÇÃO DAS QUANTIDADES DE 5-FU CARREGADAS (LOADING) PELA ZIF-8 OBTIDAS DAS DIFERENTES SIMULAÇÕES REALIZADAS.	62
FIGURA 27-	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO MODO DE INTERAÇÃO ENTRE O 5-FU E A ZIF-8 SUGERIDO PELAS SIMULAÇÕES REALIZADAS.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	VALORES DE ENERGIA DE LIGAÇÃO PARA OS SISTEMAS FORMADOS ENTRE A ZNBDC E IBUPROFENO, AZUL DE METILENO E AMOXICILINA. ⁴⁷	22
TABELA 2-	PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DAS MOFS 1, 2 E 3. VOLUME DE PORO ACESSÍVEL V_{ac} (CM^3G^{-1}), ÁREA ACESSÍVEL A_{sa} ($M^2 G^{-1}$), DIMENSÃO MÁXIMA DE PORO D (Å), DENSIDADE CRISTALINA P ($G CM^{-3}$) E O CARREGAMENTO MÁXIMO CALCULADO E EXPERIMENTAL ($G G^{-1}$).	44
TABELA 3-	ENERGIAS DE LIGAÇÃO E VALORES DE CONTRIBUIÇÃO ELETROSTÁTICA E DE VAN DER WALLS OBTIDAS APÓS O DOCKING MOLECULAR DE 5-FU NA MOF 3.	47
TABELA 4-	VALORES DE ABSORBÂNCIA DO 5-FU RELACIONADOS COM O TEMPO DE ADSORÇÃO NA ZIF-8	58

SUMÁRIO

1	<u>INTRODUÇÃO</u>	11
1.1	METAL-ORGANIC FRAMEWORK	12
1.1.1	APLICAÇÕES	17
2	<u>HIPÓTESES</u>	25
3	<u>FUNDAMENTAÇÃO COMPUTACIONAL</u>	26
3.1	<i>DOCKING</i> MOLECULAR	26
3.1.1	ALGORITMO GENÉTICO LAMARCKIANO	27
3.2	MONTE CARLO	27
3.2.1	ALGORITMO DE METROPOLIS	28
3.3	FUNÇÃO DE ENERGIA POTENCIAL	30
4	<u>SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS DO CARREAMENTO DO FÁRMACO 5-FLUORACIL EM NOVAS METAL-ORGANIC FRAMEWORKS</u>	32
4.1	PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	32
4.1.1	PREPARAÇÃO DE COORDENADAS ATÔMICAS	32
4.1.2	OBTENÇÃO DAS CARGAS ATÔMICAS.....	33
4.1.3	PROTOSCOLOS DE SIMULAÇÃO DE <i>DOCKING</i> MOLECULAR E MONTE CARLO	34
4.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	36
4.2.1	EXPERIMENTOS DE ADSORÇÃO DO 5-FU	36
4.2.2	EXPERIMENTOS DE LIBERAÇÃO DO 5-FU	37
4.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.3.1	RESULTADOS DA ADSORÇÃO E LIBERAÇÃO DO 5-FU NAS MOFS.....	38
4.3.2	RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO GRÃO-CANÔNICO (GCMC)	39
4.3.3	RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES DE <i>DOCKING</i> MOLECULAR.....	46
4.4	CONCLUSÕES	49
5	<u>COMPARAÇÃO DE PROTOCOLOS COMPUTACIONAIS PARA ESTIMATIVA DE CARREGAMENTO DE FÁRMACOS POR MOFS</u>	50
5.1	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	50
5.1.1	MATERIAIS	50
5.1.2	SÍNTESE ZIF-8.....	50
5.1.3	ADSORÇÃO DO 5-FU	51
5.1.4	CARACTERIZAÇÕES	51

5.2	PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	52
5.2.1	CAMPOS DE FORÇA.....	52
5.2.2	SIMULAÇÕES MONTE CARLO GRAND CANÔNICO (GCMC).....	53
5.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.3.1	SÍNTESE DA ZIF-8.....	54
5.3.2	ADSORÇÃO DO 5-FU NA ZIF-8.....	57
5.3.3	SIMULAÇÕES DE GCMC.....	59
6	<u>CONCLUSÕES</u>	<u>64</u>
7	<u>PERSPECTIVAS</u>	<u>65</u>
	<u>REFERÊNCIAS</u>	<u>66</u>
	<u>APÊNDICE A – DADOS COMPLEMENTARES</u>	<u>72</u>
	<u>APÊNDICE B – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO PERÍODO</u>	<u>118</u>

1 INTRODUÇÃO

Técnicas de simulação molecular têm desempenhando um papel cada vez mais importante na biologia, química, e em ciência de materiais, uma vez que nem todas as propriedades de sistemas moleculares são facilmente acessíveis à técnicas experimentais.^{1,2} Na maioria dos casos, os dados experimentais disponíveis correspondem à média da medida, e a distribuição das quantidades ao longo do tempo ou espaço permanecem inacessíveis do ponto de vista de escalas microscópicas. Este é o lugar onde as simulações moleculares têm a sua força já que podem complementar os resultados experimentais, fornecendo não apenas médias, mas também distribuições e séries temporais, por exemplo, distribuições de conformação ou interações entre partes de sistemas. Outra vantagem das simulações moleculares é que elas podem ser usadas para investigar as relações de causa-efeito ao mudar-se individualmente parâmetros do modelo que não podem ser mudados experimentalmente sem afetar outros parâmetros.^{3,4}

Medidas experimentais comumente comparáveis com simulações atomísticas incluem difração de raios X ou de nêutrons, ressonância magnética nuclear (RMN) (*i.e.*, desvios químicos, as constantes de acoplamento-J, tempos de relaxação e acoplamentos-dipolares), espectroscopias infravermelho, Raman e de fluorescência. O crescimento contínuo da capacidade de processamento e armazenamento dos computadores tornou possível analisar, comparar e caracterizar conjuntos de dados grandes e complexos que são obtidos a partir de experimentos com sistemas biomoleculares. Isto, por sua vez, levou à formulação de modelos de processos biomoleculares que são passíveis de simulação ou análise computacional. Ao proceder a um estudo de modelagem de um sistema específico, o nível de modelagem, isto é, a resolução espacial, a escala de tempo, e graus de liberdade de interesse, devem ser consideradas.^{4,5}

Dentre as várias áreas de pesquisa onde simulações moleculares têm sido largamente utilizadas insere-se, sem dúvida, a investigação das propriedades gerais de materiais. Uma comparação dos dados obtidos pela simulação com resultados experimentais pode levar a um entendimento detalhado sobre as características microscópicas de um dado sistema, e como estas características determinam o comportamento de propriedades macroscópicas. Em certos casos, simulações computacionais podem atuar como um guia para estudos experimentais de materiais com propriedades otimizadas. Simulações poderiam projetar teoricamente as propriedades desejáveis de materiais e somente aqueles potencialmente "promissores" viriam a ser

investigados do ponto de vista experimental.^{6,7}

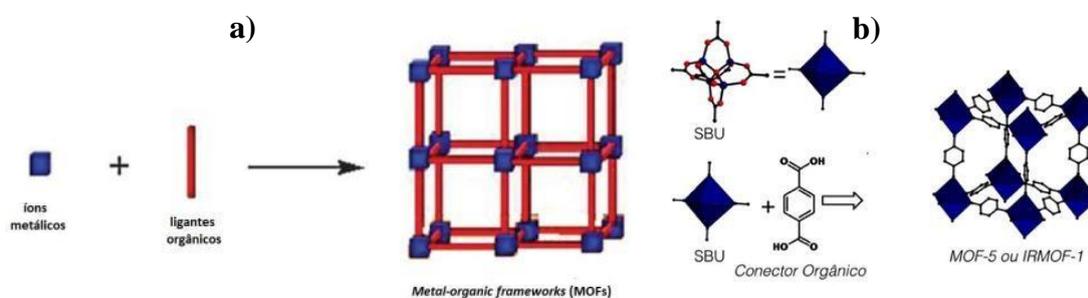
No caso de materiais, as simulações computacionais podem oferecer uma perspectiva única sobre a natureza das interações hospedeiro-hóspede ao nível atômico. Dentre os diversos materiais exaustivamente estudados, simulações moleculares envolvendo metal-organic frameworks (MOFs) têm despontado como uma área promissora de pesquisa. Simulações envolvendo adsorção de gases em MOFs, são exemplos de processos que têm sido amplamente estudados. Forrest et al., por exemplo, investigaram o mecanismo de sorção do gás hidrogênio na MOF PCN-61. As simulações forneceram detalhes atomísticos do mecanismo de sorção do gás ao possibilitar comparações diretas com observáveis experimentais típicos, como isotermas de sorção e calor isostérico de adsorção.⁸ Outro exemplo de simulação envolvendo gases e MOF é apresentado no trabalho de Pérez e colaboradores, onde foi estudada a difusão dos gases CO₂ e CH₄ na MOF, relativamente flexível, NH₂-MIL-53(Al).⁹ As simulações moleculares apresentaram valores de entalpia de adsorção e de constante de Henry, similares aos dados experimentais para ambos os gases, bem como a seletividade para o dióxido de carbono na presença de metano. As etapas encontradas na isoterma de adsorção do CO₂, devido a flexibilidade da MOF também foram bem reproduzida nas simulações. Os autores mostram neste trabalho, que simulações envolvendo adsorção e difusão de gases em MOFs relativamente flexíveis, podem ser realizadas sem o emprego de campos de força flexíveis. No entanto, a utilização de simulações computacionais para investigar a adsorção de moléculas com um moderado número de graus de liberdade, como fármacos, em materiais porosos permanece um desafio devido à necessidade de uma amostragem conformacional adequada e à dificuldade de inserção destas moléculas no interior de poros com dimensões espaciais da mesma ordem do substrato. Assim, estudos de modelagem em sistemas fármaco-MOFs são consideravelmente escassos. Com destaque para os trabalhos publicados recentemente pelos pesquisadores Horcajada, Snurr, Serrer dentre outros.^{6,10-12}

1.1 METAL-ORGANIC FRAMEWORK

Metal-Organic Frameworks (MOFs) são uma classe emergente de materiais cristalinos porosos construídos por subunidades (também conhecidas como unidades de construção secundário, ou SBUs) compostas por íons metálicos conectados a ligantes orgânicos através de grupos de coordenação tais como carboxilatos, fosfonatos, ou ligantes contendo azoto (Figura 1a).¹³ As diferenças da natureza química dos ligantes

orgânicos e os seus possíveis modos de coordenação aos íons metálicos, conferem aos pesquisadores a oportunidade de ajustar as propriedades desses materiais com grande controle para projetar materiais para aplicações específicas.^{14,15}

As unidades de construção secundária (SBUs), foram propostas em menção as unidades de construção secundária dos sólidos inorgânicos como as zeólitas. As SBUs são espécies químicas simples, enquanto que na SBU de um sólido inorgânico existem apenas partes inorgânicas, nas MOFs elas são compostas por clusters que são ligados entre si por ligantes orgânicos (Figura 1b). O uso das SBUs pode auxiliar na previsão das estruturas das MOFs.¹⁶ A concepção bem sucedida de estruturas rígidas com base em tais SBUs foi demonstrada, por exemplo, na MOF-2¹⁷ e na MOF-5.¹⁸



Devido a essa relação entre estrutura e funcionalidade, a síntese e caracterização de novas MOFs tornou-se uma área da química de crescimento extraordinário. Isso é demonstrado através do número sempre crescente de novas estruturas, publicações e citações emergentes. A Figura 2 apresenta os números de estruturas metal-orgânicas (1D, 2D e 3D) informadas na Cambridge Structural Database (CSD) de 1971 a 2011. A tendência mostra crescimento notável para todos os tipos de estrutura.¹⁹ Este aumento nas pesquisas envolvendo MOFs pode ser atribuído a cinco acontecimentos: (1) avanços na química de cluster, (2) a maturação de síntese orgânica para a preparação pertinente de ligantes e modificação pós-sintética, (3) melhoria na determinação estrutural, especialmente através de cristalografia de raios-X, e o desenvolvimento de softwares e hardwares para avaliação de propriedades de sorção, (4) aumento da interdisciplinaridade das pesquisas com MOF com seus campos vizinhos, e (5) o potencial cada vez maior em aplicações.²⁰

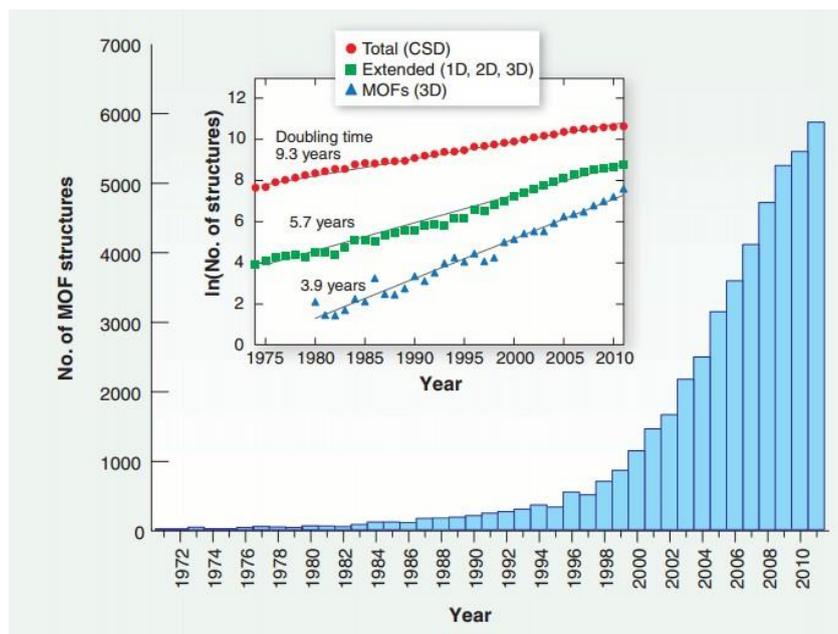


Figura 2. Crescimento de estruturas de MOFs depositadas no Cambridge Structural Database¹⁹

Durante muito tempo, os termos polímeros de coordenação, rede de coordenação e metal-organic framework (MOF) eram utilizados como sinônimos, gerando grandes discussões. Alguns grupos de pesquisa defendiam a tese de que o termo MOF deveria apenas ser utilizado para designar polímeros de coordenação que apresentam estrutura 3D.²¹ Em 2013, a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) publicou uma recomendação onde estabelece o uso de cada termo. É dito que polímero de coordenação é todo composto de coordenação que se estende continuamente em 1D, 2D ou 3D através de ligações coordenadas. O termo rede de coordenação deve ser utilizado para designar composto de coordenação que apresentam estrutura 2D ou 3D. Já a sigla MOF deve ser utilizada apenas para aqueles compostos de coordenação que apresentam poros. A IUPAC também menciona que os termos materiais ou redes híbridas orgânica/inorgânica não devem ser utilizados para designar estes tipos de compostos.²² MOFs que apresentam a mesma topologia estrutural, mas com diferentes tamanhos de poros ou com a presença de grupos funcionais são conhecidas como redes isoreticulares.²³

Cristais de MOFs são produzidos por processos de auto-montagem que permitem (de acordo com as condições adequadas) a formação de reticulados ordenados. No entanto, alcançar o controle sobre todos os parâmetros envolvidos no processo é uma tarefa desafiadora, que continua a ser um dos principais objetivos científicos para o desenvolvimento de tecnologia baseada em MOFs.²⁴

Vários fatores devem ser levados em consideração na síntese de MOFs. A obtenção pode ocorrer à temperatura ambiente, bem como a elevadas temperaturas, através de métodos solvotérmicos ou hidrotérmicos. Alguns dos parâmetros a serem levados em consideração são: pH, concentração dos reagentes, temperatura, tempo de reação e rota de síntese. Qualquer variação em alguns destes parâmetros, ainda que mínima, pode alterar consideravelmente a geometria e a dimensão da rede obtida. Alguns dos principais métodos de síntese utilizados são listados a seguir.

➤ Síntese Hidro/solvotermal

Um dos métodos de síntese mais utilizado é o hidro/solvotermal. Este método utiliza água e/ou outros solventes orgânicos, como por exemplo dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), etc. As reações ocorrem em recipientes selados, sob temperaturas moderadas. Este método de síntese é o mais usado e eficiente no crescimento de sólidos cristalinos, proporcionando altos rendimentos. O inconveniente fica por conta dos longos tempos de reação, tipicamente dias.^{25,26}

➤ Síntese por Microondas (MW)

Sínteses utilizando radiação magnética na região de microondas têm sido amplamente aplicadas para a obtenção rápida de materiais nanoporosos sob condições hidrotermais. Além de rápida cristalização, outras vantagens desta técnica incluem a seletividade de fase e pequena distribuição de tamanho de partículas. Devido à interação direta da radiação com a solução/reagentes, o aquecimento por microondas é um método muito eficiente de aquecimento homogêneo. Síntese de MOFs assistida por micro-ondas utilizam normalmente temperaturas acima de 100 °C com tempos de reação raramente superior a 1 h. Em geral, radiação de MW permite a síntese rápida de cristais de menor dimensão, em comparação com o aquecimento convencional.^{27,28} A primeira síntese por microondas de MOFs foi da Cr-MIL-100.²⁹ O composto foi sintetizado em 4 h a 220 °C com um rendimento de 44%, que é comparável com a de síntese hidrotérmica convencional (220 °C e 4 dias).

➤ Síntese Eletroquímica

A síntese eletroquímica de MOFs foi relatada pela primeira vez em 2005 por pesquisadores da BASF. O seu principal objetivo é a exclusão de ânions, como nitrato, perclorato, ou cloreto, durante a síntese, que são motivo de preocupação para os processos de produção em grande escala. Em vez de utilizar sais de metais, os íons metálicos são continuamente introduzidos através de dissolução anódica para o meio reacional, que contém as moléculas de ligante dissolvido e um sal condutor. Outras vantagens da via eletroquímica é a possibilidade de executar um processo contínuo e com altos rendimentos em comparação com reações normais, corroborando com processos industriais.²⁷

Entretanto, em um estudo comparativo sobre a influência do processo de síntese sobre as propriedades da MOF denominada HKUST-1, o composto foi sintetizado por rotas solvotérmicas e eletroquímicas. Embora os resultados de DRX demonstrem que em ambas as sínteses a HKUST-1 tenha sido formada, experimentos de termogravimetria, análises elementares e experimentos de sorção mostraram que o composto sintetizado eletroquimicamente é de menor qualidade. Eles explicaram que tal fato seria consequência da rápida cristalização, o que ocasiona a incorporação de moléculas ligantes e/ou do sal de condução nos poros.³⁰

➤ Síntese Mecanoquímica

A ruptura mecânica das ligações intramoleculares, seguida de uma transformação química é o que ocorre em sínteses mecanoquímicas. Reações mecanoquímicas podem ocorrer à temperatura ambiente, sob condições livres de solvente, o que é especialmente vantajoso por questões ambientais. Partículas muito pequenas de MOFs são obtidas com bons rendimentos e em tempos de reação curtos, normalmente na faixa de 10-60 min.

Outra vantagem é que muitas vezes óxidos metálicos podem ser utilizados no lugar dos sais, o que resulta em água como o único produto secundário. A sua utilização para a síntese de MOFs foi relatada pela primeira vez em 2006.²⁸

➤ Síntese Sonoquímica

A sonoquímica lida com a aplicação de ultra-som de alta energia em uma mistura reacional. Durante a sonicação, ocorre um fenômeno chamado cavitação acústica, onde

há a formação e o colapso de bolhas com altas temperaturas (~ 5.000 K) e pressões (~ 1.000 bar). Este processo resulta em um aquecimento extremamente rápido. Neste tipo de síntese, a mistura reacional é introduzida num reator equipado com uma barra de ultra-som com uma saída de potência ajustável sem resfriamento externo. Devido as altas velocidades de aquecimento e resfriamento, os métodos sonoquímicos também apresentam menores tempo de cristalização e significativamente menores tamanhos das partículas do que aquelas obtidas pela síntese solvotermal.^{27,28} Nanocristais de HKUST-1 foram preparados utilizando ultra-som.³¹ O produto foi formado após 5 min de reação como um pó nanocristalino (10-40 nm), e aumentando o tempo de reação conduziu à cristais maiores (50-200 nm) e rendimentos mais altos.

1.1.1 APLICAÇÕES

Duas importantes características estruturais das MOFs são a alta porosidade (até 90% do volume livre) e áreas superficiais bastante elevadas, que alcançam para além de uma área superficial de Langmuir de $1.0000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$. A porosidade das MOFs se estende desde microporosa (poros $< 2\text{nm}$)³² até materiais mesoporosos (poros de 2 a 50nm)³³, fazendo com que as mesmas alcancem a separação existente entre os poros pequenos das zeólitas e os grandes poros dos silicatos.^{15,34} A diferença em tamanho dos poros é regulada pelo comprimento do ligante orgânico utilizado. O efeito da mudança do ligante na estrutura da MOF é apresentado na Figura 3, onde temos uma série de MOFs isoreticulares baseadas na estrutura da MOF-5.²³

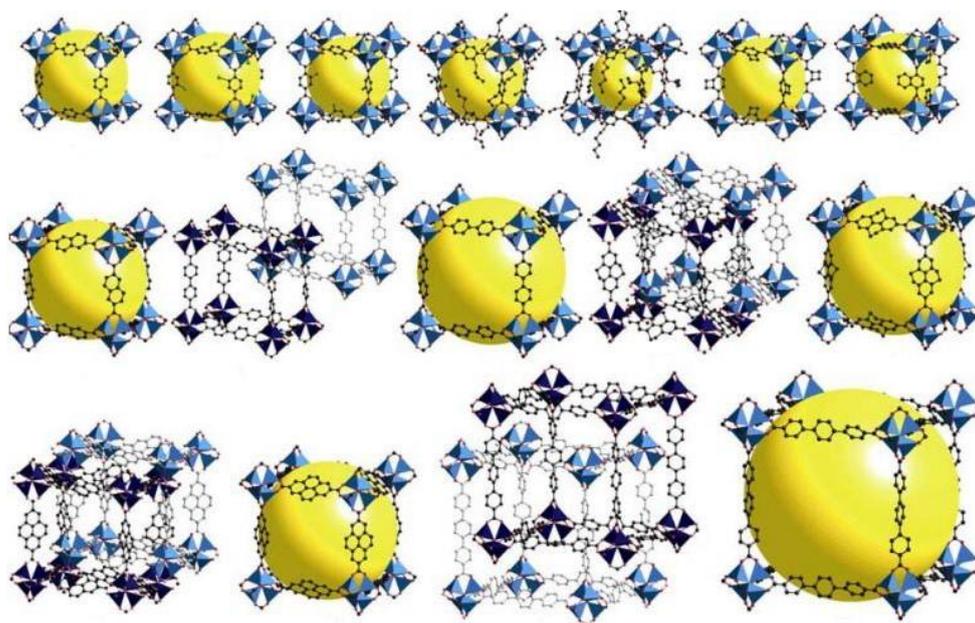


Figura 3. Série de MOFs isoreticulares.²³

Como resultado, MOFs têm mostrado uma capacidade notável em aplicações, tais como armazenamento e separação de gases,^{35,36} sequestro de poluentes, catalise,³⁷ diagnósticos e liberação controlada de fármacos dentre outros.³⁸ Millward e Yaghi, por exemplo, mediram experimentalmente a capacidade de adsorção de CO₂ de uma série de MOFs, e descobriram que a presença da MOF-177 em um recipiente leva a um aumento de cerca de 9 vezes na adsorção de CO₂, comparado ao recipiente sem o adsorvente à temperatura ambiente e 35 bar. A isoterma de adsorção foi do tipo Langmuir, a mais comum para a maioria dos adsorventes sólidos, onde pequenas mudanças na pressão resultam em grandes mudanças na capacidade de adsorção. Isto ocorre para as MOFs investigadas por Yaghi, onde em baixas pressões (~1 bar), as MOF-74, MOF-505 e Cu₃(BTC)₂ têm as maiores capacidades adsorptivas dentre as 9 MOFs testadas. Quando a pressão é maior que 15 bar, a MOF-177 supera as demais MOFs investigadas, possuindo aproximadamente o dobro da capacidade de adsorção de CO₂.³⁹

O uso da cromatografia líquida (LC) utilizando a HKUST e a MOF-5 como fases estacionárias para separações de grandes cadeias de hidrocarbonetos incluindo o benzeno, etilbenzeno, estireno, naftaleno, antraceno, fenantreno, pireno, 1,3,5-trifenilbenzeno, e 1,3,5-tris (4-bromofenil) benzeno-1 foi estudada por Matzger e co-autores.⁴⁰ Neste estudo, foi observado que a coluna com HKUST-1 exibiu excelente separação para o benzeno, naftaleno, e 1,3,5-trifenil-benzeno. Além disso, fenantreno foi adsorvido, enquanto que pireno foi eluído rapidamente nesta coluna, sugerindo que este último é volumoso o suficiente para não entrar efetivamente no interior dos poros do material. Quando a MOF-5 foi utilizada como fase estacionária, os resultados mostraram uma retenção geral inferior para todos os compostos, em comparação com a coluna com HKUST-1. Com esses resultados, foi demonstrada a capacidade das duas MOFs agirem como adsorventes para separações em fase líquida.⁴⁰

Liberação controlada de fármacos é, entretanto, uma das aplicações para MOFs que vem mais se destacando nos últimos anos, visto que essa é uma plataforma de grande potencial para transportar fármacos através do corpo de maneira a atingir com segurança o efeito terapêutico desejado, e com efeitos colaterais mínimos. Neste contexto, as primeiras MOFs utilizadas para liberação controlada de fármacos utilizavam como íon metálico o cromo, apesar da toxicidade bem conhecida deste metal.⁴¹ O fármaco ibuprofeno foi incorporado em MIL-100-(Cr) e MIL-101-(Cr) nas quantidades de 1,376 g.g⁻¹ e 0,347 g.g⁻¹ (por grama de material), respectivamente. Estas quantidades foram

relativamente maiores que aquelas obtidas em sílica mesoporosa⁴² e zeólitas⁴³. O ibuprofeno apresentou uma liberação progressiva para ambas as MOFs quando imersas em fluido corporal simulado (pH 7,4) a 37°C, sendo totalmente liberado após 3 e 6 dias para MIL-100 e MIL-101 respectivamente. Os autores propuseram que a liberação do fármaco é regulada essencialmente pelo processo de difusão relacionado com as interações entre o fármaco e a MOF.

An et al. relataram o encapsulamento do fármaco catiônico antiarrítmico, procainamida na chamada BioMOF-1.⁴⁴ Este fármaco possui curto tempo de vida e necessita ser administrado a cada 34 h, o que torna interessante a possibilidade de uma liberação controlada deste fármaco. O carregamento de procainamida foi realizado através de uma troca iônica lenta por suspensão única do sólido numa solução do fármaco, levando a uma incorporação de até 22% em peso após 15 dias. A liberação da procainamida foi alcançada após 3 dias em um tampão de fosfato pH 7,4 (PBS). O que mostra que drogas iônicas podem então ser retidas com sucesso e entregues a partir de MOFs iônica.⁴⁴ Embora o potencial das MOFs para o carregamento de fármacos seja reconhecido, pouca atenção tem sido dada ao papel das interações MOF-fármaco ao nível microscópico e ao seu impacto sobre a liberação controlada de fármacos.

Vasconcelos et al. realizaram simulações moleculares para investigar o modo de ligação do fármaco anticâncer doxorrubicina (DOXO) a ZIF-8.⁴⁵ Foram incorporadas 0,049g do fármaco DOXO por grama da MOF ZIF-8. A liberação do fármaco ocorreu de forma altamente controlada e progressiva, com 66% do fármaco liberado após 30 dias, sugerindo uma forte interação química entre ZIF-8 e DOXO. Este resultado é bastante significativo considerando-se que 100% DOXO é liberada da MOF MIL-100, em apenas 14 dias.⁴⁶ Contudo, as simulações realizadas para o sistema DOXO/ZIF-8 mostraram que a inserção do fármaco no interior dos poros deste material é energeticamente desfavorável. Estes resultados são consistentes com dados de difração de raios-x e espectroscopia de RMN os quais mostraram que a ZIF-8 possui uma estrutura bastante rígida em diferentes condições de temperatura e pressão que indicasse um possível alargamento dos poros para acomodar o fármaco.⁴⁵ De fato, o maior poro na estrutura da ZIF-8 tem um diâmetro de cerca de 11,0 Å enquanto que DOXO tem dimensões aproximadas de 13,00 Å x 10,00 Å x 6,00 Å (Figura 4), portanto, a DOXO é consideravelmente volumosa tanto para difundir através dos poros de menor dimensão, bem como para penetrar nos poros de maior dimensão da ZIF-8. Assim, baseado nestas

observações, como a DOXO poderia está adsorvida na superfície da ZIF-8 e possuir um perfil de liberação tão lento? No intuito de compreender de forma eficaz os resultados experimentais, os autores realizaram cálculos de *docking* molecular.

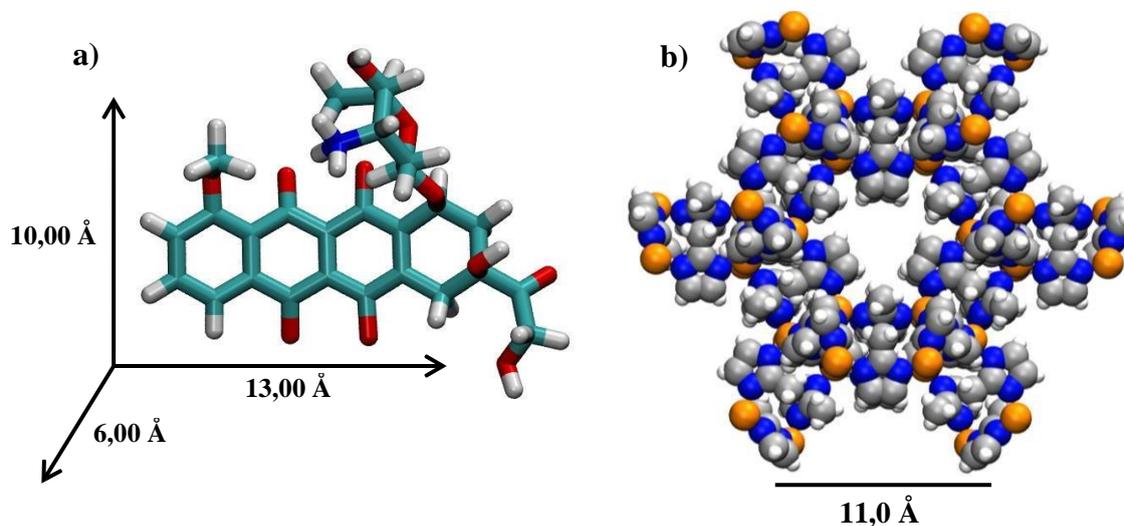


Figura 4. Dimensões a) do fármaco doxorubicina (O em vermelho, C em azul claro, N em azul escuro e H em branco) e b) da MOF ZIF-8 (Zn em amarelo, N em azul, C em cinza e H em branco).

Os cálculos de *docking* molecular realizados para o sistema DOXO/ZIF-8 mostrou que o fármaco liga-se exclusivamente na superfície da rede (Figura 5). Quando a busca conformacional é limitada ao maior poro da ZIF-8, as conformações obtidas exibem energias de interação significativamente desfavoráveis. Estas simulações mostraram que a doxorubicina interage predominantemente com os íons Zn^{2+} presentes na superfície da rede através de sítios de quelação na estrutura do fármaco. Na estrutura da ZIF-8, os íons Zn^{2+} possuem geometria tetraédrica, estando coordenados a quatro grupos imidazol. Com isso, os íons Zn^{2+} na superfície da ZIF-8 terão dois ligantes imidazol substituídos por moléculas de água. Neste caso a DOXO liga-se ao Zn^{2+} por eventual substituição dessas moléculas de água. Assim, o método de *docking* molecular contribuiu para uma visão microscópica do modo de interação entre o fármaco e a MOF, oferecendo alternativas para explicar o comportamento de liberação do fármaco observado experimentalmente.

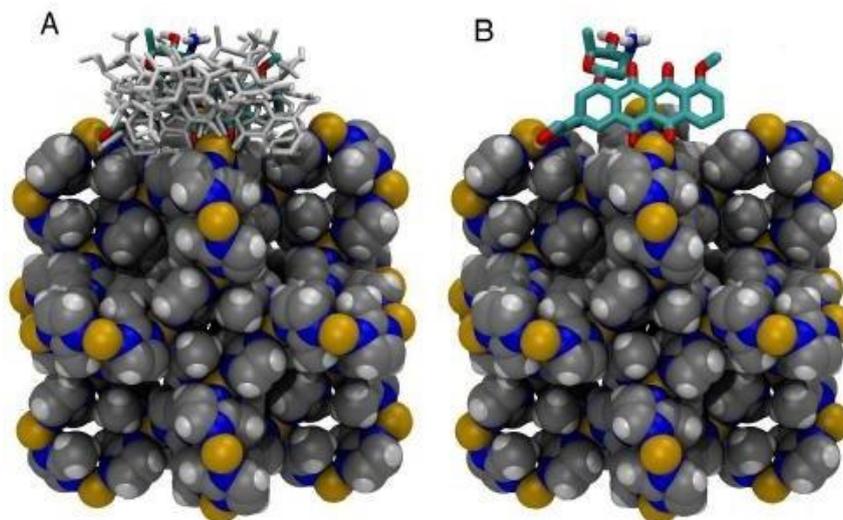


Figura 5. Representação da ZIF-8 e das conformações docadas e de menor energia da doxorubicina em A e B, respectivamente.⁴⁵

Rodrigues et al. também utilizaram técnicas de *docking* molecular para estimar afinidades de ligação para algumas moléculas hóspedes (ibuprofeno, azul de metileno, amoxicilina, e gentamicina) interagindo com a rede bidimensional $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (ZnBDC).⁴⁷ Foi observado que o ibuprofeno liga-se ao longo de um dos lados da fenda em forma de V da ZnBDC através de interações eletrostáticas e π - π (Figura 6). As interações eletrostáticas ocorrem entre o grupo carboxílico do ibuprofeno e os íons Zn^{2+} da estrutura da MOF, enquanto que os empilhamentos π - π se dão entre os anéis aromáticos do hospedeiro e hóspede.

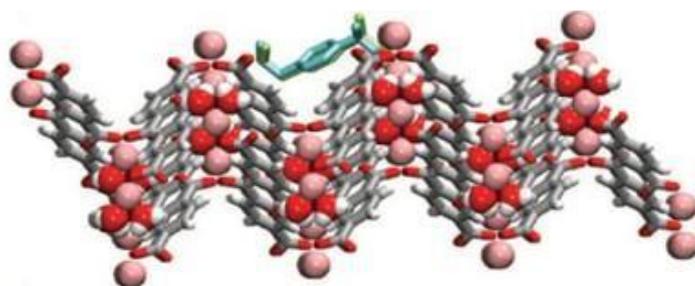


Figura 6. Representação da ZnBDC (Zn em rosa, C em cinza, O em vermelho e H em branco) e da conformação de menor energia do ibuprofeno (em verde).⁴⁷

Estando protonada ou não, a molécula de ibuprofeno apresentou a mesma conformação quando adsorvida. No caso do azul de metileno, os autores concluíram que a ligação do mesmo na rede é governada essencialmente por interações eletrostáticas, devido ao fato de que a quantidade de droga adsorvida aumenta com o aumento do pH. O modo de ligação do azul de metileno na rede não foi identificado, pois esta molécula

tem uma carga formal de +1, resultando em forte repulsão eletrostática na presença dos íons Zn^{2+} . Neste caso, o modelo está limitado devido à ausência de um tratamento explícito de estrutura eletrônica das moléculas envolvidas. Contudo, os cálculos de *docking* molecular fizeram distinção entre os fármacos que adsorvem e aqueles que não adsorvem à rede bidimensional da ZnBDC. Foi mostrado que o antibiótico gentamicina não se liga à ZnBDC devido a uma forte repulsão eletrostática. Por outro lado, o antibiótico amoxicilina liga-se a ZnBDC através de interações eletrostáticas envolvendo os seus átomos de oxigênio e o Zn^{2+} da rede. Assim, afinidade de ligação da amoxicilina na rede aumenta à medida que mais sítios de oxigênio estão disponíveis, ou seja, com o aumento do pH. A partir das energias de ligação obtidas com o cálculo de *docking* molecular, os autores ranquearam os compostos em ordem de afinidade com a ZnBDC (Tabela 1). Sendo assim possível distinguir entre bons e maus candidatos para incorporação na rede.

Tabela 1. Valores de energia de ligação para os sistemas formados entre a ZnBDC e ibuprofeno, azul de metileno e amoxicilina.⁴⁷

	Energia de Ligação (kJ mol ⁻¹)		
	Protonado	Desprotonado	Neutro
Ibuprofeno	-21.06	-77,79	n/a
Azul de Metileno	-14.28	-14,28	n/a
Amoxicilina	-4,36	-107.06	-44,59

Dentro desse contexto, MOFs vêm se destacando como plataforma para a incorporação e liberação controlada de fármacos, e o uso de métodos computacionais têm contribuído para um entendimento mais aprofundado acerca das interações substrato-MOF.

Um fármaco bastante utilizado em estudo de incorporação e liberação controlada é o 5-fluoracil (5-FU). O 5-Fluoracil é um análogo da pirimidina que atua na inibição competitiva da enzima timidilato sintetase, interferindo na síntese do DNA (Figura 7). É extensivamente empregado na quimioterapia clínica para o tratamento de câncer de colorretal, tumor cerebral, câncer do fígado, câncer do pulmão e os tumores sólidos da mama, estômago e pâncreas.⁴⁸⁻⁵⁰ No entanto, o uso do 5-FU em tratamento intravenoso tem

várias deficiências. Devido à sua meia-vida biológica curta (10-20 minutos no plasma do sangue) e não especificidade, 5-FU é frequentemente administrado em doses elevadas que induzem a toxicidade sistêmica.⁵¹ Os efeitos secundários graves, tais como leucoencefalopatia,⁵² acidente vascular cerebral,⁵³ diarreia severa⁵⁴ e mucosite gastrointestinal,⁵⁵ muitas vezes necessitam de um decréscimo na dose do fármaco ou uma suspensão do tratamento, o que pode causar a falha da quimioterapia. Por esses motivos, formas de administração alternativas são desejáveis, como o uso de carreadores para a liberação controlada.

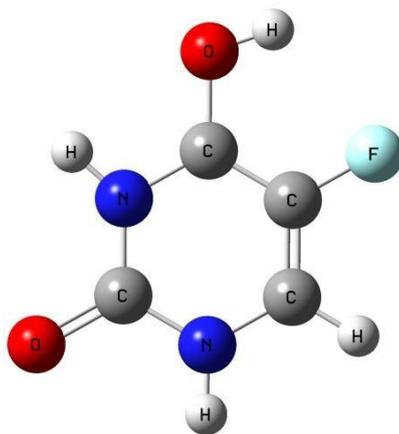


Figura 7. Estrutura do 5-Fluoracil

As Simulações computacionais vêm se mostrando boas aliadas para fornecer informações atômicas sobre adsorção (incorporação) e separação utilizando MOFs. Uma das contribuições das simulações moleculares é rastrear um grande número de MOFs de uma maneira eficiente, em termos de tempo, para identificar os materiais mais promissores para as aplicações desejadas, orientando assim os esforços experimentais que demandam tempo e recursos para esses materiais. Snurr e colaboradores, por exemplo, realizaram simulações moleculares para avaliar a adsorção do fármaco ibuprofeno em seis MOFs diferentes. Eles obtiveram resultados consistentes com os obtidos experimentalmente. Através das simulações conseguiram estudar novos materiais, como a BioMOF-100, que as simulações previram ter uma excelente capacidade de incorporação de ibuprofeno, 1969 mg.g⁻¹, seis vezes mais do que os valores encontrados em sílicas mesoporosas.¹²

A principal e talvez a mais importante informação de entrada para as simulações moleculares de MOFs é o conjunto de equações e parâmetros que descrevem as interações físicas e químicas entre as moléculas do substrato e as MOFs. Essas equações e

parâmetros juntos são conhecidos como campos de força. A precisão de uma simulação depende fortemente da escolha do campo de força. Diferentes campos de força têm sido utilizados em simulações envolvendo MOFs, cada um com sua particularidade.^{56,57}

Além dos campos de força, de modo a representar o complexo potencial eletrostático do sistema classicamente, as cargas pontuais também são uma importante informação de entrada para as simulações. A maioria dos esquemas de partição atribui cargas parciais aos átomos em vez de cargas formais. As cargas atômicas parciais atribuídas à estrutura podem afetar fortemente as seletividades de adsorção e separação das MOFs.^{58,59}

Na presente tese propõe-se investigar o mecanismo de adsorção e liberação do fármaco 5-fluoracil em diferentes redes cristalinas ao nível molecular com o intuito de identificar o potencial de carregamento de diferentes MOFs. Para isto foram combinadas simulações computacionais e técnicas de caracterização experimentais. Além disso um estudo sistemático com diferentes campos de força e conjuntos de cargas parciais foi realizado para avaliar a performance das simulações computacionais frente a resultados experimentais.

2 HIPÓTESES

As hipóteses investigadas durante desenvolvimento deste trabalho são

i. A adsorção de grandes quantidades de pequenas moléculas em redes cristalinas porosas como as MOFs tem sido interpretada na literatura científica como uma indicação da incorporação destas dentro dos poros do material. Na presente tese é investigado se pequenas moléculas ligam-se aos poros ou superfícies de algumas MOFs previamente caracterizadas como capazes de incorporar uma grande quantidade de fármacos.

ii. Simulações computacionais, as quais constituem uma simplificação da realidade representada pelo experimento, constituem uma ferramenta de predição qualitativa da afinidade de complexação de fármacos e MOFs quando devidamente validadas por técnicas experimentais de caracterização estrutural. Na presente tese é investigado se duas metodologias computacionais de baixo custo computacional e bem estabelecidas fornecem predições qualitativas consistentes com experimentos.

3 FUNDAMENTAÇÃO COMPUTACIONAL

Os métodos computacionais utilizados no presente trabalho visam, dentre outras coisas, a amostragem do espaço conformacional relacionado com os possíveis modos de interação de pequenas moléculas com sítios específicos de interação em estrutura de sistemas macromoleculares (*e.g.* proteínas, ácidos nucleicos). Neste trabalho, a utilização de tais metodologias foi expandida para o estudo da interação de pequenas moléculas, em especial fármacos, com MOFs (do inglês *Metal-Organic Framework*). Alguns dos principais aspectos dos métodos computacionais utilizados são brevemente descritos a seguir. Maiores detalhes acerca do formalismo e da implementação computacional de tais métodos podem ser encontrados nas referências citadas ao longo da seção.

3.1 DOCKING MOLECULAR

O método de *docking* molecular constitui uma ferramenta computacional para a previsão das interações intermoleculares entre uma molécula ligante e uma macromolécula com base numa função de energia potencial empírica para descrever estas interações. Tradicionalmente o método de *docking* molecular tem sido utilizado para determinar a estrutura de complexos formados a partir da interação de substratos com proteínas, e dessa forma tem contribuído significativamente para o entendimento do processo de reconhecimento molecular em sistemas biológicos, onde em alguns casos a determinação experimental não é possível ou mostra-se bastante complicada.^{60,61}

O método de *docking* molecular utiliza um algoritmo de busca para explorar diferentes conformações da molécula ligante na presença da macromolécula, e uma função de energia potencial empírica para estimar a energia de ligação entre as duas moléculas, à medida que os graus de liberdade translacional, rotacional e torsional do ligante variam durante o cálculo (Figura 8). As conformações amostradas são ranqueadas com base na energia de interação intermolecular entre a macromolécula e o ligante e, em função da similaridade estrutural das conformações geradas para o ligante.

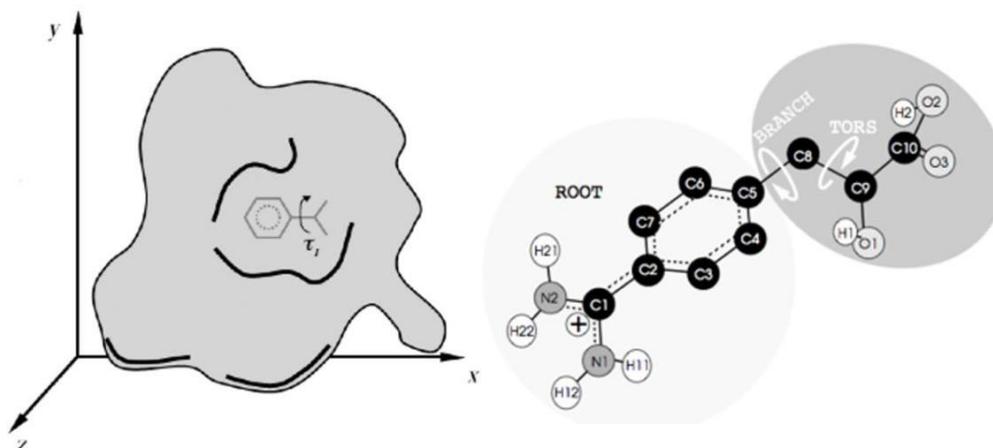


Figura 8. Exemplificação da metodologia de docking molecular evidenciando a busca conformacional em três dimensões na região de interesse a partir da variação de ângulos, diedros e carga da molécula ligante.

3.1.1 ALGORITMO GENÉTICO LAMARCKIANO

Um algoritmo de busca deve ser capaz de explorar a superfície de energia livre, com a finalidade de encontrar as conformações do ligante mais favoráveis energeticamente. Para os cálculos de *docking* molecular realizados neste trabalho foi utilizado como algoritmo de busca conformacional o genético Lamarckiano (LGA) conforme implementado no software AutoDock 4.0.

O algoritmo genético Lamarckiano é inspirado na genética mendeliana, onde a busca conformacional é iniciada a partir de uma população onde cada indivíduo é representado por uma dada conformação do ligante. Novos indivíduos ou conformações são produzidos a cada geração de novos indivíduos através de operadores de recombinação e de mutação. Este processo se repete inúmeras vezes, e após uma amostragem da ordem de 106 conformações por geração, é selecionada a conformação de menor energia para uma dada geração.⁵⁰ Desta forma, ao final de uma simulação de 100 gerações, serão selecionadas os 100 confôrmeros de menor energia.

3.2 MONTE CARLO

O método de Monte Carlo foi desenvolvido no final da segunda guerra mundial por Neumann, Ulam e Metropolis para estudos de difusão de nêutrons. O método é baseado na mecânica estatística, tendo como ideia central a utilização de amostragem aleatória para avaliar o espaço de fase de um sistema composto por várias partículas que interagem entre si via um determinado potencial empírico. Após a análise do conjunto de conformações varridas no espaço de fase, o método de Monte Carlo permite a obtenção de

propriedades termodinâmicas médias a partir do cálculo da chamada função de partição do sistema, a qual realiza uma varredura dos estados energeticamente acessíveis fornecendo então uma interpretação molecular para algumas propriedades macroscópicas, como temperatura, pressão, entre outras.⁶²

Em uma simulação de Monte Carlo, sequências de configurações são obtidas após tentativa de geração de novas configurações através do movimento de uma partícula selecionada aleatoriamente. A aceitação ou rejeição deste movimento é feita de acordo com regras de aceitação adequada. No método de Monte Carlo molecular, esta regra de aceitação ou rejeição é baseada no formalismo da mecânica estatística que relaciona a probabilidade de existência de uma dada configuração com o correspondente peso de Boltzmann desta configuração. Desta forma, o movimento tentativa deve ser aceito com uma probabilidade dada pela equação 1.⁶²

$$\text{acc}(0 \rightarrow n) = \exp\{-\beta[U(n) - U(0)]\} < 1 \quad \text{Eq. 1}$$

onde, $U(n)-U(0)$ corresponde a diferença de energia potencial entre a configuração inicial 0 e a nova configuração n.

Existem diferentes tipos de movimentos moleculares que podem ser considerados durante uma simulação de Monte Carlo, tais como: translação ou rotação da molécula, alterações de volume da caixa de simulação, transferência de uma molécula de uma caixa para outra com dois tipos de bias estatísticos (Conjunto Gibbs), etc.

Neste trabalho, o método de Monte Carlo Grão Canônico (GCMC) foi utilizado para estudar o processo de adsorção de drogas em MOFs. No conjunto Grão Canônico, o potencial químico μ , o volume V e a temperatura T são mantidos fixos, enquanto que o número de partículas pode variar. Isto mimetiza as condições de equilíbrio experimental para um processo de adsorção, onde o potencial químico no interior e fora do material deve ser igual. O potencial químico está relacionado pressão da fase gás através de uma equação de estado, e assim uma isoterma de adsorção pode ser simulada a partir de uma série de simulações em diferentes pressões.⁶³

3.2.1 ALGORITMO DE METROPOLIS

O espaço de fase de um sistema pode ser explorado de forma eficiente através do algoritmo de Metropolis. Este algoritmo permite uma amostragem configuracional representativa, ou seja, sem a necessidade de serem exploradas regiões do espaço de fase

com pesos configuracionais desprezíveis. A ideia central do algoritmo é amostrar configurações com certa probabilidade $p(r)$ de ocorrência, por exemplo, movimentos que levem duas partículas a uma proximidade excessiva resultam em energias muito desfavoráveis e, portanto, possuem uma probabilidade muito baixa de ocorrência.⁶⁴ Como já mencionado, no método de Monte Carlo, essa probabilidade é estimada levando-se em conta o fator de Boltzmann (Eq. 2)

$$p(r) = e^{-\beta U(r)} \quad \text{Eq. 2}$$

onde $\beta=1/k_B T$.

No algoritmo de Metropolis, sempre que uma mudança configuracional reduz a energia do sistema, a nova configuração é aceita com probabilidade igual a 1. A Figura 9 apresenta uma forma ilustrativa de se representar os passos do algoritmo de Metropolis.

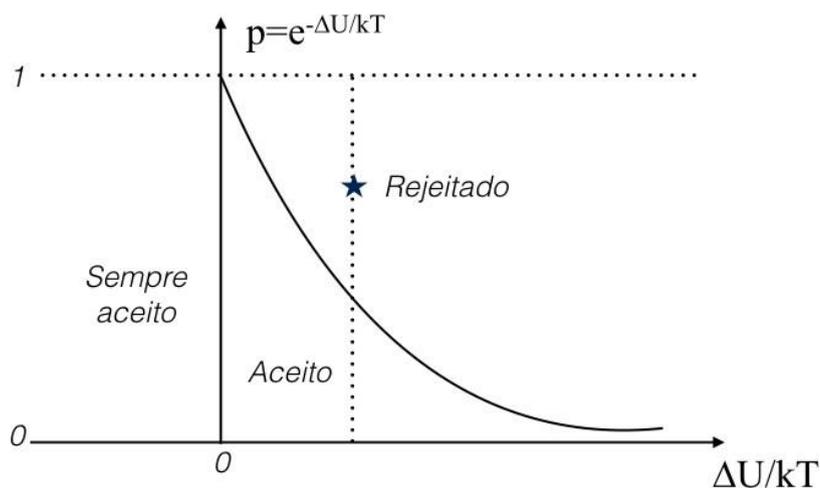


Figura 9. Diagrama ilustrativo do algoritmo de Metropolis.

Assim, o algoritmo de Metropolis consiste das seguintes etapas principais:

- 1) Especificar uma configuração inicial $r(0)$ do sistema;
- 2) Gerar uma nova configuração aleatória $r(n)$;
- 3) Calcular a variação da energia potencial $U(n)-U(0)$;
- 4) Se $U(n)-U(0) < 0$, o movimento é aceito e reinicia o passo 2;
- 5) Se $U(n)-U(0) > 0$, gerar um número aleatório p $[0,1]$;
- 6) Se $p < e^{-\beta[U(n)-U(0)]}$, a nova configuração é aceita e reinicia novamente o passo 2;
- 7) Caso contrário, aceitar a configuração anterior como a nova configuração e retornar ao passo 2;

3.3 FUNÇÃO DE ENERGIA POTENCIAL

Os métodos de *Docking* Molecular e Monte Carlo são constituídos por dois componentes: um algoritmo de busca conformacional e uma função de energia potencial baseada na Mecânica Clássica, ou seja, átomos são representados como esferas rígidas (com um raio de van der Waals específico) e cargas pontuais. Nesta seção trataremos das funções de energia potencial utilizadas em cada método.

O modelo da mecânica molecular considera as moléculas como uma coleção de átomos ligados entre si por forças elásticas ou harmônicas. Uma função de energia potencial descreve as contribuições estruturais de cada molécula através de termos ligados (comprimentos de ligação, ângulos de ligação, ângulos diedros) e termos não-ligados (interações de van der Waals e Coulomb).

O programa AutoDock⁶⁵ emprega uma função de energia empírica baseada no campo de força AMBER⁶⁶ para estimar a energia de ligação entre o complexo ligante-MOF. Esta função de energia é representada pela equação 3.⁶⁷

$$\begin{aligned}
 V = & W_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{hbound} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \\
 & + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{(-r_{ij}^2/2\sigma^2)}
 \end{aligned}
 \tag{Eq. 3}$$

O primeiro termo da equação refere-se à energia de dispersão/repulsão entre cada par de átomos do ligante i e do receptor j , a partir de parâmetros atômicos do campo de força AMBER, e r_{ij} corresponde a distância entre os átomos i e j . O segundo termo refere-se às ligações de hidrogênio, no qual os parâmetros C e D correspondem ao valor energético para interações do tipo OH, SH e NH, e o termo $E(t)$ equivale à diferença angular em relação à geometria ideal do ligante. O terceiro termo corresponde às energias eletrostáticas oriundas do potencial de Coulomb, e o quarto termo à energia de desolvatação, a qual é uma função da superfície de van der Waals (S) e do volume (V) do átomo. Os cálculos de docking com esta função de energia exibem um erro-padrão de 2-3 kcal.mol⁻¹ quando comparado às medidas experimentais de constante de ligação.

No programa MUSIC, as interações não ligadas (van der Waals e Coulomb) são descritas a partir da função potencial representada na equação 4.

$$U(R_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{R_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{R_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad \text{Eq. 4}$$

Onde $\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_i \varepsilon_j)^{1/2}$; $\sigma_{ij} = (\sigma_i \sigma_j)^{1/2}$ ou $\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j)/2$. Na equação 4, ε_i e σ_i são os parâmetros de Lennard-Jones e q_i é a carga atômica do átomo i .

4 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS DO CARREAMENTO DO FÁRMACO 5- FLUORACIL EM NOVAS METAL-ORGANIC FRAMEWORKS

Neste capítulo será apresentado e discutido o estudo envolvendo a interação do fármaco 5-Fluoracil (5-FU) com três diferentes MOFs. Este trabalho foi fruto de uma colaboração com um grupo de pesquisadores que ficaram responsáveis por todo procedimento experimental, enquanto ao nosso grupo couberam as simulações computacionais. Foram realizadas simulações de *docking* molecular e Monte Carlo Grão-Canônico (GCMC).

4.1 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

4.1.1 PREPARAÇÃO DE COORDENADAS ATÔMICAS

As coordenadas atômicas do 5-FU foram obtidas a partir de cálculos de otimização de geometria realizados com uso do programa Gaussian 09 utilizando a Teoria do Funcional de Densidade com uso do funcional B3LYP e o conjunto de funções de 6-311**. Por fim, utilizou-se o programa AutoDocktools v4.0 para conversão do formato PDB para PDBQT e assinalamento dos tipos de átomos de acordo com o campo de força para reconhecimento pelo AutoDock e AutoGrid.

As coordenadas atômicas das MOFs foram obtidas a partir das respectivas estruturas cristalográficas depositadas no Cambridge Crystallographic Data Centre (HKUST: CCDC 112954). O software Mercury v3.6 foi utilizado para replicação das células unitárias em estruturas tridimensionais de maior dimensão. Para os cálculos de *docking* molecular foram utilizadas células unitárias de dimensão 3x3x3. Como os dados cristalográficos não contêm informações sobre as posições dos átomos de hidrogênios presentes em sua estrutura, os mesmos foram adicionados utilizando o programa GaussView v5.09. Os metais foram considerados em seu estado de oxidação mais comum (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Sm^{3+}).

4.1.2 OBTENÇÃO DAS CARGAS ATÔMICAS

a. ChelpG

A partir da geometria otimizada do fármaco, as cargas atômicas foram obtidas utilizando o método ChelpG⁶⁸ ao nível B3LYP/6-311G**. Estes cálculos foram realizados utilizando o software Gaussian 09 (Apêndice A).⁶⁹

b. Método de Equilíbrio de Carga (EQeq)

Para a obtenção das cargas atômicas parciais das MOFs foi utilizado uma nova formulação do método de equilíbrio de cargas EQeq proposto recentemente por Snurr e colaboradores.⁷⁰ No método EQeq, as cargas atômicas parciais são obtidas a partir de ajustes feitos com relação ao potencial de ionização dos átomos que compõe o material. As cargas são determinadas a partir da minimização da expressão da energia do sistema escrita em função das cargas atômicas, a qual é dada pela equação 5.

$$E_{\text{Sys}}(Q_1, Q_2, \dots, Q_N) = \sum_{k=1}^N \left(E_{\text{Ik}}(Q_k^*) + \chi_{Q_k^*}(Q_k - Q_k^*) + \frac{1}{2} J_{Q_k^*}(Q_k - Q_k^*)^2 + E_{\text{Ck}} \right) \quad \text{Eq. 5}$$

Onde χ_Q e J_Q são termos relacionados aos potenciais de ionização dos átomos. E_{Ck} é a energia referente a interação da carga do k-ésimo átomo com as cargas de todos os demais átomos do sistema. A minimização da equação 6 é realizada sob a condição de que

$$\sum_{k=1}^N Q_k = Q_T \quad \text{Eq. 6}$$

onde Q_T é a carga total do sistema, a qual deve ser zero para o caso de um sistema periódico.

Essa nova versão do método EQeq tem como uma das vantagens em relação a versão original formulada por Rappé e colaboradores,⁷¹ a redução do número de parâmetros necessários no procedimento de ajuste, o que leva à um modelo mais simples que, no entanto, mantém uma boa precisão. Uma das principais vantagens deste método em comparação à cálculos baseados em métodos de química quântica é baixa demanda

computacional exigida, o qual representa um fator importante para a modelagem de sistemas contendo um elevado número de átomos, como é o caso de sólidos. No entanto, assim como os demais métodos empíricos, a qualidade dos resultados obtidos através do método EQeq é dependente da qualidade dos parâmetros utilizados na etapa de ajuste, que no caso do EQeq é o potencial de ionização dos átomos.

Alguns resultados na literatura têm mostrado que as cargas EQeq reproduzem adequadamente algumas propriedades físico-químicas envolvidas no processo de adsorção moléculas em materiais porosos. Entretanto, boa parte destes estudos foram realizados para processos de adsorção envolvendo gases leves, como CH₄, CO₂ e H₂, e materiais porosos compostos por metais convencionais como Zn e Cu.^{70,72-74} Claramente existe uma necessidade de estudos sistemáticos envolvendo outras classes de sistemas, como por exemplo, MOFs contendo íons lantanídeos, que atualmente tem ocupado um lugar de destaque na área de desenvolvimento de novos materiais inorgânicos.⁷⁵⁻⁷⁷

Neste trabalho, os cálculos das cargas atômicas das MOFs foram realizados considerando um modelo de célula unitária 1x1x1 (Apêndice I).

4.1.3 PROTOCOLOS DE SIMULAÇÃO DE *DOCKING* MOLECULAR E MONTE CARLO

a. *Docking* Molecular

Mapas de afinidade para a interação entre MOFs e 5-FU foram calculados com o programa AutoGrid4 v4.0⁷⁸ utilizando uma caixa reticulada de dimensão 126 x 126 x 126 e um espaçamento de 0,25 Å. As caixas reticuladas foram centradas de modo a permitir a busca conformacional dos ligantes na superfície e cavidades das MOFs.

O método de busca conformacional híbrido com base no algoritmo genético Lamarckiano (LGA) conforme implementado no software AutoDock4⁶⁵ foi utilizado para as simulações de *docking* molecular. Foi utilizada uma população inicial de 50 indivíduos aleatórios, um máximo de 1.5×10^6 avaliações de energia e 27000 gerações com taxas de mutação e de cruzamento de 0,02 e 0,08 respectivamente. Foi utilizado um máximo de 300 iterações por busca local. A probabilidade de cálculo de busca local para um indivíduo na população foi de 0,06, onde o número máximo de sucessos ou fracassos consecutivos antes de duplicar ou reduzir para metade o passo de busca foi de 4.

Durante a busca conformacional, o fármaco foi tratado como flexível em todas as simulações, enquanto que as estruturas das MOFs foram mantidas rígidas. Os parâmetros de van der Waals utilizados foram retirados do campo de força Amber conforme implementação no software AutoDock v4.0.⁶⁶ Interações eletrostáticas foram calculadas por um potencial de Coulomb com representação dielétrica do solvente (implícito). O potencial de dessolvatação foi estimado a partir do volume dos átomos em torno do átomo em consideração, ponderado por um parâmetro empírico de solvatação e um termo exponencial com base na distância de 3,5 Å.

As conformações de menor energia foram amostradas via *docking* molecular e classificadas em ordem crescente de energia e do desvio da raiz quadrada média (RMSD) da conformação inicial. Conformações com um RMSD menor do que 1,5 Å foram agrupadas em um “cluster”. Os cálculos de *docking* molecular foram realizados em 200 gerações.

b. Monte Carlo (MC)

As simulações de GCMC foram realizadas a 300 K, onde foram efetuadas 1×10^7 etapas de equilíbrio e 2×10^7 etapas de produção. Todos estes cálculos foram realizados utilizando o programa MUSIC.⁷⁹ O método de Monte Carlo configuracional-bias foi utilizado para tratar os movimentos envolvendo a inserção e retirada das moléculas dos substratos.^{80,81} Os mapas de potenciais utilizados como bias para o movimento de inserção do substrato no poro dos materiais foram calculados utilizando um grid de 0.1 Å e um raio de corte de 160 kJ mol^{-1} para interações não-ligadas. Todos os movimentos possuíram a mesma probabilidade. Um potencial constituído por uma componente eletrostática e uma componente de van der Waals foi utilizado na descrição das interações do ligante com as MOFs. As interações de van der Waals foram tratadas com o potencial de Lennard-Jones e os parâmetros atômicos foram obtidos do campo de força UFF (Apêndice A).⁸² As interações eletrostáticas de longa distância foram calculadas usando o método de soma Ewald.⁸³ Um raio de corte de 12 Å foi utilizado para as interações eletrostáticas de longa distância. Uma mistura de parâmetros de Lennard-Jones para as interações 5-FU--MOF e 5-FU—5-FU foram obtidas utilizando a combinação de regras de Lorentz-Berthelot. Um raio de corte de 12 Å foi utilizado para as interações de Lennard-Jones. Em todas as simulações as coordenadas dos átomos das MOFs foram tratadas como rígidas e as

deformações vibracionais e angulares do 5-FU foram desconsideradas. Para o fármaco, apenas os graus de liberdade internos foram mantidos fixos durante as simulações.

Propriedades como distribuições de tamanho de poro (PSD), volume de poro, área de superfície acessível e densidade cristalina foram calculados usando o programa Zeo++.^{84,85} Estas propriedades estruturais foram calculadas utilizando uma carga de prova de 1,2 Å de raio. O resultado de uma simulação GCMC é a quantidade absoluta de substrato adsorvida, que corresponde ao número total de moléculas presentes no poro do material, enquanto que experimentalmente geralmente o que é medido é quantidade em excesso. O número de moléculas em excesso, n , é o número de moléculas que está presente em “excesso” em relação as moléculas que estariam presentes no mesmo volume do poro em condições de bulk. Assim, uma maneira de relacionar a quantidade de moléculas em excesso, n , com o número absoluto de moléculas, n^{abs} (obtido diretamente da simulação), é através da equação 7:

$$n = n^{abs} - V^g \rho \quad \text{Eq. 7}$$

Onde V^g é o volume do poro do adsorvente e ρ é a densidade da fase gasosa de bulk calculada através da equação de estado de Peng-Robinson.

4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.2.1 EXPERIMENTOS DE ADSORÇÃO DO 5-FU

Para a adsorção do 5-FU, as MOFs foram dispersas em etanol (20 mL) contendo o fármaco na proporção 1:3 (MOF: 5-FU) e agitadas durante 3 dias. Em seguidas as amostras foram centrifugadas e lavadas (quantas vezes) com clorofórmio. A quantidade de 5-FU adsorvido nas MOFs foi estimada por espectroscopia de absorção de UV-Vis a 265 nm a partir da diferença da quantidade de fármaco adicionada e remanescente após o processo.

4.2.2 EXPERIMENTOS DE LIBERAÇÃO DO 5-FU

Para o estudo de liberação, o sólido obtido após o processo de adsorção foi colocado em um saco de diálise (MWCO = 1000). As amostras foram dialisadas em 500 mL de uma solução tampão de PBS (pH 7,4) à 37°C. Durante cada intervalo de tempo, 1 mL de solução foi retirada para análise, e 1 mL de tampão PBS fresco foi adicionado ao sistema. O percentual de liberação do 5-FU foi determinado por espectroscopia UV-Vis a 265 nm.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram sintetizadas 3 novas MOFs com as seguintes fórmulas mínimas: $\{(\text{NH}_2(\text{CH}_3)_2[(\text{Sm}_3(\text{L1})_2(\text{HCOO})_2(\text{DMF})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{DMF} \cdot 18\text{H}_2\text{O})\}_n$ (1), $\{[(\text{Cu}_2(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2.22\text{DMA})\}_n$ (2) e $\{[(\text{Zn}_2(\text{L1})(\text{DMA})) \cdot 1.75\text{DMA})\}_n$ (3), onde $\text{H}_4\text{L1} = 2,6\text{-di}(3,5\text{-dicarboxi-fenil})\text{piridina}$ e $\text{H}_4\text{L2} = 2,5\text{-di}(3,5\text{-dicarboxi-fenil})\text{piridina}$. As mesmas foram caracterizadas por diferentes técnicas, entre elas cristalografia de raios-x, infravermelho e análise térmica (Apêndice A).

A rede 1 é do tipo cúbica, possuindo o grupo espacial $I m \bar{3}$ e um volume de 56408 \AA^3 . Os parâmetros de cela são: $a = b = c = 38.3513 \text{ \AA}$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Os dados de TGA para 1 revelam uma perda de peso de 20,3% entre a temperatura ambiente e 240°C , correspondendo à perda das moléculas de DMF e água livre (cerca de 21,3%). A rede 2 é do tipo trigonal, onde $a = b = 18,6342 \text{ \AA}$, $c = 37,709 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$ e $\gamma = 120^\circ$. O grupo espacial é o $R \bar{3} m$ e o volume é de $11339,7 \text{ \AA}^3$. O composto perde solvente na faixa de $25\text{-}110^\circ\text{C}$, resultando num material cristalino azul-púrpura. A rede 2 dessolvatada se mantém estável até 115°C . As perdas totais de massa observadas com base na remoção de moléculas de DMA na primeira etapa foi de cerca de 16,6% (Cal. 17,1%) de 30 a 115°C . Por fim, o composto 3 é uma rede do tipo tetragonal, com grupo espacial $P 4/n$, volume de 7339 \AA^3 , possuindo como parâmetros de rede $a = b = 27,4541 \text{ \AA}$, $c = 9,7373 \text{ \AA}$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. A análise térmica mostra uma perda de massa de 26,5% entre $31,5$ e 190°C correspondente à liberação de moléculas de DMA (CAL. 28,9%). As estruturas das três MOFs e dos seus ligantes são apresentadas nas Figuras 10.

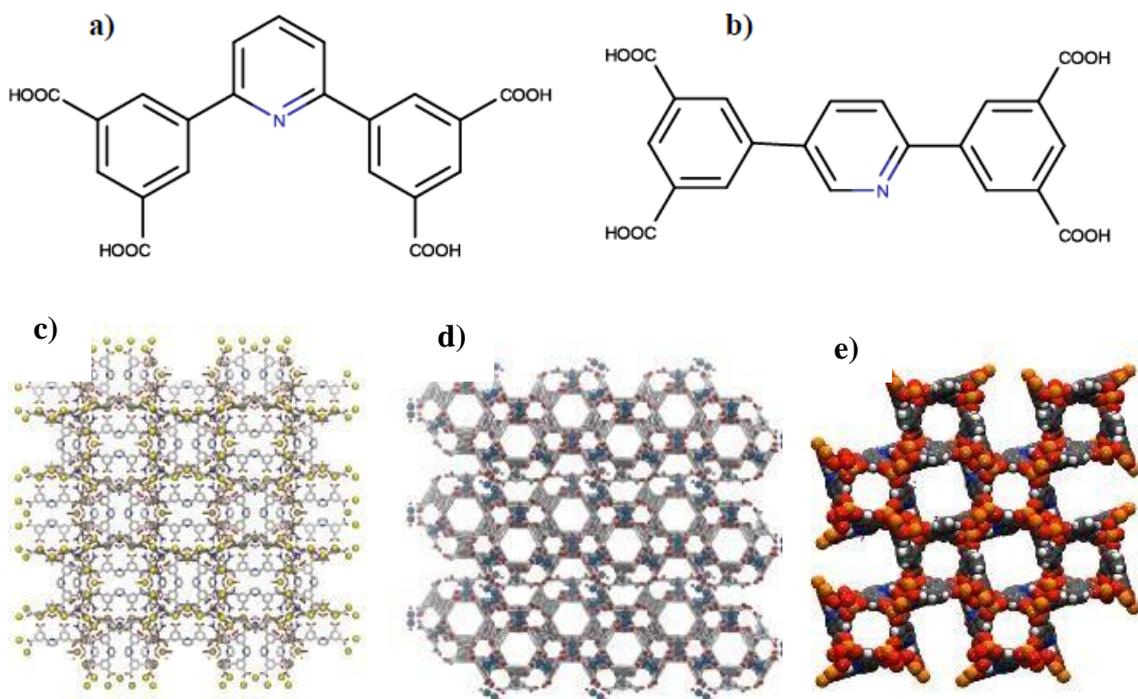


Figura 10. Estrutura dos ligantes (a) H4L1 (2,6-di(3,5-dicarboxi-fenil)piridina) e (b) H4L2 (2,5-di(3',5'-dicarboxi-fenil)piridina)) e das MOF 1 (c), MOF 2(d) e MOF 3 (e).

Após a síntese e caracterização, foi avaliada a capacidade dessas MOFs atuarem como carreadores em sistemas de liberação controlada de fármacos. Para isso, inicialmente realizou-se experimentos de adsorção do fármaco nas MOFs e, por conseguinte, experimentos de liberação do 5-FU.

4.3.1 RESULTADOS DA ADSORÇÃO E LIBERAÇÃO DO 5-FU NAS MOFS

Os resultados de adsorção mostraram que o fármaco foi incorporado nas MOFs 1, 2 e 3 nas proporções de 0,40, 0,42, 0,45 g/g, respectivamente. Os perfis de liberação do fármaco para as três MOFs são apresentados na Figura 11. As MOFs 1 e 3, após 96 horas, liberaram cerca de 72% 79% de 5-FU respectivamente, enquanto que 2 após 120 horas teve cerca de 96% do fármaco liberado.

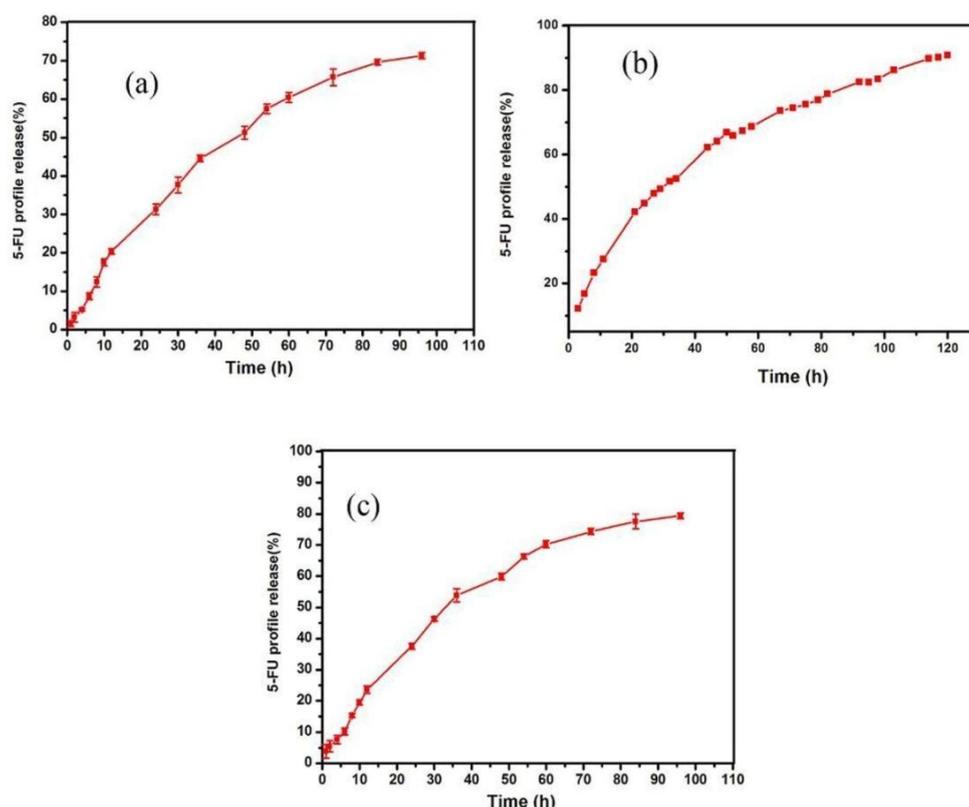


Figura 11. Perfil de liberação do 5-Fu na (a) MOF 1, (b) MOF 2 e (c) MOF 3.

No perfil da MOF 1, podemos observar que cerca de 31% do fármaco incorporado foi inicialmente liberado rapidamente (24 horas). Logo após, há uma curva de liberação mais linear até 48 horas, seguida de uma liberação mais lenta até o fim. Já para a MOF 2, cerca de 45% da droga carregada foi liberada nas primeiras 24 horas e os outros 51% foram liberados em duas fases posteriores. A MOF 3, tem um comportamento semelhante as outras, onde cerca de 41% do fármaco carregado foi liberado inicialmente (24 horas).

Para uma compreensão mais aprofundada do modo de liberação do fármaco em cada MOF, avaliamos as interações hospedeiro-hóspedes do ponto de vista computacional, através de simulações computacionais entre o 5-FU e as redes.

4.3.2 RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO GRÃO-CANÔNICO (GCMC)

Utilizamos simulações GCMC para investigar a adsorção de 5-FU nas MOFs 1, 2 e 3, a nível molecular. Estas simulações foram usadas para determinar os locais de ligação preferenciais do 5-FU nos materiais porosos, para estimar a capacidade máxima de adsorção de droga de cada material, e por fim propor um mecanismo molecular para a

adsorção e liberação do fármaco.

Inicialmente foi realizada uma análise de distribuição de poros (PSD) com intuito de obter informação a cerca da porosidade dos materiais. Analisando a Figura 12, percebemos que as três redes apresentam diferentes morfologias de poros, com diferentes tamanhos de poros. A rede 3 apresenta dois poros bem definidos. Um poro menor que possui forma cilíndrica com diâmetro de cerca de 10,3 Å, onde os cátions Zn^{2+} estão acessíveis para interagir efetivamente com o 5-FU. O poro maior tem um formato quadrado, com diâmetro de cerca de 12,3 Å, e neste caso o íon metálico se encontra menos expostos devido a presença dos grupos carboxilato do ligante orgânico. Os resultados para a MOF 2 indicam a presença de uma janela microporosa entretanto, apenas o poro principal (~ 6,4 Å) possui espaço suficiente para acomodar o 5-FU. A MOF 1 também possui dois poros com dimensões diferentes (cerca de 9,7 Å e 16,14 Å), mas ambos com ambiente químico semelhante.

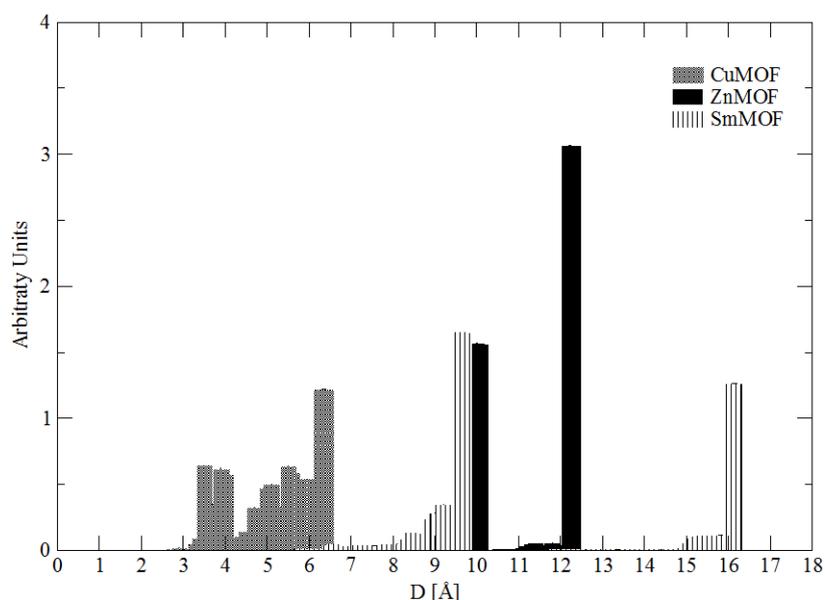


Figura 12. Distribuição de tamanho poros para a MOF 1 (SmMOF), MOF 2 (CuMOF) e MOF 3 (ZnMOF).

Como mencionado anteriormente, cada MOF apresenta aproximadamente dois diferentes tamanhos de poros. Essa diferença nos tamanhos dos poros revela que 2 e 3 possuem poros maiores que 1, o que poderia estar relacionado com a diferença na quantidade de fármaco adsorvida. Essa diferença no tamanho dos poros pode também influenciar o modo de liberação do fármaco, visto que as moléculas de 5-FU localizadas perto dos poros maiores devem ser liberadas preferencialmente frente aquelas alojadas

nos poros menores. Isto considerando apenas questões espaciais.

Através das simulações de GCMC foi possível obter detalhes sobre o modo e a localização das ligações das moléculas do fármaco nos poros das redes.

Na MOF 1, as moléculas de 5-FU adsorvem de maneira não específica, e seguem um único regime de ligação. Da mesma forma para 2, que neste caso possui apenas um tipo de poro suficientemente grande para incorporar moléculas de 5-FU. Em ambas as redes, o 5-FU se liga predominantemente através de interações eletrostáticas com os íons metálicos e com os grupos carboxilato dos ligantes orgânicos (Figuras 13 e 14).

No que diz respeito ao processo de adsorção do fármaco na MOF 3, os nossos resultados sugerem que a ligação do 5-FU a rede deve ocorrer em duas etapas. Inicialmente as moléculas do fármaco preenchem o poro maior, formando agregados bem estruturados (Figura 15). Uma vez que os poros maiores são ocupados, as moléculas de 5-FU ligam-se então ao poro menor, embora em menor quantidade. No poro maior, as interações de van der Waals governam a agregação das moléculas de 5-FU e a sua interação com os anéis aromáticos do ligante orgânico. Por outro lado, a interação do 5-FU com o poro menor é governada principalmente por interações eletrostáticas. Neste caso, as moléculas de 5-FU não formam agregados, e o volume do poro é preenchido apenas parcialmente com moléculas do fármaco (Figura 15).

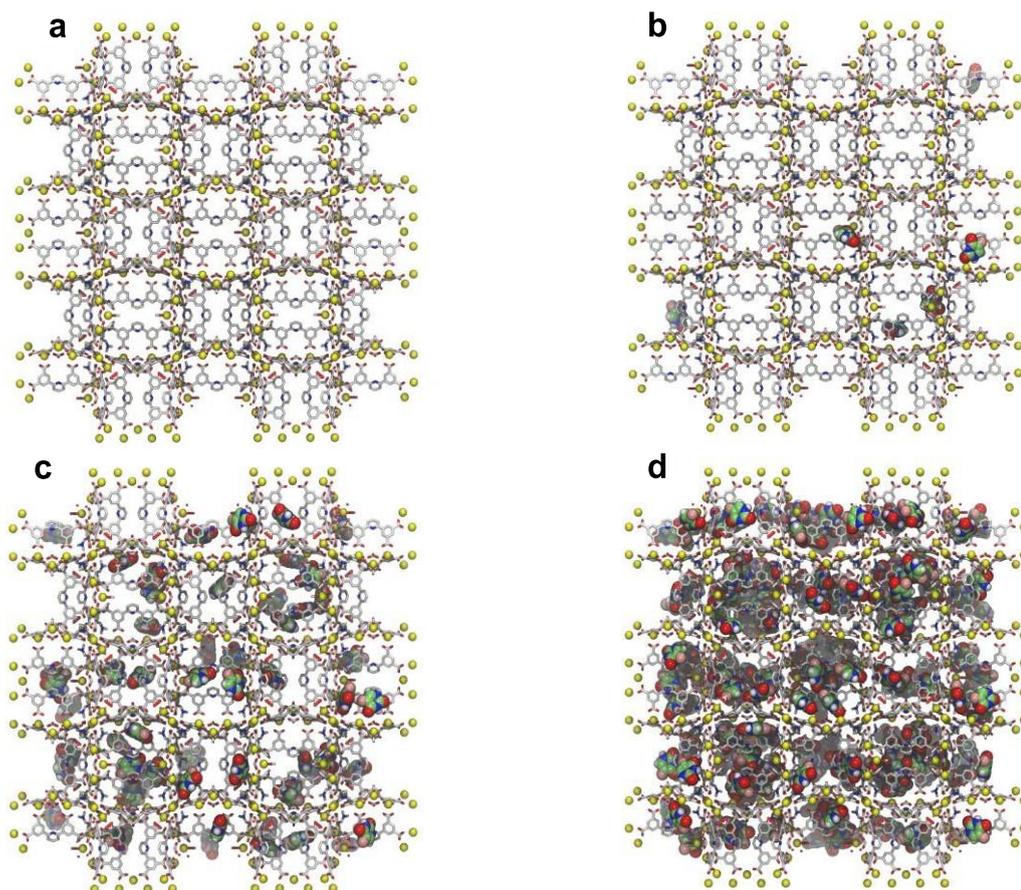


Figura 13. Sequência da simulação GCMC da adsorção de 5-FU na MOF 1. Moléculas de 5-FU são mostradas na representação van der Waals. Átomos dos ligantes orgânicos da MOF 1 são mostrados na representação licorice. esferas amarelas representam os átomos Sm.

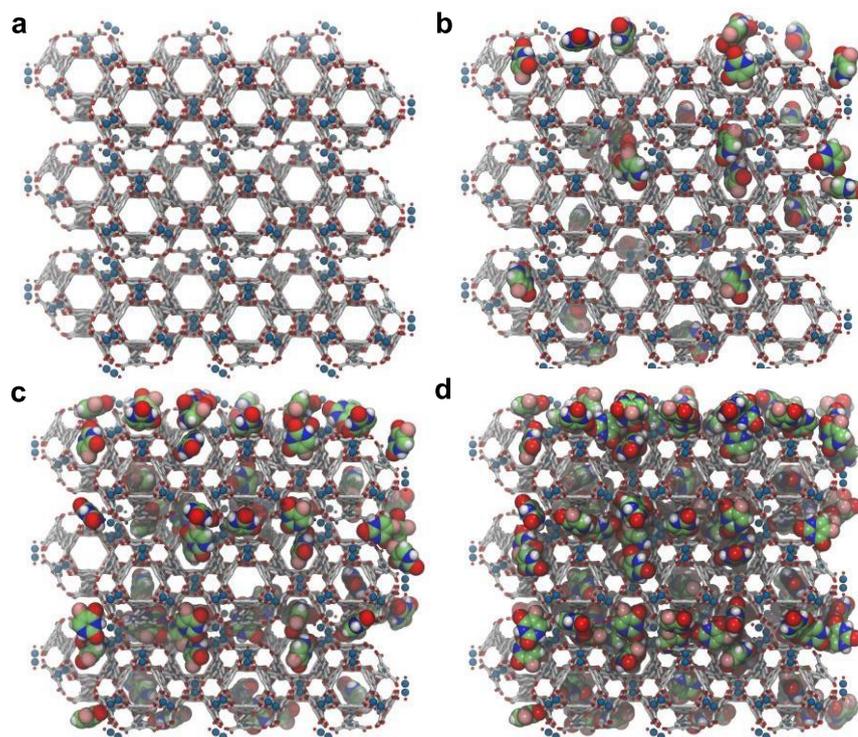


Figura 14. Sequência da simulação GCMC da adsorção de 5-FU na MOF 2. Moléculas de 5-FU são mostradas na representação van der Waals. Átomos dos ligantes orgânicos da MOF 2 são mostrados na representação licorice. Esferas azuis representam os átomos Cu.

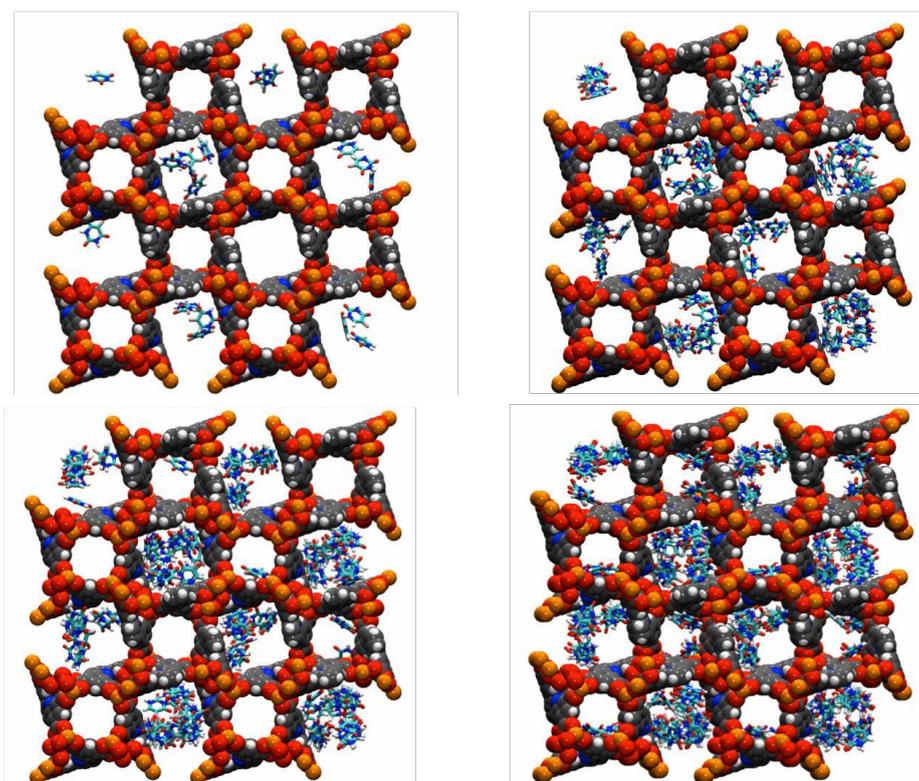


Figura 15. Sequência da simulação GCMC da adsorção de 5-FU na MOF 3. Moléculas de 5-FU são mostradas na representação van der Waals. Átomos dos ligantes orgânicos da MOF 3 são mostrados na representação licorice. Esferas laranjas representam os átomos Zn.

Analisando os resultados obtidos a partir das simulações GCMC de adsorção de 5-FU nas três redes, percebemos duas características interessantes. Primeiramente, as moléculas de 5-FU, quando nos poros, interagem diretamente com as paredes do poro e com os íons metálicos. Em segundo lugar, as três redes exibem uma capacidade de adsorção para 5-FU semelhantes, apesar das diferenças na natureza química, e na dimensão dos poros. A partir de tal resultado levantamos a seguinte questão: “Como redes estruturalmente distintas exibem capacidade de adsorção quase indistinguível?”

Uma abordagem para tentar compreender o comportamento de adsorção de moléculas em materiais porosos é relacioná-la com algumas propriedades estruturais (por exemplo, área superficial, densidade de material, tamanho de poro e volume de poro disponível). De acordo com os dados apresentados na tabela 2, a MOF 2 é o material mais denso ($\rho = 1,19 \text{ g cm}^{-3}$), com menor volume acessível por grama de material ($V_{ac} = 0,096 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$) e a menor estrutura de tamanho de poro ($D_{max} = 6,40 \text{ \AA}$) entre as redes aqui consideradas. Por outro lado, a MOF 2 é o material com maior área superficial acessível (A_{sa}). Comparativamente, a MOF 1 é o material menos denso ($\rho = 1,07 \text{ g cm}^{-3}$), com a menor área acessível de superfície ($A_{sa} = 1815,3 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) das três redes. No entanto, a MOF 1 possui o maior volume acessível por grama de material ($V_{ac} = 0,272 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$), e a maior dimensão dos poros ($D_{max} = 16,14 \text{ \AA}$). A MOF 3 é o material com a menor densidade de cristal ($\rho = 0,95 \text{ g cm}^{-3}$), maior volume acessível por grama ($0,366 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$) e a segunda maior área de superfície acessível ($A_{sa} = 2136,1 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$).

Tabela 2. Propriedades estruturais das MOFs 1, 2 e 3. Volume de poro acessível V_{ac} ($\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$), área acessível A_{sa} ($\text{m}^2 \text{ g}^{-1}$), dimensão máxima de poro D (\AA), densidade cristalina ρ (g cm^{-3}) e o carregamento máximo calculado e experimental (g g^{-1}).

Sistema	$V_{ac} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	$A_{sa} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$\rho (\text{g} \cdot \text{cm}^{-3})$	$D (\text{\AA})$	Carregamento _{calc} ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	Carregamento _{exp} ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)
MOF 1	0,272	1815.3	1.07	16.14	0.19	0.39
MOF 2	0,096	2163.3	1.19	6.40	0.25	0.42
MOF 3	0,366	2136.1	0.95	2.30	0.21	0.45

Com base na comparação entre os resultados do processo de adsorção obtidos a partir das simulações GCMC e nos resultados experimentais de liberação da droga para estes materiais, nós propomos um possível mecanismo molecular da liberação do 5-FU

das três redes. Cabe mencionar que as simulações GCMC não oferecem informações direta sobre os fenômenos dependentes do tempo. Assim, o mecanismo molecular proposto baseia-se exclusivamente nas taxas de ocupação médias de 5-FU no que diz respeito a diferentes poros na mesma rede. Três estágios diferentes são distinguidos no perfil de distribuição de droga para 1 e 3.

O primeiro estágio corresponde à explosão inicial, quando há uma liberação rápida do fármaco. Nesta fase, cerca de 20% e 25% do 5-FU é liberado em 12 h das MOFs 3 e 1, respectivamente (Figura 11). Nas etapas posteriores, 5-FU é progressivamente liberado como mostrado nas curvas de liberação. Os perfis de liberação das MOFs 1 e 3 são quase indistinguíveis durante a primeira fase do processo (Figura 11). Em seguida, para a MOF 1 o 5-FU é liberado com taxas mais lentas em comparação com 3. Em 3, as moléculas de 5-FU sob a forma de agregados interagem com o poro maior através de interações de van der Waals e com o poro menor através de interações eletrostáticas com o íon metálico central (Figura 15). Baseado nisto, propomos que a diferença da natureza química dessas interações faz com que o 5-FU seja liberado primeiramente, e em quantidades consideráveis, do poro maior e, em seguida, a partir do poro menor com velocidade menor.

No caso de 1, as moléculas de 5-FU fora do poro podem facilmente difundir-se a solução, entretanto as moléculas no interior dos poros terão a difusão prejudicada ou reduzida pelas moléculas dos ligantes nas “portas” dos poros. A MOF 2 exibe um perfil de liberação distinto daqueles medidos para 1 e 3 (Figura 11). Na verdade, a sua curva de liberação exibe dois regimes: uma explosão inicial na primeira 12h, seguida pela liberação uniforme e estável de 5-FU. Com base nas simulações GCMC, a liberação inicial pode ser associada ao excesso de 5-FU moléculas absorvidas na superfície da rede. A etapas seguinte de liberação pode estar ligada à difusão mais lenta de 5-FU devido ao pequeno tamanho do poro de 2, que faz com que as moléculas de 5-FU sejam dispostas de uma maneira linear ao longo do canal de poro. Tal arranjo pode conduzir à liberação constante de 5-FU observada nas medidas de liberação de fármaco (Figura 11).

Deve ser mencionado que os valores de capacidade de adsorção calculados foram em média 40% mais baixo do que os medidos experimentalmente (Tabela 2). Diferenças entre os valores experimentais e calculados dentro da mesma ordem de grandeza têm sido relatados previamente a partir de estudos de adsorção envolvendo diferentes materiais e drogas.^{6,12}

A discrepância entre os valores calculados e experimentais pode surgir a partir de problemas no que diz respeito a difusão do fármaco durante o processo de preenchimento dos poros, que não podem ser capturados diretamente a partir de simulações GCMC. Também pode resultar de inexatidões nas medições experimentais. O protocolo experimental baseia-se em determinados pressupostos (por exemplo, solubilidade de drogas, ativação material poroso e de concorrência solvente de drogas para locais no material de ligação) que não são facilmente constatadas. Além disso, as medidas experimentais são feitas indiretamente, a partir do excesso de droga em solução, ao passo que as simulações GCMC quantificam o número de moléculas da droga ligadas nos poros do material. Apesar destas limitações, os nossos resultados teóricos indicam que o método GCMC reproduz os valores de adsorção de droga nas MOFs dentro da mesma ordem de grandeza dos valores experimentais, oferecendo, uma perspectiva baseada na estrutura microscópica do processo de adsorção.

4.3.3 RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES DE *DOCKING* MOLECULAR

A presença na MOF-3 de dois diferentes poros passíveis de acomodação de moléculas de 5-FU e os resultados obtidos nas simulações de GCMC que mostram que o fármaco possui uma maior interação com os átomos do poro menor da MOF, levando conseqüentemente a uma liberação mais lenta dessas moléculas, nos faz levantar a seguinte questão: será que uma metodologia simples e de baixo custo como o *docking* molecular seria capaz de prevê essa diferença de afinidade?

A fim de responder essa pergunta foram realizadas simulações de *docking* molecular, onde o 5-FU teve sua busca conformacional limitada ao poro menor e em seguida ao poro maior da MOF-3. Ao fim das simulações, foram ranqueadas as 100 conformações de menor energia do fármaco. A conformação de menor energia é definida como a conformação do fármaco que possui uma energia de interação mais favorável com a MOF. Os resultados de *docking* molecular para o poro menor, mostram que a interação mais favorável neste caso se dá entre o oxigênio do 5-FU e os íons Zn^{2+} da MOF-3, levando a formação de uma ligação coordenada (Figura 16). Como mencionado anteriormente, neste poro os cátions Zn^{2+} estão acessíveis para possíveis interações. Para a simulação realizada apenas no poro maior, devido a ausência de Zn^{2+} , a conformação mais favorável resulta de ligações de hidrogênio entre o fármaco e a MOF (Figura 16). Através das estimativas das energias de ligação obtidas com os cálculos de *docking*

molecular para ambos os poros, foi possível avaliar quais dos sistemas mostraram-se mais favoráveis energeticamente (Tabela 3).

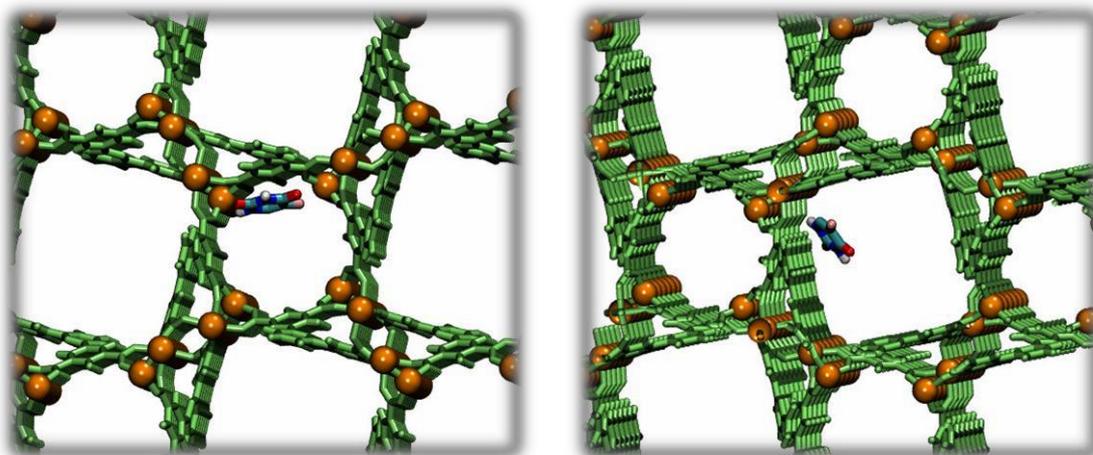


Figura 16. Modo de interação do 5-FU nos dois tipos de poros da MOF 3 de acordo com os cálculos de *docking* molecular

Tabela 3. Energias de ligação e valores de contribuição eletrostática e de van der Waals obtidas após o *docking* molecular de 5-FU na MOF 3.

	Menor energia de ligação (kcal.mol ⁻¹)	Contribuições	
		Van der Waals + ligação de hidrogênio + dessolvatação. (kcal.mol ⁻¹)	Eletrostática (kcal.mol ⁻¹)
Poro menor	-1,08	2,11	-3,19
Poro maior	0,46	0,68	-0,22

Podemos perceber na tabela 3 que a conformação obtida na simulação que envolveu o poro menor apresenta uma menor energia de ligação do que aquela do poro maior. Resultado este condizente com o que foi observado nas simulações de GCMC. Analisando as contribuições de cada interação para a energia de ligação final (Tabela 3) observamos que a conformação obtida para o poro menor tem as interações eletrostáticas como dominantes, devido a disponibilidade dos íons Zn²⁺ presentes no poro. Já para o poro maior as interações não eletrostáticas são dominantes.

Com esses resultados mostramos que através da metodologia de *docking* molecular foi possível prever a diferença de afinidade da molécula de 5-FU pelos dois poros presentes na MOF-3, e estimar quais os tipos de interação contribuem para essa diferença.

4.4 CONCLUSÕES

Neste estudo, foram investigados os sítios e os modos de interação mais favoráveis do sistema composto pelo fármaco 5-fluoracil (5-FU) e por 3 MOFs inéditas. As MOFs foram sintetizadas e devidamente caracterizadas. Em seguida foi realizada a adsorção do fármaco nas mesmas e, por conseguinte a liberação. Foram realizadas simulações de Monte Carlo Grão-Canônico (GCMC) e *Docking* molecular com objetivo de compreender os modos de interação entre as MOFs e o fármaco. As simulações do GCMC sugeriram que o fármaco poderia adsorver-se nas três MOFs. As simulações GCMC também reproduziram a tendência experimental em relação à quantidade de drogas adsorvida em cada material. Além disso, forneceram uma descrição estrutural do empacotamento do fármaco dentro das estruturas, ajudando a explicar a quantidade adsorvida e as características de liberação controlada dos materiais. As preferências de ligação de 5-FU para 1, 2 e 3 refletem a diversidade em tipos de poros, química e tamanhos. A quantidade adsorvida do fármaco está mais relacionada às propriedades moleculares do volume acessível do que ao tamanho dos poros. A metodologia de *docking* molecular, realizada apenas para a MOF 3, sugeriu que o poro menor da MOF apresenta uma menor energia de ligação do que aquela do poro maior. No que diz respeito as contribuições para a energia de ligação final, obteve-se que a conformação obtida para o poro menor tem as interações eletrostáticas como dominantes, devido a disponibilidade dos íons Zn^{2+} presentes no poro. Já para o poro maior as interações não eletrostáticas são dominantes. O mecanismo molecular proposto mostra que a MOF 3, por possuir 2 tipos distintos de poros, apresenta um mecanismo de liberação do fármaco em etapas. Esta característica sugere que a MOF 3 seja um material promissor para estudos mais avançados de liberação controlada de fármacos.

5 COMPARAÇÃO DE PROTOCOLOS COMPUTACIONAIS PARA ESTIMATIVA DE CARREGAMENTO DE FÁRMACOS POR MOFS

Este capítulo trata do estudo envolvendo a MOF ZIF-8 e o fármaco 5-Fluoracil (5-FU). Para este sistema estávamos interessados em avaliar o quanto as cargas atômicas da MOF poderiam influenciar nos resultados das simulações de Monte Carlo Grão-Canônico (GCMC). Para isto realizamos simulações com diferentes cargas para a ZIF-8 em diferentes campos de força. Como forma de avaliar os resultados obtidos das simulações, realizamos experimentos de adsorção do 5-FU na ZIF-8. Serão apresentados todos os resultados experimentais, onde comprovamos a obtenção da MOF e sugerimos que não houve mudança estrutural da mesma após a adsorção do 5-FU. Além disso serão apresentados os valores de 5-FU adsorvidos na ZIF-8.

5.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1.1 MATERIAIS

Todos os reagentes utilizados foram analiticamente puros, salvo indicação em contrário. As soluções foram preparadas em água purificada por osmose reversa e depois deionizada (18M Ω cm) com um gradiente Milli-Q Millipak® 40. O ligante 2-metil Imidazol, o fármaco 5-FU e o Zn(NO₃)₂ foram obtidos da Sigma-Aldrich (Missouri, MO). O metanol foi obtido da Dinâmica. Os materiais foram utilizados sem qualquer tratamento prévio.

5.1.2 SÍNTESE ZIF-8

Para a síntese da ZIF-8 seguimos a metodologia proposta por Cravillon⁸⁶ onde inicialmente 810mg de 2-metil imidazol foram solubilizados em 50mL de metanol. Em outro recipiente, 742mg de nitrato de zinco foram dissolvidos também em 50mL de metanol. Em seguida, a solução contendo o 2-metil imidazol foi adicionada a solução de nitrato de zinco, sendo a mistura deixada sob agitação durante 15 minutos. Após esse tempo a mistura foi deixada em repouso por 24 horas. Após o repouso, a mistura foi

centrifugada para separação do precipitado (produto final), sendo o mesmo lavado com metanol por 3 vezes. O sólido final foi seco em dessecador.

5.1.3 ADSORÇÃO DO 5-FU

A adsorção de 5-fluorouracilo na ZIF8 foi realizada sob agitação por dois dias, de acordo com a metodologia adaptada proposta por Chun-Yi Sun et al.⁸⁷

Para a adsorção do 5-FU, 20mg de ZIF-8 foi dispersa em 5mL de uma solução de metanol contendo 30mg do fármaco. O sistema foi agitado durante 2 dias. Em seguida as amostras foram centrifugadas e lavadas (3x) com metanol. A quantidade de 5-FU adsorvido foi estimada por espectroscopia de absorção de UV-Vis a 265 nm a partir da diferença da quantidade de fármaco adicionada e remanescente após o processo.

5.1.4 CARACTERIZAÇÕES

5.1.4.1 *Análise por Espectroscopia de Infravermelho (IV)*

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos a partir da técnica de pastilha de KBr. O equipamento utilizado foi um SPECTRUM 400, FT-IR/FT-NIR da PERKIN ELMER, abrangendo a região de 4000 à 400 cm^{-1} .

5.1.4.2 *Análise Termogravimétrica (TGA)*

Um equipamento modelo DTG-60H da SHIMADZU sob atmosfera controlada de nitrogênio com fluxo de 50 mL min^{-1} , foi utilizado para obter as curvas termogravimétricas. Utilizou-se uma razão de aquecimento de 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e um porta amostra de alumina.

5.1.4.3 *Análise por Difração de Raios X de Pó (DRX)*

Utilizou-se um difratômetro Siemens D5000 ($\text{Cu K}_{\alpha 1,2}$ de radiação X, $\lambda_1 = 1,5406 \text{ \AA}$ e $\lambda_2 = 1,5444 \text{ \AA}$) na obtenção dos difratogramas. A intensidade foi coletada em modo contínuo ($5 \leq 2\theta \leq 60^{\circ}$), com passo de $0,01^{\circ}$ e tempo de aquisição de 2s. As análises foram realizadas a temperatura ambiente. As amostras foram maceradas em um almofariz com pistilo até se tornarem um pó fino.

5.1.4.4 *Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)*

Um microscópio eletrônico de varredura Quanta 200 FEG, sob alto vácuo, equipado com acessório de espectrômetro de dispersão de energia (EDS) foi utilizado na obtenção das imagens de microscopia. Inicialmente depositou-se as amostras em um

suporte de alumínio revestido com carbono sendo em seguida, as mesmas recobertas com um filme de ouro.

5.2 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

Foram realizadas simulações de GCMC em 3 diferentes campos de força e 4 diferentes conjuntos de carga para a ZIF-8, totalizando 12 sistemas. Além disso, cada sistema foi estudado em 15 pressões. As coordenadas atômicas da ZIF-8 utilizadas foram as disponibilizadas por Snurr e colaboradores.⁸⁸

As coordenadas atômicas e as cargas parciais do fármaco foram as mesmas utilizadas no cap 4. Obtidas utilizando o método ChelpG⁶⁸ ao nível B3LYP/6-311G**. Os cálculos foram realizados utilizando o software Gaussian 09 (Apêndice A).

No que diz respeito a cargas parciais da ZIF-8, existem uma grande quantidade de métodos para estimar as cargas atômicas. Porém, a grande maioria apresenta deficiência em casos de materiais novos como MOFs. Neste trabalho, optamos por conjuntos de cargas atômicas parciais que apresentam boa eficiência em trabalhos com MOFs citados na literatura, são eles: ChelpG, EQeq e REPEAT.^{56,57,59,88-91} Os conjuntos de cargas atômicas para a ZIF-8 utilizado nas simulações foi o disponibilizado por Snurr. (Apêndice I).⁸⁸

Além das cargas citadas, também foram obtidas cargas através do método de análise populacional de Löwdin⁹² feitas com base numa densidade eletrônica calculada ao nível DFT com uso do funcional de troca-correlação PBE. As cargas de Löwdin utilizadas nas simulações foram retiradas do webserver NIST (National Institute of Standards and Technology).⁹²

5.2.1 CAMPOS DE FORÇA

Como já mencionado, realizamos simulações com três diferentes campos de força, são eles: UFF, UFF ajustado e OPLS. Os parâmetros referentes ao UFF, foram aqueles apresentados por Rappé e colaboradores REF. Os parâmetros para o UFF ajustado foram os obtidos por Pellitero e colaboradores, que mencionam que os campos de força padrão superestimam consideravelmente algumas isotermas experimentais testadas por eles. Por isso, é realizado um ajuste dos parâmetros padrão do UFF através de seus parâmetros intermoleculares. O ajuste realizado no UFF é o referente as equações 8 e 9.

$$\sigma_{UFF}^{mod} = 0,95\sigma_{UFF} \quad \text{Eq. 8}$$

$$\varepsilon_{UFF}^{mod} = 0,69\varepsilon_{UFF} \quad \text{Eq 9}$$

Para o campo de força OPLS, utilizamos os parâmetros apresentados por Jorgensen.⁹³ Esse campo de força vem sendo bem-sucedido em cálculos envolvendo o estado líquido de moléculas orgânicas, íons e etc.

5.2.2 SIMULAÇÕES MONTE CARLO GRAND CANÔNICO (GCMC)

As simulações de GCMC foram realizadas utilizando o programa MUSIC.⁷⁹ Foram efetuadas 1×10^7 etapas de equilíbrio e 2×10^7 etapas de produção, todas a 300 K. As simulações foram realizadas em 15 pressões: 1×10^{-8} , 1×10^{-6} , 1×10^{-4} , 0.1, 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 101 KPa. Os mapas de potenciais utilizados para o movimento de inserção do substrato no poro dos materiais foram calculados utilizando um grid de 0,2 Å e um raio de corte de 160 kJ mol⁻¹ para interações não-ligadas. Todos os movimentos possuíram a mesma probabilidade. Um potencial constituído por uma componente eletrostática e uma componente de van der Waals foi utilizado na descrição das interações do ligante com a ZIF-8. As interações de van der Waals foram tratadas com o potencial de Lennard-Jones.⁸² Uma mistura de parâmetros de Lennard-Jones para as interações 5-FU—ZIF-8 e 5-FU—5-FU foram obtidas utilizando a combinação de regras de Lorentz-Berthelot. Um raio de corte de 12 Å foi utilizado para as interações de Lennard-Jones. As interações eletrostáticas de longa distância foram calculadas usando o método de soma Ewald.⁸³ Um raio de corte de 12 Å foi utilizado para as interações eletrostáticas de longa-distância. Em todas as simulações as coordenadas dos átomos da ZIF-8 foram tratadas como rígidas e as deformações vibracionais e angulares do 5-FU foram desconsideradas. Para o fármaco, apenas os graus de liberdade internos foram mantidos fixos durante as simulações.

De mesmo modo que no capítulo anterior, os resultados das simulações correspondem ao número total de moléculas presentes no poro do material, enquanto que experimentalmente geralmente o que é medido é quantidade em excesso. Uma maneira de relacionar a quantidade de moléculas em excesso, n , com o número absoluto de moléculas, n^{abs} (obtido diretamente da simulação), é através da equação 10:

$$n = n^{abs} - V^g \rho \quad \text{Eq. 10}$$

Onde V^g é o volume do poro do adsorvente e p é a densidade da fase gasosa de bulk calculada através da equação de estado de Peng-Robinson.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.3.1 SÍNTESE DA ZIF-8

Após o procedimento de síntese da ZIF-8 foi obtido um pó branco que foi caracterizado por diversas técnicas com objetivo de comprovar a obtenção da MOF. As técnicas de caracterização foram: difratometria de raios X, espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier, análise termogravimétrica e microscopia eletrônica de varredura.

5.3.1.1 Difratometria de Raios-X de Pó (DRX)

A análise de DRX de pó foi realizada com o intuito de verificar se o composto sintetizado era de fato a ZIF-8. O DRX da ZIF-8 não mostrou alterações em relação a calculada da MOF ZIF-8 (CCDC # 4118891), como apresentado na Figura 17. Os DRXs mostraram picos intensos, estreitos e bem definidos, indicando a cristalinidade da ZIF-8 já mencionada na literatura.⁹⁴

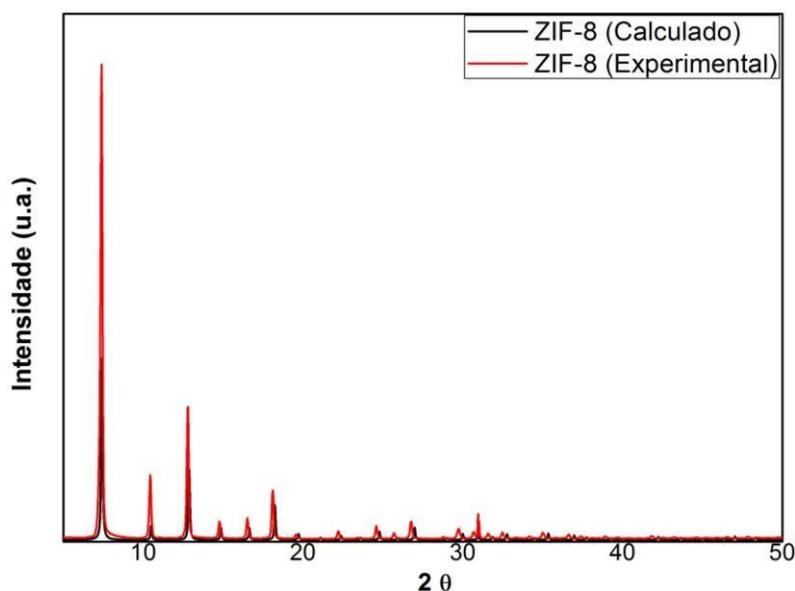


Figura 17. Difratograma de pó experimental da ZIF-8 sintetizada e o calculado obtido através da estrutura presente na literatura.

5.3.1.2 Espectrometria no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Foram realizadas análises de espectrometria no infravermelho com intuito de verificar a presença das bandas características da parte orgânica da ZIF-8. No espectro da ZIF-8 (Figura 18) é possível observar duas bandas em 3135 e 2928cm^{-1} referentes ao estiramentos C-H de aromático e C-H alifático presentes no 2-metil-imidazol (ligante da ZIF-8), respectivamente. As bandas em 1595 e 1456cm^{-1} são características do estiramento C=C de aromáticos. Os estiramentos C-N são observados em 1144 e 1179cm^{-1} . Não observamos no espectro as bandas características do estiramento N-H na faixa de 3300 a 3500cm^{-1} , sugerindo que os nitrogênios estejam realizando outro tipo de ligação. Essas atribuições estão de acordo com as medidas FTIR de Park et al.^{94,95}

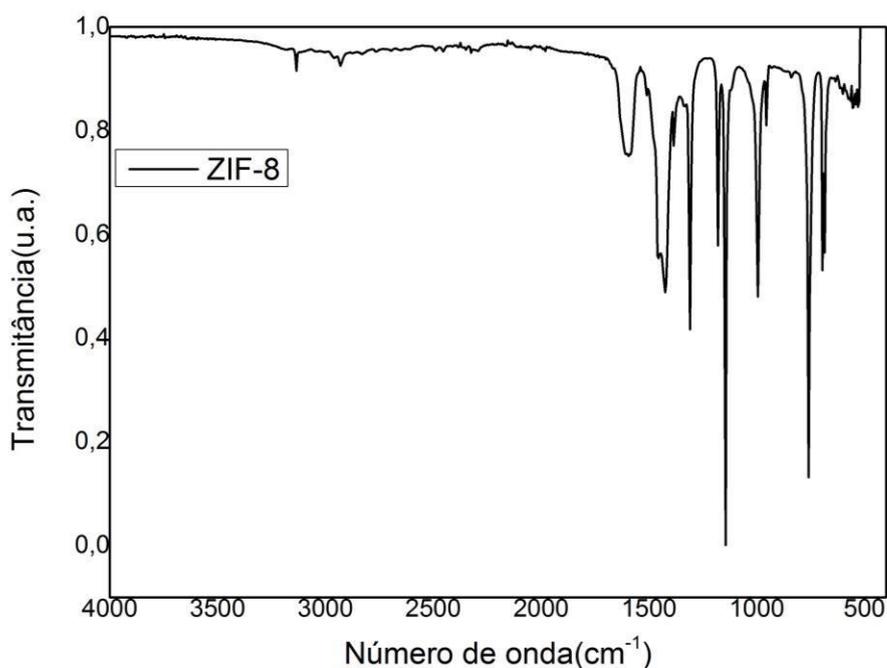


Figura 18. Espectro de FTIR da ZIF-8

5.3.1.3 Análise Termogravimétrica (TGA)

A curva termogravimétrica referente a ZIF-8 é apresentada na Figura 19. O primeiro evento de perda de massa na faixa de temperatura de 20-100°C é característico da perda de moléculas de água de hidratação presas nos poros da MOF. Comparando com perfil da MOF após a secagem, percebemos que a perda de massa referente a água desaparece, tornando a ZIF-8 mais estável termicamente.

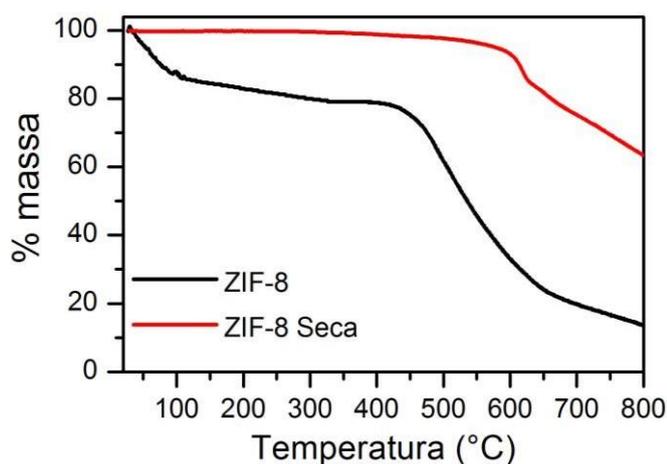


Figura 19. Curva termogravimétrica da ZIF-8 antes e após o processo de secagem.

5.3.1.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de MEV para a ZIF-8 são apresentadas na Figura 20. A amostra apresenta um aglomerado de partículas nanométricas esféricas. As partículas apresentam dimensão <500nm e a sua morfologia está de acordo com a encontrada na literatura.⁸⁶ A Figura 20B sugere uma homogeneidade com relação ao tamanho de partículas na amostra.

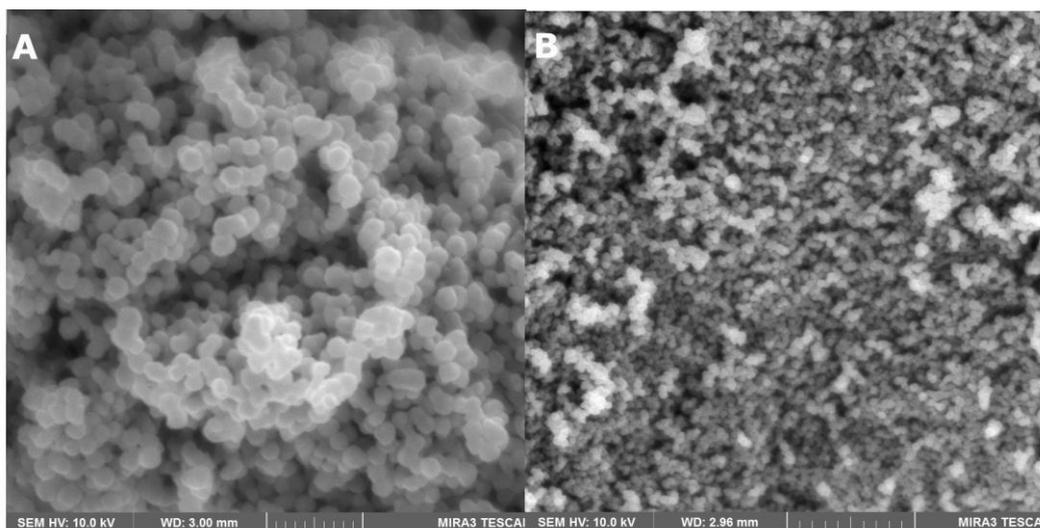


Figura 20. Micrografias da ZIF-8

5.3.2 ADSORÇÃO DO 5-FU NA ZIF-8

5.3.2.1 Quantificação

A quantificação do 5-FU adsorvido na ZIF-8 foi realizada através da espectroscopia de UV-Vis. Para isto utilizou-se um espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 duplo feixe. A quantificação foi realizada utilizando-se o sobrenadante do processo de adsorção. A quantidade de fármaco adsorvido foi determinada realizando a subtração das massas inicial e final na solução utilizada na adsorção. Os valores obtidos mostraram que em cada grama de ZIF-8 temos 0,376 grama de 5-FU, isto é, um carregamento de 0,376 g/g. Este valor é um pouco maior do obtido por Chun-Yi Sun.⁸⁷ Para quantificar o 5-FU adsorvido na ZIF-8 obteve-se uma curva analítica (Figura 21) para o comprimento de onda (λ) de 285 nm, da qual se obteve a equação 11. A curva apresentou uma boa linearidade, visto que se obteve um coeficiente de determinação, r^2 , de 0,991. Esse coeficiente é uma medida de ajustamento de um modelo estatístico linear generalizado, em relação aos valores observados. Quanto maior o r^2 (valor máximo igual a 1), mais explicativo é o modelo e melhor ele se ajusta à amostra.

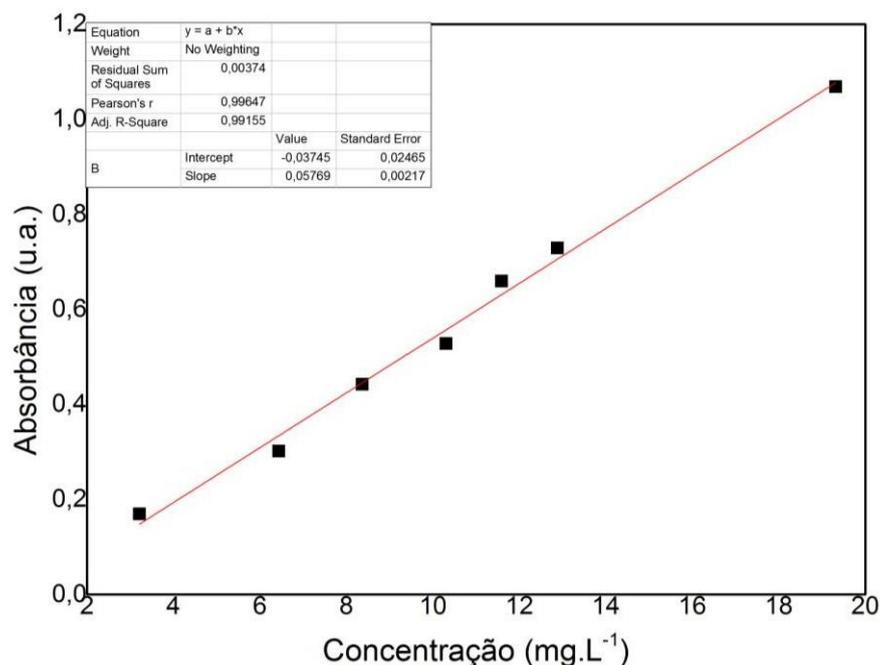


Figura 21. Curva analítica para o 5-FU ($\lambda_{\max} = 285$ nm).

$$y = -0,03745 + 0,05769X \quad \text{Eq. 11}$$

Foi realizado um estudo para avaliar o tempo necessário para a adsorção ser efetiva. Para isto realizamos o mesmo procedimento para adsorção do 5-FU descrito no procedimento experimental, porém retiramos alíquotas do sistema após 4, 6, 24 e 48 horas. Analisando os valores de absorbância obtidos nestes tempos percebeu-se que a adsorção era efetiva após 24 horas, visto que após 48 horas não se observou grandes variações de absorbância. A tabela 4 apresenta os valores de absorbância em cada tempo.

Tabela 4. Valores de absorbância do 5-FU relacionados com o tempo de adsorção na ZIF-8

Tempo (h)	0	4	6	24	48
Absorbância	0,7196	0,6739	0,6267	0,5461	0,5677

5.3.2.2 Difratometria de Raios-X de Pó (DRX)

A análise de DRX de pó para o material obtido após a adsorção foi realizada com a finalidade de verificar possíveis alterações estruturais na MOF após o processo de

adsorção. A Figura 22 apresenta o difratograma da ZIF-8 pura e após a adsorção do 5-FU. O DRX para o material ZIF-8+5-FU é similar ao ao calculado da MOF ZIF-8 (CCDC # 4118891), onde novamente são observados picos intensos, estreitos e bem definidos. Esse resultado sugere que o processo de adsorção não modifica a estrutura da MOF, permanecendo a mesma com a sua cristalinidade ZIF-8 já mencionada.

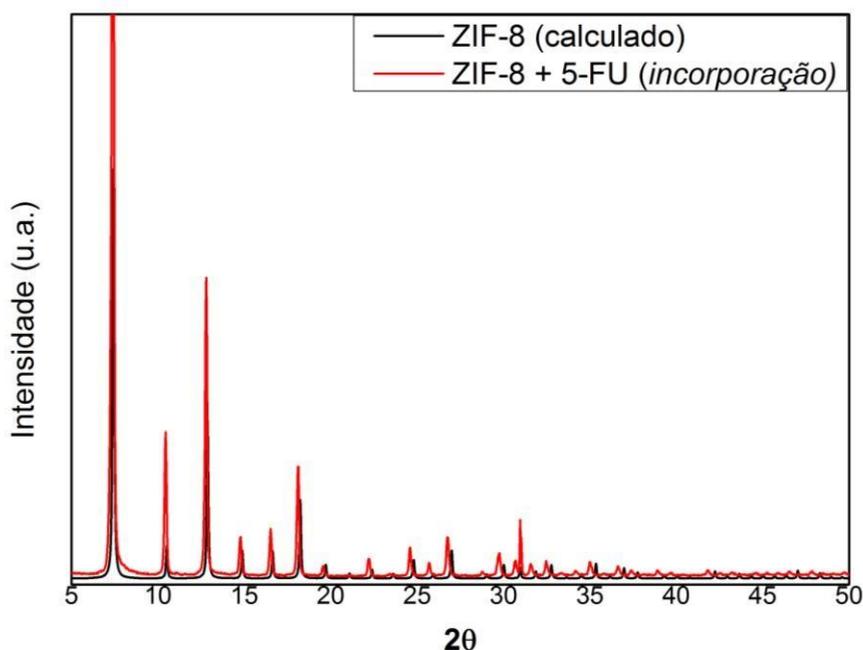


Figura 22. Comparação entre os difratograma de pó da ZIF-8 obtidos através da estrutura presente na literatura e o experimental após a incorporação do 5-FU.

5.3.3 SIMULAÇÕES DE GCMC

Realizamos as simulações de GCMC para investigar a adsorção de 5-FU na ZIF-8. Através das simulações foi possível saber o modo de interação das moléculas do fármaco com a MOF, além disso pode-se estimar a capacidade de adsorção do fármaco da ZIF-8, e ainda verificar a influência do campo de força e do conjunto de cargas atômicas da MOF nos resultados obtidos pelas simulações.

Inicialmente obtivemos as isotermas de adsorção para o 5-FU utilizando parâmetros de três diferentes campos de força e para cada um deles realizamos simulações utilizando quatro conjuntos de cargas atômicas para a ZIF-8. As simulações foram realizadas em foram obtidas em 16 pressões. As Figuras 23 a 25 apresentam as isotermas obtidas.

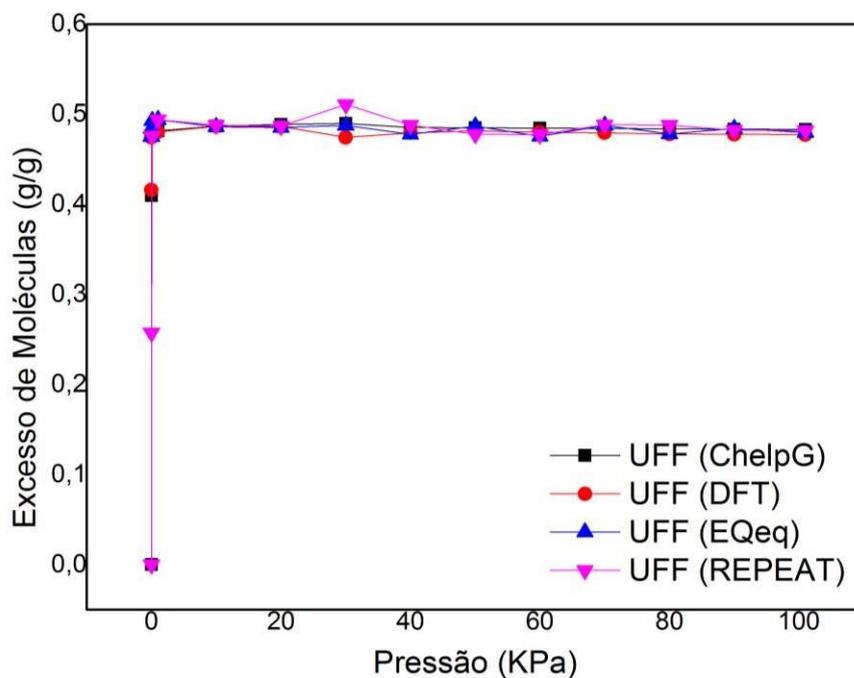


Figura 23. Isothermas de adsorção obtida através das simulações de GCMC utilizando os parâmetros do campo de força UFF e 4 conjuntos de cargas atômicas (ChelpG, DFT, EQeq e REPEAT).

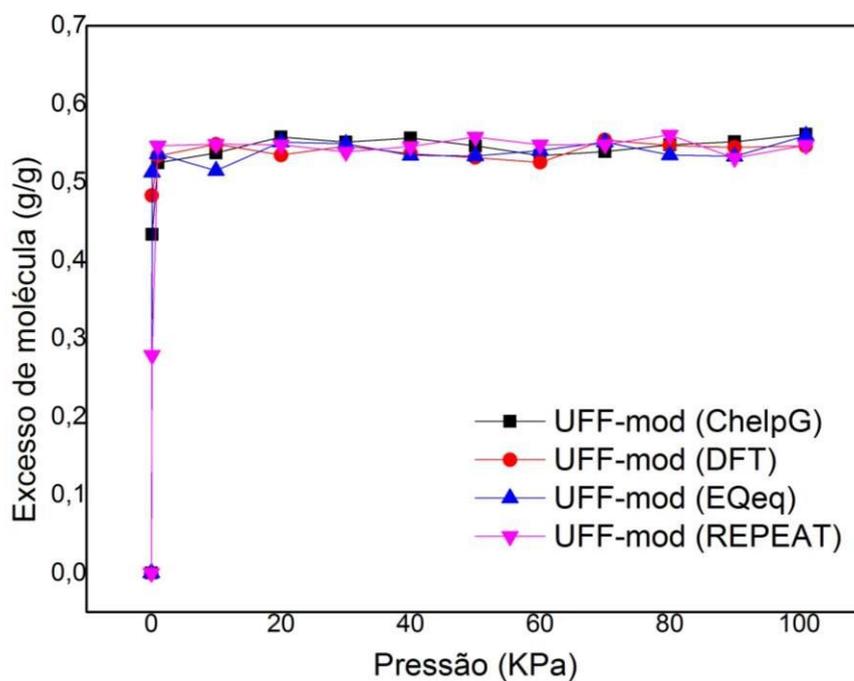


Figura 24. Isothermas de adsorção obtida através das simulações de GCMC utilizando os parâmetros do campo de força UFF-mod e 4 conjuntos de cargas atômicas (ChelpG, DFT, EQeq e REPEAT).

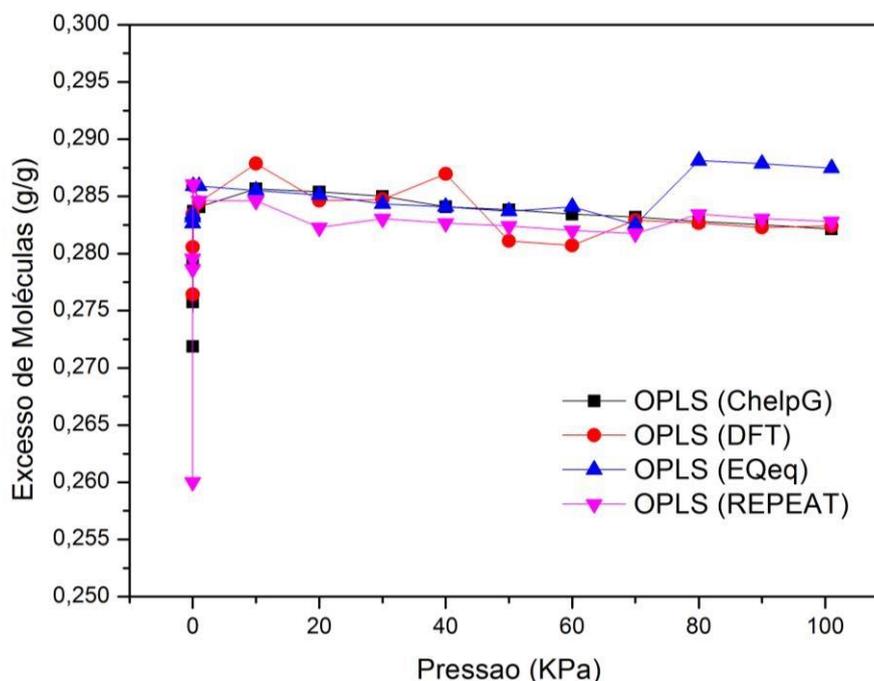


Figura 25. Isotermas de adsorção obtida através das simulações de GCMC utilizando os parâmetros do campo de força UFF e 4 conjuntos de cargas atômicas (ChelpG, DFT, EQeq e REPEAT).

Analisando os resultados, observamos que a quantidade de fármaco adsorvido sobe rapidamente com o aumento da pressão. Em baixas pressões a adsorção é quase nula, porém com um pequeno aumento da pressão chega-se a quase a capacidade máxima de adsorção observada. Percebe-se que, após alcançado o patamar de adsorção máxima o mesmo se mantém praticamente constante com o aumento da pressão. Assim, podemos dizer que a quantidade de fármaco adsorvida na pressão de 1,0atm (101 KPa) é a mesma que em pressões inferiores, como 20 e 30 KPa. Isso foi observado para todos os sistemas estudados, independente dos parâmetros do campo de força e do conjunto de cargas atômicas.

No que diz respeito a influência dos parâmetros do campo de força e do conjunto de cargas atômicas, percebe-se que nas simulações realizadas sob o mesmo campo de força não há diferenças de valores ou comportamento devidos as cargas atômicas utilizadas. Em todos os casos, as cargas atômicas escolhidas para a ZIF-8 não influenciaram no resultado das isotermas de adsorção. Entretanto, ao comparar as simulações com parâmetros de campo de força diferentes percebemos algumas diferenças, principalmente para as simulações com o campo de força OPLS.

As simulações realizadas com os campos de força UFF e UFFmod apresentam uma pequena diferença na quantidade máxima de fármaco adsorvido, sendo a quantidade obtida com o UFFmod um pouco maior. Maiores diferenças são observadas quando comparamos os valores de adsorção de fármaco obtidos para as simulações utilizando o campo de força OPLS com as outras simulações. Os valores obtidos com as simulações com OPLS são significativamente menores, girando em torno de $\sim 0,28\text{g/g}$. Essas diferenças devem estar relacionadas ao modo como cada campo de força trata seus átomos. Nos campos de força UFF e UFFmod os átomos são tratados de modo individual, não importando a quem estão ligados, a sua vizinhança. Diferentemente dos parâmetros do OPLS, onde a influência da vizinhança é levada em consideração.

Após a obtenção das isotermas, realizamos simulações para obtenção do carregamento (*loading*) para o sistema em estudo (Figura 26). Os resultados mostram a diferença de valor de carregamento obtida para os diversos sistemas estudados. Novamente não se percebe diferença dos valores devido ao conjunto de cargas atômicas, mas sim com relação ao campo de força utilizado. Os maiores carregamentos são obtidos para o conjunto de parâmetros do UFF-mod, e os menores para os do OPLS, corroborando com o resultado anterior. O resultado também mostra que os valores obtidos com o OPLS são similares ao encontrado experimentalmente. Isso revela que as simulações realizadas com o OPLS, independente da carga, estão de acordo com os dados experimentais.

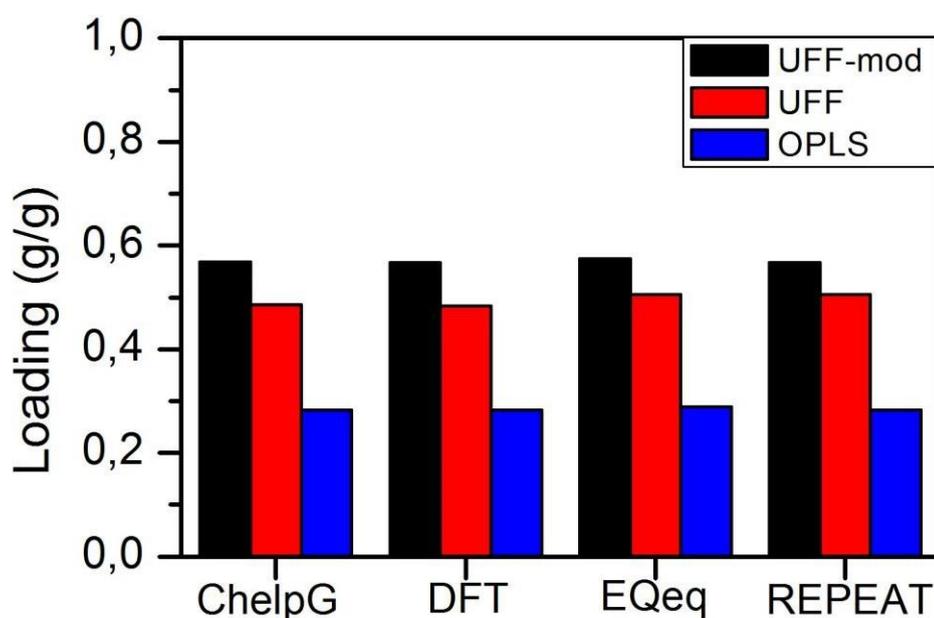


Figura 26. Comparação das quantidades de 5-FU carregadas (*loading*) pela ZIF-8 obtidas das diferentes simulações realizadas.

No que diz respeito ao modo de interação entre o fármaco e a MOF, observamos uma similaridade entre todos os sistemas estudados. Devido à essa similaridade, apresentaremos apenas uma figura (Figura 27) para representar os sistemas estudados. O sistema escolhido foi aquele que utiliza o campo de força OPLS, o conjunto de cargas atômicas ChelpG na pressão de 101kPa.

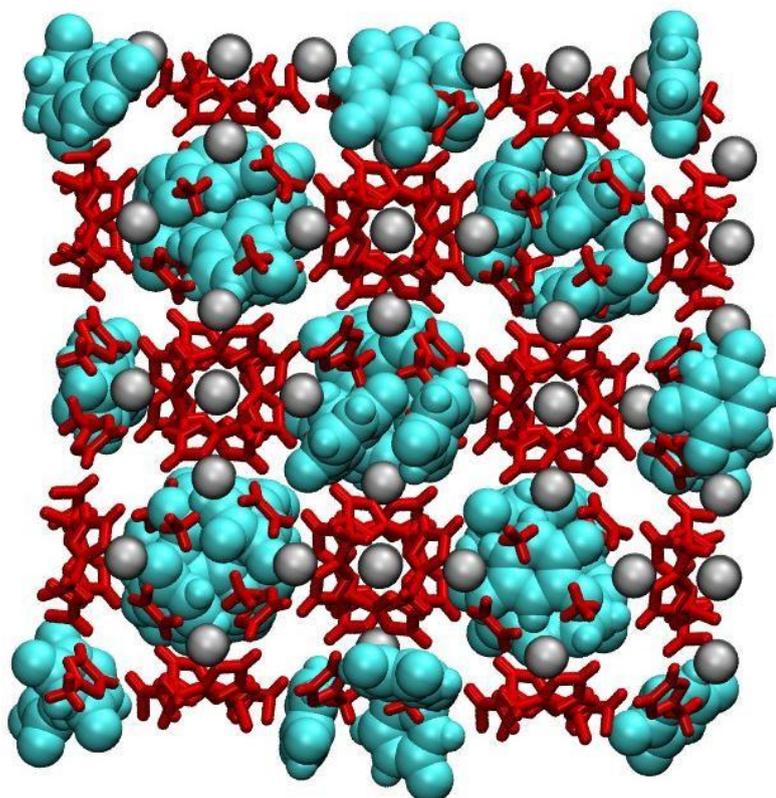


Figura 27. Representação gráfica do modo de interação entre o 5-FU e a ZIF-8 sugerido pelas simulações realizadas.

Analisando a figura, observamos que as simulações indicam que as moléculas de 5-FU se encontram todas nas cavidades da ZIF-8, e que as mesmas interagem fracamente com a MOF, tendo preferência para interagir entre elas (agregação). Percebemos que, no caso da ZIF-8 os íons de zinco não têm nenhum contato com o fármaco, estando totalmente cercados pelos ligantes da MOF. Esse fato pode ser o motivo pelo qual o conjunto de cargas atômicas não interfira nos resultados da simulação, visto que o 5-FU interagem em sua maior parte entre si, não importando o conjunto de cargas da MOF.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo avaliamos a influência dos parâmetros do campo de força e do conjunto de cargas atômicas da MOF ZIF-8 nos resultados das simulações de GCMC da mesma com o fármaco 5-FU. Para isto foram realizadas simulações envolvendo três tipos de campo de força e quatro conjuntos de cargas atômicas. Além disso, também foi realizado o estudo experimental desse sistema, afim de avaliar os resultados obtidos das simulações. Inicialmente, a ZIF-8 foi sintetizada e caracterizada de forma a confirmar a sua obtenção. Em seguida iniciou-se o processo de incorporação do 5-FU na MOF, através de uma metodologia presente na literatura. Os valores de carregamento obtidos foram um pouco maiores que os encontrados na literatura. No que diz respeito as simulações, observamos que a quantidade de fármaco adsorvido sobe rapidamente com o aumento da pressão, sendo que em baixas pressões a adsorção é praticamente nula. Com relação a influência dos parâmetros do campo de força e do conjunto de cargas atômicas, observou-se que não houve diferenças significativas com relação as cargas atômicas escolhidas para a ZIF-8. Entretanto, entre as simulações com diferentes campos de força observa-se diferenças, sendo as simulações com OPLS as que apresentam resultados mais próximos dos experimentais. Uma possível explicação para isso é o fato desse campo de força levar em consideração a vizinhança dos átomos, o que não ocorre com os outros campos de força estudados. Por fim, avaliamos o modo de interação entre o 5-FU e a MOF, onde foi observado uma similaridade entre todos os sistemas estudados. As simulações mostraram que as moléculas de 5-FU encontram-se nas cavidades da ZIF-8, com tendência a agregação. Esse fato pode ser uma possível explicação para as cargas atômicas não interferirem nos resultados da simulação, visto que o 5-FU interagem em sua maior parte entre si, não importando o conjunto de cargas da MOF.

7 PERSPECTIVAS

Como forma de dar continuidade a investigação das interações que ocorrem entre fármacos de MOFs e assim identificar materiais promissores para carregamento pretendemos estender as simulações e os estudos experimentais para sistemas envolvendo outras MOFs e fármacos. Através do estudo envolvendo mais compostos poderemos compreender com maior embasamento os efeitos dos parâmetros do campo de força e do conjunto de cargas atômicas nos valores de carregamento obtidos pelas simulações em comparação com os resultados experimentais. A realização de outras caracterizações experimentais, como SAXS, também nos traria informações importantes, visto que necessitamos de medidas experimentais para corroborar as previsões de modo de interação obtidas das simulações. Além disso, realizar simulações que envolvam o meio líquido, presente nos experimentos, também acrescentaria resultados importantes ao trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Yang, Q., Liu, D., Zhong, C., Li, J. Development of computational methodologies for metal – organic frameworks and their application in gas separations. *Chem. Rev.* **113**, 8261–8323 (2013).
2. Moghadam, P. Z., Ghosh, P., Snurr, R. Q. Understanding the effects of preadsorbed perfluoroalkanes on the adsorption of water and ammonia in MOFs. *J. Phys. Chem. C* **119**, 3163–3170 (2015).
3. Van Gunsteren, W. F., Dolenc, J. J. Biomolecular simulation: historical picture and future perspectives. *Biochem. Soc. Trans.* **36**, 11–15 (2008).
4. Van Gunsteren, W. F. *et al.* Biomolecular modeling: goals, problems, perspectives. *Angew. Chemie Int. Ed.* **45**, 4064–4092 (2006).
5. Van Gunsteren, W. F., Dolenc, J., Mark, A. E. Molecular simulation as an aid to experimentalists. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **18**, 149–153 (2008).
6. Cunha, D. *et al.* Rationale of drug encapsulation and release from biocompatible porous Metal–Organic Frameworks. *Chem. Mater.* **25**, 2767–2776 (2013).
7. Ozturk, T. N., Keskin, S. Computational screening of porous coordination networks for adsorption and membrane-based gas separations. *J. Phys. Chem. C* **118**, 13988–13997 (2014).
8. Forrest, K. a. *et al.* Simulation of the mechanism of gas sorption in a metal-organic framework with open metal sites: Molecular hydrogen in PCN-61. *J. Phys. Chem. C* **116**, 15538–15549 (2012).
9. García-Pérez, E., Serra-Crespo, P., Hamad, S., Kapteijn, F., Gascon, J. Molecular simulation of gas adsorption and diffusion in a breathing MOF using a rigid force field. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 16060–16066 (2014).
10. Erucar, I., Keskin, S. Efficient storage of drug and cosmetic molecules in biocompatible metal organic frameworks: A molecular simulation study. *Ind. Eng. Chem. Res.* **55**, 1929-1939(2016).
11. Devautour-Vinot, S. *et al.* Caffeine confinement into a series of functionalized porous zirconium MOFs: A joint experimental/modeling exploration. *J. Phys. Chem. C* **117**, 11694–11704 (2013).
12. Bernini, M. C., Fairen-Jimenez, D., Pasinetti, M., Ramirez-Pastor, A. J., Snurr, R. Q. Screening of bio-compatible metal–organic frameworks as potential drug carriers using Monte Carlo simulations. *J. Mater. Chem. B* **2**, 766–774 (2014).
13. Dhakshinamoorthy, A., Garcia, H. Catalysis by metal nanoparticles embedded on metal–organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5262-5284 (2012).
14. Colón, Y. J., Snurr, R. Q. High-throughput computational screening of metal– organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 5735–5749 (2014).
15. Zhu, Q.-L., Xu, Q. Metal-organic framework composites. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 5648–5512 (2014).
16. Yaghi, O. M. *et al.* Reticular synthesis and the design of new materials.

Nat. **423**, 705–714 (2003).

17. Li, H., Eddaoudi, M., Groy, T. L., Yaghi, O. M. Establishing microporosity in open metal-organic frameworks: Gas sorption isotherms for Zn(BDC) (BDC = 1,4-benzenedicarboxylate). *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 8571–8572 (1998).

18. Li, H., Eddaoudi, M., O’Keeffe, M., Yaghi, O. M. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. *Nat.* **402**, 276–279 (1999).

19. Furukawa, H., Cordova, K. E., O’Keeffe, M., Yaghi, O. M. The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Sci.* **341**, 1230444-1 - 1230444-12 (2013).

20. Zhou, H.-C., Kitagawa, S. Metal–Organic Frameworks (MOFs). *Chem. Soc. Rev.* **43**, 5415–5418 (2014).

21. Biradha, K., Ramanan, A., Vittal, J. J. Coordination polymers versus metal-organic frameworks. *Cryst. Growth Des.* **9**, 2969–2970 (2009).

22. Batten, S. R. *et al.* Terminology of metal–organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **85**, 1715–1724 (2013).

23. Rowsell, J. L. C., Yaghi, O. M. Metal-organic frameworks: A new class of porous materials. *Micro. Meso. Mater.* **73**, 3–14 (2004).

24. Falcaro, P. *et al.* MOF positioning technology and device fabrication. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 5513–5560 (2014).

25. Zhang, J., Yang, W., Wu, X.Y., Zhang, L., Lu, C.Z. Synthesis, photoluminescence, and gas adsorption properties of a new furan-functionalized MOF and direct carbonization for synthesis of porous carbon. *Cryst. Growth Des.* **16**, 475–482 (2016).

26. Liu, X. *et al.* Mixed-lanthanoid metal-organic framework for ratiometric cryogenic temperature sensing. *Inorg. Chem.* **54**, 11323–11329 (2015).

27. Stock, N., Biswas, S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Routes to various MOF topologies, morphologies and composites. *Chem. Rev.* **112**, 933–969 (2012).

28. Lee, Y. R., Kim, J., Ahn, W. S. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. *Korean J. Chem. Eng.* **30**, 1667–1680 (2013).

29. Jhung, S. H., Lee, J., Chang, J.-S. Microwave synthesis of a nanoporous hybrid material, MIL-100(Cr). *Bull. Korean Chem. Soc.* **26**, 880–881 (2005).

30. Schlesinger, M., Schulze, S., Hietschold, M., Mehring, M. Evaluation of synthetic methods for microporous metal-organic frameworks exemplified by the competitive formation of [Cu₂(btc)₃(H₂O)₃] and [Cu₂(btc)(OH)(H₂O)]. *Micro. Meso. Mater.* **132**, 121–127 (2010).

31. Li, Z. Q. *et al.* Ultrasonic synthesis of the microporous metal-organic framework Cu₃(BTC)₂ at ambient temperature and pressure: An efficient and environmentally friendly method. *Mater. Lett.* **63**, 78–80 (2009).

32. Ma, S., Wang, X., Collier, C. D., Manis, E. S., Zhou, H. Ultramicroporous metal-organic framework based on 9,10-anthracenedicarboxylate for selective gas adsorption. *Inorg. Chem.* **46**, 8499–8501 (2007).

33. Rouquerol, J. *et al.* Recommendations for the characterization of porous solids. *Pure Appl. Chem.* **66**, 1739–1758 (1994).
34. Liu, J. *et al.* Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 6011–6061 (2014).
35. Li, J., Sculley, J. & Zhou, H. Metal-organic frameworks for separations. *Chem. Rev.* **112**, 869–932 (2011).
36. Sculley, J., Yuan, D., Zhou, H.C. The current status of hydrogen storage in metal-organic frameworks-updated. *Energy Environ. Sci.* **4**, 2721–2735 (2011).
37. Farha, O. K., Shultz, A. M., Sarjeant, A. A., Nguyen, S. T., Hupp, J. T. Active-site-accessible, porphyrinic metal-organic framework materials. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5652–5655 (2011).
38. Della Rocca, J., Liu, D., Lin, W. Nanoscale metal-organic frameworks for biomedical imaging and drug delivery. *Acc. Chem. Res.* **44**, 957–968 (2011).
39. Millward, A. R., Yaghi, O. M. Metal-organic frameworks with exceptionally high capacity for storage of carbon dioxide at room temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17998–17999 (2005).
40. Ahmad, R., Wong-Foy, A. G., Matzger, A. J. Microporous coordination polymers as selective sorbents for liquid chromatography. *Lang.* **25**, 11977–11979 (2009).
41. Ferey, G. *et al.* A hybrid solid with giant pores prepared by a combination of targeted chemistry, simulation, and powder diffraction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **43**, 6296–6301 (2004).
42. He, Q., Shi, J. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. *J. Mater. Chem.* **21**, 5845 (2011).
43. Horcajada, P., Marquez-Alvarez, C., Ramila, A., Perez-Pariente, J., Vallet-Regi, M. Controlled release of ibuprofen from dealuminated faujasites. *Solid State Sci.* **8**, 1459–1465 (2006).
44. An, J., Geib, S. J., Rosi, N. L. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 8376–8377 (2009).
45. Vasconcelos, I. B. *et al.* Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. *RSC Adv.* **2**, 9437–9442 (2012).
46. Horcajada, P. *et al.* Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nat. Mater.* **9**, 172–178 (2010).
47. Rodrigues, M. O. *et al.* Metal organic frameworks for drug delivery and environmental remediation: A molecular docking approach. *Int. J. Quantum Chem.* **112**, 3346–3355 (2012).
48. Yu, M. *et al.* Supramolecular assemblies constructed from B-cyclodextrin-modified montmorillonite nanosheets as carriers for 5-fluorouracil. *J. Mater. Chem. B* **3**, 9043–9052 (2015).
49. Longley, D. B., Harkin, D. P., Johnston, P. G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 330–338 (2003).
50. Jin, H., Liu, X., Gui, R., Wang, Z. Facile synthesis of gold nanorods/hydrogels core/shell nanospheres for pH and near-infrared-light induced

release of 5- fluorouracil and chemo-photothermal therapy. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **128**, 498–505 (2015).

51. Wang, L.-L., Zheng, W.S., Chen, S.H., Han, Y.X., Jiang, J.D. Development of rectal delivered thermo-reversible gelling film encapsulating a 5-fluorouracil hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex. *Carbohydr. Polym.* **137**, 9–18 (2016).
52. Shitara, K. *et al.* Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **68**, 301–307 (2011).
53. Kinno, R. *et al.* 5-Fluorouracil – induced leukoencephalopathy with acute stroke- like presentation fulfilling criteria for recombinant tissue plasminogen activator therapy. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **23**, 387–389 (2014).
54. Benson, A. B. *et al.* Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* **22**, 2918–2926 (2004).
55. Logan, R. M. *et al.* Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother. Pharmacol.* **63**, 239–251 (2009).
56. Boyd, P. G., Moosavi, S. M., Witman, M., Smit, B. Force-field prediction of materials properties in metal-organic frameworks. *J. Phys. Chem. Lett.* **8**, 357–363 (2017).
57. Dokur, D., Keskin, S. Effects of force field selection on the computational ranking of MOFs for CO₂ separations. *Ind. Eng. Chem. Res.* **57**, 2298–2309 (2018).
58. Heinen, J., Dubbeldam, D. On flexible force fields for metal-organic frameworks: Recent developments and future prospects. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **1363**, 1–15 (2018).
59. Li, W., Rao, Z., Chung, Y. G., Li, S. The role of partial atomic charge assignment methods on the computational screening of metal-organic frameworks for CO₂ capture under humid conditions. *Chem. Selec.* **2**, 9458–9465 (2017).
60. Shoichet, B. K., McGovern, S. L., Wei, B., Irwin, J. J. Lead discovery using molecular docking. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **6**, 439–446 (2002).
61. Yuriev, E., Ramsland, P. A. Latest developments in molecular docking: 2010-2011 in review. *J. Mol. Recognit.* **26**, 215–239 (2013).
62. Smit, B., Maesen, T. L. M. Molecular simulations of zeolites: Adsorption, diffusion, and shape selectivity. *Chem. Rev.* **108**, 4125–4184 (2008).
63. Getman, R. B., Bae, Y., Wilmer, C. E., Snurr, R. Q. Review and analysis of molecular simulations of methane , hydrogen , and acetylene storage in metal-organic frameworks. *Chem. Rev.* **112**, 703–723 (2012).
64. Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., Teller, E. Equation of state calculations by fast computing machines. *J. Chem. Phys.* **21**, 1087–1953 (1953).
65. Morris, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* **30**, 2785–2791 (2009).
66. Weiner, S. J. *et al.* A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 765–784 (1984).

67. Huey, R., Morris, G. M., Olson, A. J., Goodsell, D. S. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *J. Comput. Chem.* **28**, 1145–1152 (2007).
68. Breneman, C. M., Wiberg, B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J. Comput. Chem.* **11**, 361–373 (1990).
69. G. M. J. Frisch *et al.* Gaussian 09. (2009).
70. Wilmer, C. E., Kim, K. C., Snurr, R. Q. An extended charge equilibration method. *J. Phys. Chem. Lett.* **3**, 2506–2511 (2012).
71. Rappé, A. K., Goddard III, W. A. Charge equilibration for molecular dynamics simulations. *J. Phys. Chem.* **95**, 3358–3363 (1991).
72. Haldoupis, E., Nair, S., Sholl, D. S. Finding MOFs for highly selective CO₂/N₂ adsorption using materials screening based on efficient assignment of atomic point charges. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 4313–4323 (2012).
73. Wilmer, C. E., Farha, O. K., Bae, Y.-S., Hupp, J. T., Snurr, R. Q. Structure–property relationships of porous materials for carbon dioxide separation and capture. *Energy Environ. Sci.* **5**, 9849–9856 (2012).
74. Kadantsev, E. S., Boyd, P. G., Daff, T. D., Woo, T. K. Fast and accurate electrostatics in metal organic frameworks with a robust charge equilibration parameterization for high-throughput virtual screening of gas adsorption. *J. Phys. Chem. Lett.* **4**, 3056–3061 (2013).
75. Jamali, A., Azhdari Tehrani, A., Shemirani, F., Morsali, A. Lanthanide metal-organic frameworks as selective microporous materials for adsorption of heavy metal ions. *Dalt. Trans.* **45**, 9193–9200 (2016).
76. Yao, Q. *et al.* Series of highly stable isorecticular lanthanide metal–organic frameworks with expanding pore size and tunable luminescent properties. *Chem. Mater.* **27**, 5332–5339 (2015).
77. Bag, P. P., Wang, X.-S. & Cao, R. Microwave-assisted large scale synthesis of lanthanide metal-organic frameworks (Ln-MOFs), having a preferred conformation and photoluminescence properties. *Dalt. Trans.* **44**, 11954–11962 (2015).
78. Goodford, P. J. A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. *J. Med. Chem.* **28**, 849–857 (1985).
79. Gupta, A., Chempath, S., Sanborn, M. J., Clark, L. A., Snurr, R. Q. Object-oriented programming paradigms for molecular modeling. *Mol. Simul.* **29**, 29–46 (2003).
80. Rosenbluth, M. N., Rosenbluth, A. W. Monte Carlo calculation of the average extension of molecular chains. *J. Chem. Phys.* **23**, 356–359 (1955).
81. Siepmann, J.I., Frenkel, D. Configurational bias Monte Carlo: A new sampling scheme for flexible chains. *Mol. Phys.* **75**, 59–70 (1992).
82. Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard III, W. A., Skiff, W. M. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulation. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10024–10035 (1992).
83. Ewald, P. P. Die berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Ann. Phys.* **64**, 253–287 (1921).

84. Willems, T. F., Rycroft, C. H., Kazi, M., Meza, J. C., Haranczyk, M. Algorithms and tools for high-throughput geometry-based analysis of crystalline porous materials. *Micro. Meso. Mater.* **149**, 134–141 (2012).
85. Martin, R. L., Smit, B., Haranczyk, M. Addressing challenges of identifying geometrically diverse sets of crystalline porous materials. *J. Chem. Inf. Model.* **52**, 308–318 (2012).
86. Cravillon, J. *et al.* Controlling zeolitic imidazolate framework nano and microcrystal formation: Insight into crystal growth by time-resolved in situ static light scattering. *Chem. Mater.* **23**, 2130–2141 (2011).
87. Sun, C.-Y. *et al.* Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle. *Dalt. Trans.* **41**, 6906-6909 (2012).
88. Wilmer, C. E., Kim, K. C., Snurr, R. Q. An extended charge equilibration method. *J. Phys. Chem. Lett.* **3**, 2506–2511 (2012).
89. Krykunov, M., Demone, C., Lo, J. W. H., Woo, T. K. A new split charge equilibration model and REPEAT electrostatic potential fitted charges for periodic frameworks with a net Charge. *J. Chem. Theory Comput.* **13**, 2858–2869 (2017).
90. Wang, N. *et al.* Polydopamine-based synthesis of a zeolite imidazolate framework ZIF-100 membrane with high H₂/CO₂ selectivity. *J. Mater. Chem. A* **3**, 4722–4728 (2015).
91. Zheng, B. *et al.* Investigation of the linker swing motion in the zeolitic imidazolate framework ZIF-90. *J. Phys. Chem. C* **122**, 7203–7209 (2018).
92. Löwdin, P.-O. On the nonorthogonality problem. *Advan. in Quant. Chemi.* **5**, 185–199 (1970).
93. Jorgensen, W. L., Maxwell, D. S., Tirado-Rives, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 11225–11236 (1996).
94. Park, K. S. *et al.* Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103**, 10186–10191 (2006).
95. Silverstein, R. M., Webster, F. X. & Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. (LTC, 2006).

APÊNDICE A – DADOS COMPLEMENTARES

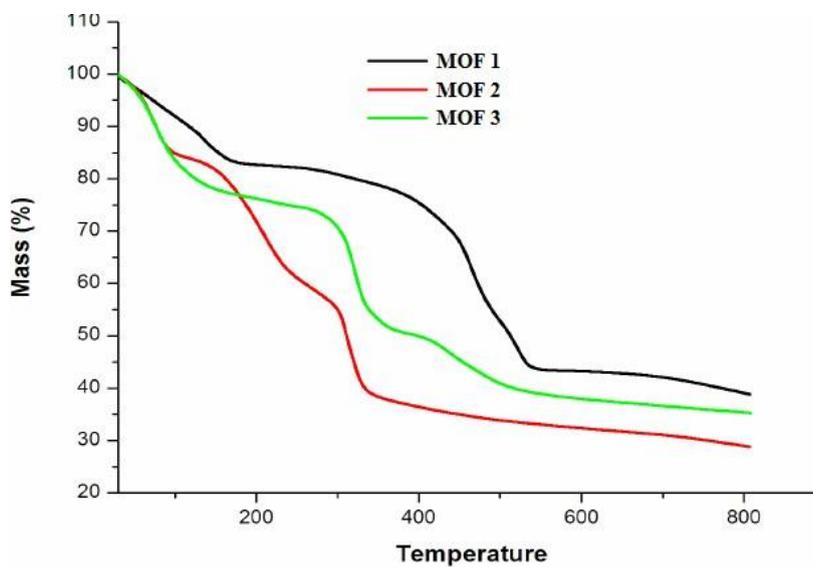


Figura S1. Curva termogravimétrica obtida para as MOF 1 (preto), MOF 2 (vermelho) e MOF 3 (verde).

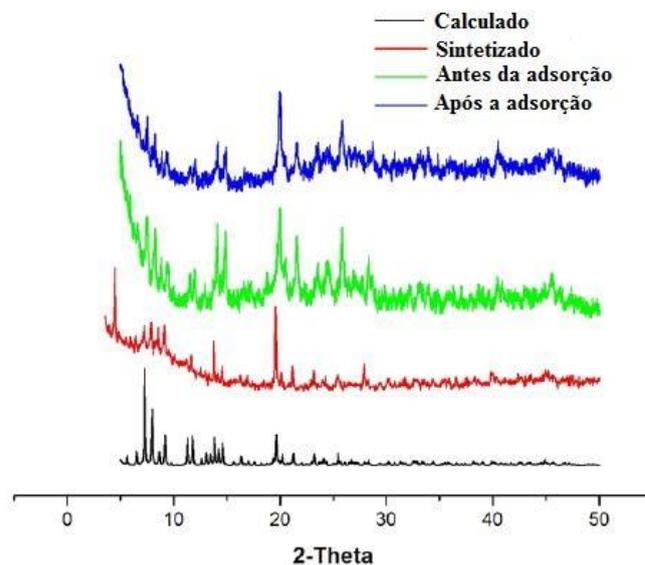


Figura S2. Difratogramas para a MOF 1. Calculado a partir dos dados cristalográficos (preto), MOF sintetizada (vermelho), MOF sintetizada após ativação em 100°C (verde) e sistema MOF@5-FU (azul).

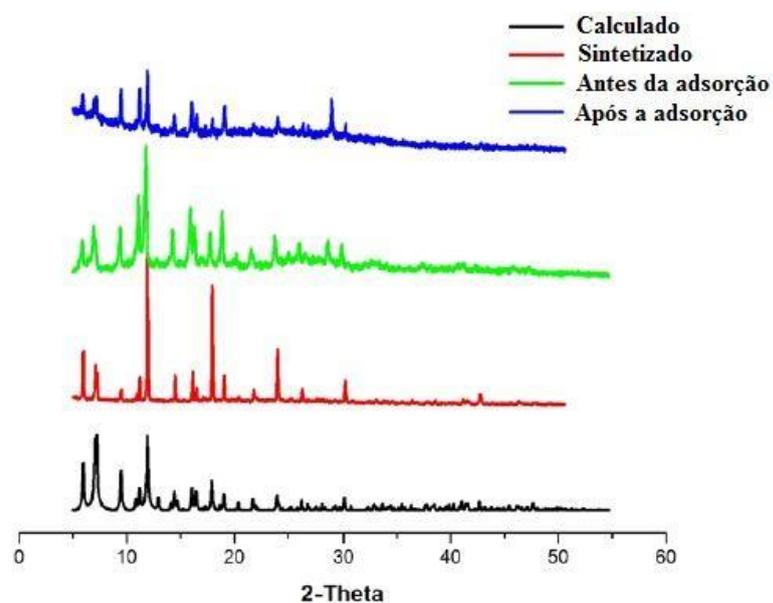


Figura S3. Difratogramas para a MOF 2. Calculado a partir dos dados cristalográficos (preto), MOF sintetizada (vermelho), MOF sintetizada após ativação em 100°C (verde) e sistema MOF@5-FU (azul)..

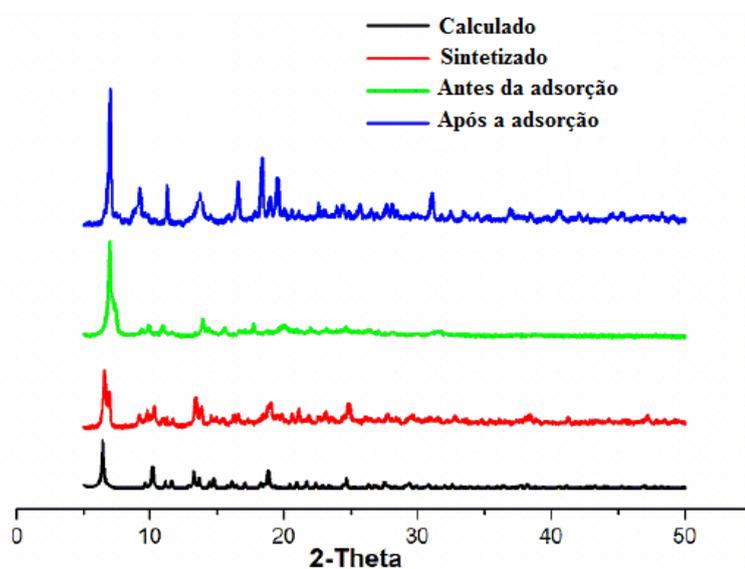


Figura S4. Difratogramas para a MOF 3. Calculado a partir dos dados cristalográficos (preto), MOF sintetizada (vermelho), MOF sintetizada após ativação em 100°C (verde) e sistema MOF@5-FU (azul).

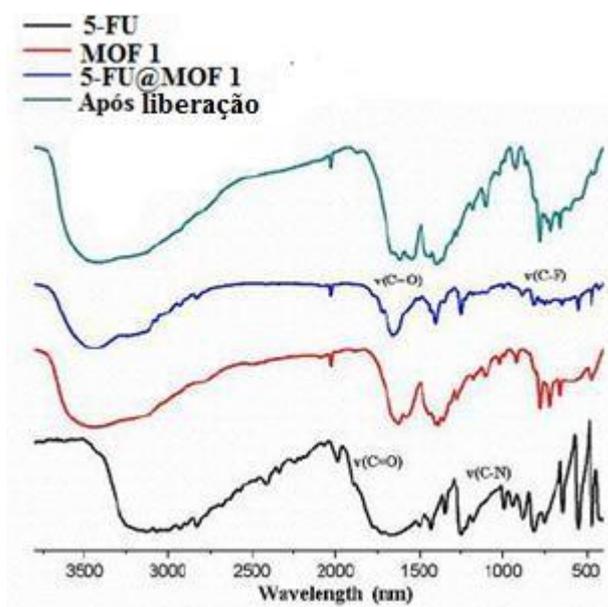


Figura S5. Espectro de infravermelho para 5-FU (preto), MOF 1 (vermelho), 5-FU@MOF 1 (azul) e sistema após processo de liberação do fármaco (verde).

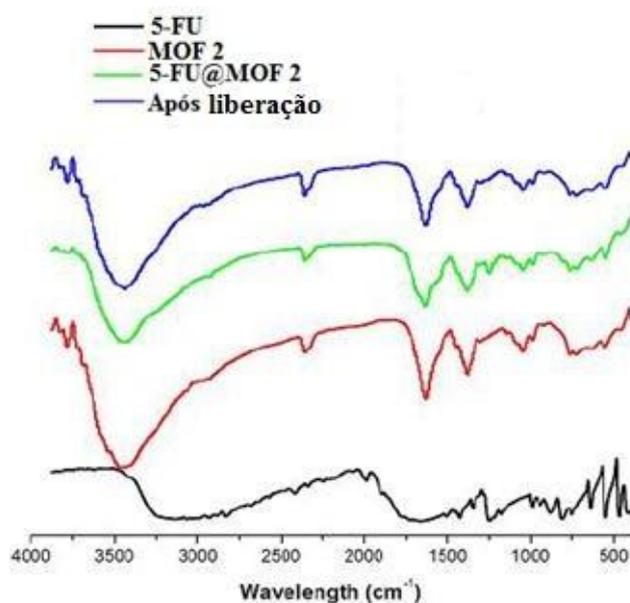


Figura S6. Espectro de infravermelho para 5-FU (preto), MOF 2 (vermelho), 5-FU@MOF 2 (verde) e sistema após processo de liberação do fármaco (azul).

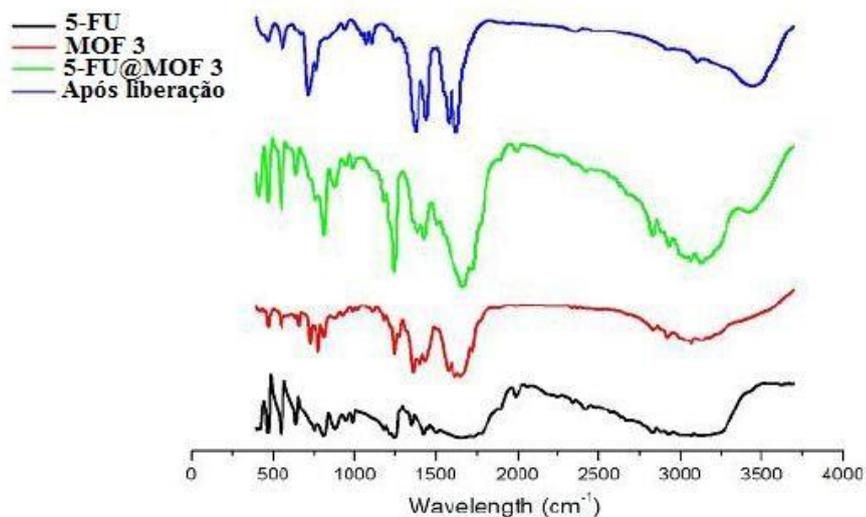


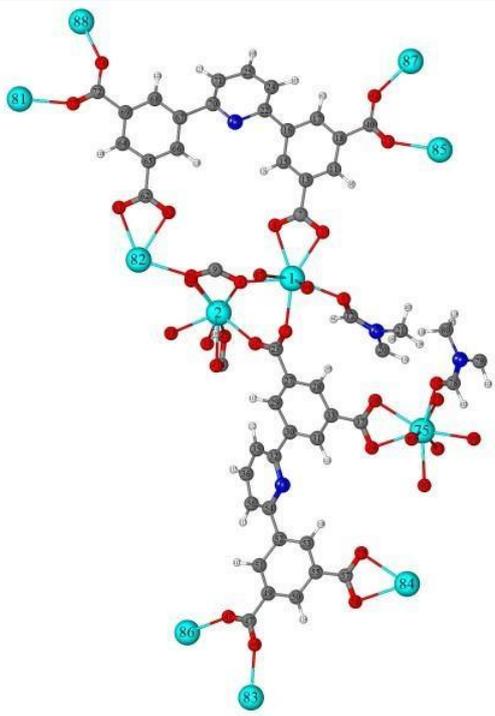
Figura S7. Espectro de infravermelho para 5-FU (preto), MOF 3 (vermelho), 5-FU@MOF 1 (verde) e sistema após processo de liberação do fármaco (azul).

Tabela S1. Parâmetros de Lennard-Jones para par atômicos UFF usados para as simulações de GCMC

Par atômico	$\sigma_{ij}(\text{Å})$	$\epsilon_{ij} / k_B(\text{K})$
C---C	3.431	52.842
C---O	3.274	39.946
C---N	3.346	42.837
C---H	3.001	34.207
C---F	3.214	36.465
F---F	2.997	25.163
F---O	3.057	27.565
F---H	2.784	23.605
F---N	3.129	29.560
O---O	3.118	30.196
O---H	2.844	25.858
O---N	3.189	32.382
N---H	2.916	27.730
H---H	2.571	22.144
N---N	3.260	34.726
Zn---C	2.946	57.426
Zn---F	2.729	39.627
Zn---O	2.790	43.410
Zn---H	2.516	37.174
Zn---N	2.861	46.552
Cu---C	3.272	11.531
Cu---F	3.055	7.957
Cu---O	3.115	8.717
Cu---H	2.842	7.464

Cu---N	3.187	9.348
Sm---C	3.283	14.586
Sm---F	3.066	10.065
Sm---O	3.127	11.026
Sm---H	2.853	9.442
Sm---N	3.198	11.824

Tabela S2. Cargas atômicas EQeq calculadas para a MOF 1 (SmMOF)

	
Sm (1)	
Atom	Atomic Charge (e ⁻)
Sm	0.120
Sm	0.270
O	-0.190
O	-0.140
O	-0.170
O	-0.150
C	0.280
O	-0.180

C	0.280
N	-0.120
C	0.020
C	0.180
C	-0.050
O	-0.160
C	-0.010
C	0.010
C	-0.010
C	-0.050
N	-0.110
C	0.030
C	-0.130
C	0.070
C	0.310
C	-0.080
C	0.030
O	-0.180
C	-0.090
C	0.040
C	0.010
C	-0.020
C	0.020
C	0.082
C	-0.100

N	-0.130
C	-0.090
C	0.030
C	0.300
O	-0.220
O	-0.200
C	0.290
O	-0.210
O	-0.200
O	-0.160
C	0.230
O	-0.140
O	-0.230
C	0.320
O	-0.230
C	-0.100
C	0.050
C	0.020
C	-0.032
C	0.020
C	0.100
C	-0.100
C	-0.100
C	0.320
O	-0.200

O	-0.200
O	-0.150
O	-0.200
C	0.280
O	-0.200
C	0.020
C	-0.050
C	-0.010
C	0.010
C	-0.010
C	-0.050
C	0.070
C	-0.100
C	0.290
O	-0.210
O	-0.230
Sm	0.110
O	-0.160
N	-0.120
C	0.180
C	0.020
C	-0.140
Sm	0.100
Sm	0.410
Sm	0.090

Sm	0.150
Sm	0.100
Sm	0.090
Sm	0.090
Sm	0.100
O	-0.100
O	-0.060
O	-0.800
O	-0.080
O	-0.060
O	-0.060
O	-0.060
O	-0.080
O	-0.080
H	0.070
H	0.030
H	0.170
H	0.070
H	0.060
H	0.060
H	0.090
H	0.090
H	0.100
H	0.060
H	0.030

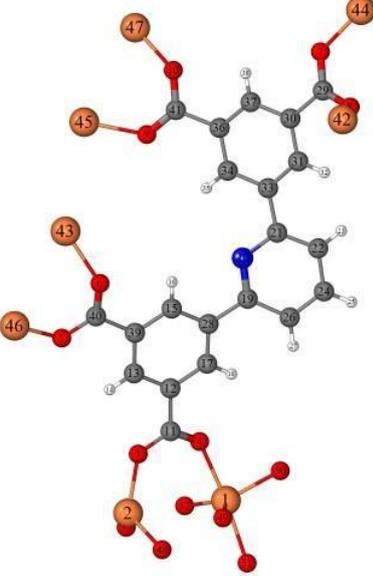
H	0.060
H	0.070
H	0.060
H	0.070
H	0.040
H	0.060
H	0.050
H	0.060
H	0.070
H	0.070
H	0.070
H	0.060
H	0.060
H	0.030
H	0.050
H	0.080
H	0.080
H	0.080

Tabela S3. Cargas atômicas EReq calculadas para a MOF 2 (CuMOF)

Cu (2)	
Atom	Atomic Charge (e ⁻)
Cu	0.45
Cu	0.45
O	-0.16
O	-0.16
O	-0.46
O	-0.47
C	0.64
C	0.35
C	0.53
C	0.36
C	0.52
C	0.33
C	0.52

C	0.65
O	-0.41
O	-0.4
C	0.33
C	0.54
C	0.54
C	0.33
C	0.55
C	0.54
C	0.33
C	0.55
C	0.55
C	0.34
C	0.55
C	0.55
C	0.33
C	0.53
C	0.36
C	0.53
C	0.35
C	0.52
C	0.65
O	-0.4
O	-0.4
C	0.64
O	-0.39
O	-0.39

H	-0.29
H	-0.28
H	-0.74
H	-0.73
H	-0.73
H	-0.7
H	-0.73
H	-0.71
H	-0.69
H	-0.71
H	-0.71
H	-0.74
H	-0.73
H	-0.75
H	-0.75
H	-0.77

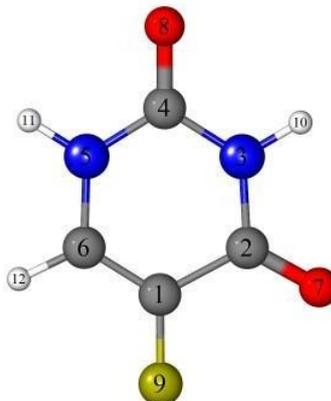
Tabela S4. Cargas atômicas EReq calculadas para a MOF 3 (ZnMOF)


Zn (3)	
Atom	Atomic Charge (e ⁻)
Zn	0.840
Zn	0.790
O	-0.340
O	-0.570
O	-0.410
O	-0.590
O	-0.510
O	-0.500
O	-0.440
O	-0.600
C	0.480
C	0.360
C	0.380

H	-0.550
C	0.500
H	-0.810
C	0.500
H	-0.770
C	0.520
N	-0.410
C	0.280
C	0.410
H	-0.550
C	0.420
H	-0.680
C	0.600
H	-0.850
C	0.500
C	0.550
C	0.420
C	0.420
H	-0.660
C	0.260
C	0.350
H	-0.660
C	0.330
C	0.600
H	-0.960
C	0.350
C	0.430

C	0.490
Zn	0.280
Zn	0.290
Zn	0.260
Zn	0.260
Zn	0.660
Zn	0.660
O	-0.380
O	-0.430
O	-0.350
O	-0.410
O	-0.340
O	-0.420

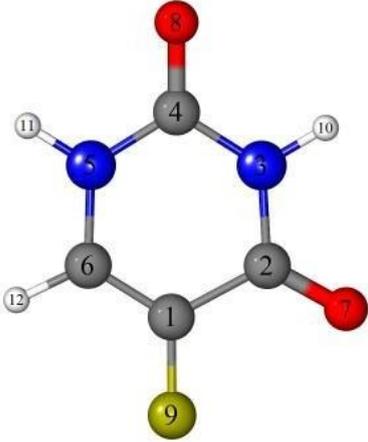
Table S5: Cargas atômicas ChelpG para o 5-FU calculado com o nível de teoria B3LYP/6-311**G



5-FU	
Atom	Atomic Charge (e ⁻)
C	0.021293
C	0.640295
N	-0.570022
C	0.713896
N	-0.456927
C	-0.018921
O	-0.510793
O	-0.557068
F	-0.133259
H	0.361690
H	0.348083
H	0.161733

Tabela S6. Parâmetros de Lennard-Jones para par atômicos UFF-mod usados para as simulações de GCMC

Par atômico	$\sigma_{ij}(\text{Å})$	$\epsilon_{ij}/k_B(\text{K})$
C---C	3,259	36,462
C---O	3,111	27,563
C---N	3,178	29,558
C---H	2,851	23,603
C---F	3,053	25,161
F---F	2,847	17,363
F---O	2,905	19,020
F---H	2,645	16,288
F---N	2,972	20,397
O---O	2,962	20,835
O---H	2,702	17,842
O---N	3,030	22,344
N---H	2,770	19,134
H---H	2,442	15,279
N---N	3,098	23,961
Zn---C	2,799	39,624
Zn---F	2,593	27,343
Zn---O	2,650	29,953
Zn---H	2,390	25,650
Zn---N	2,718	32,121

Tabela S7. Parâmetros OPLS para o 5-FU usados para as simulações de GCMC


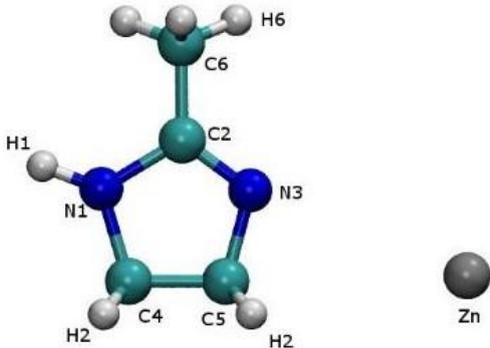
5-FU			
Átomo	Número do átomo	σ_{ij} (Å)	ϵ_{ij}/k_B (K)
N (3 e 5)	57	0	0
C1 (1 e 6)	47	3,47	150,9659
C2(2 e 4)	3	3,75	52,83806
O (7 e 8)	4	2,96	105,6761
HN (10 e 11)	45	3,4	150,9659
HC (12)	46	3,8	40,25757
F (9)	1	2,94	30,69639

Tabela S8. Parâmetros de Lennard-Jones para par atômicos do 5-FU do OPLS usados para as simulações de GCMC

5-FU		
Par atômico	σ_{ij} (Å)	ϵ_{ij}/k_B (K)
N—N	0	0
N—C2	1,875	0
N—C1	1,735	0
N—O	1,48	0
N—HN	1,7	0
N—HC	1,9	0
N—F	1,47	0
C2—C2	3,75	52,83806
C2—C1	3,61	89,31261
C2—O	3,355	74,72429
C2—HN	3,575	89,31261

C2—HC	3,775	46,12084
C2—F	3,345	40,27329
C1—C1	3,47	150,9659
C1—O	3,215	126,3071
C1—HN	3,435	150,9659
C1—HC	3,635	77,95844
C1—F	3,205	68,07428
O—O	2,96	105,6761
O—HN	3,18	126,3071
O—HC	3,38	65,22471
O—F	2,95	56,95503
HN—HN	3,4	150,9659
HN—HC	3,6	77,95844
HN—F	3,17	68,07428
HC—HC	3,8	40,25757
HC—F	3,37	35,15341
F—F	2,94	30,69639

Tabela S9. Parâmetros OPLS para a ZIF-8 usados para as simulações de GCMC



ZIF-8			
Átomo	Número do átomo	$\sigma_{ij}(\text{Å})$	$\epsilon_{ij} / k_B(\text{K})$
N1	57	0	0
C2	82	3,5	33,21249
N3	61	3,624	159,5206
C4	83	3,5	33,21249
C5	84	3,5	33,21249
H1	45	3,4	150,9659
H2	49	3,47	133,8564
C6	13	3,905	59,37991
H6	46	3,8	40,25757
Zn	106	2,94	30,69639

Tabela S10. Parâmetros de Lennard-Jones para par atômicos da ZIF-8 do OPLS usados para as simulações de GCMC

ZIF-8		
Par atômico	σ_{ij}(Å)	ϵ_{ij} / k_B(K)
N1—N1	0	0
N1—C	1,75	0
N1—N3	1,812	0
N1—H1	1,7	0
N1—H2	1,735	0
N1—C6	1,9525	0
N1—H6	1,9	0
N1—Zn	1,47	0
C—C	3,5	33,21249
C—N3	3,562	72,78789
C—H1	3,45	70,80927
C—H2	3,485	66,67612
C—C6	3,7025	44,40895
C—H6	3,65	36,56575
C—Zn	3,22	31,92967
N3—N3	3,624	159,5206
N3—H1	3,512	155,1843
N3—H2	3,547	146,1262
N3—C6	3,7645	97,32584
N3—H6	3,712	80,13683
N3—Zn	3,282	69,97648
H1—H1	3,4	150,9659
H1—H2	3,435	142,154
H1—C6	3,6525	94,6802
H1—H6	3,6	77,95844
H1—Zn	3,17	68,07428
H2—H2	3,47	133,8564
H2—C6	3,6875	89,1537
H2—H6	3,635	73,40799
H2—Zn	3,205	64,10077
C6—C6	3,905	59,37991
C6—H6	3,8525	48,89264
C6—Zn	3,4225	42,69367
H6—H6	3,8	40,25757
H6—Zn	3,37	35,15341
Zn—Zn	2,94	30,69639

Tabela S11. Parâmetros de Lennard-Jones para par atômicos 5-

FU- ZIF-8 do OPLS usados para as simulações de GCMC

5-FU-ZIF-8		
Par atômico	$\sigma_{ij}(\text{Å})$	$\epsilon_{ij} / k_B(\text{K})$
Mof_N –NFU	0	0
Mof_N –C2FU	1,875	0
Mof_N – OFU	1,48	0
Mof_N – C1FU	1,735	0
Mof_N – HNFU	1,7	0
Mof_N – HCFU	1,9	0
Mof_N –FFU	1,47	0
Mof_C – NFU	1,75	0
Mof_C – C2FU	3,625	41,89133
Mof_C – OFU	3,23	59,24329
Mof_C – C1FU	3,485	70,80927
Mof_C – HNFU	3,45	70,80927
Mof_C – HCFU	3,65	36,56575
Mof_C – FFU	3,22	31,92967
Mof_N3 – NFU	1,812	0
Mof_N3 – C2FU	3,687	91,80827
Mof_N3 – OFU	3,292	129,8365
Mof_N3 – C1FU	3,547	155,1843
Mof_N3 – HNFU	3,512	155,1843
Mof_N3 – HCFU	3,712	80,13683
Mof_N3 – FFU	3,282	69,97648
Mof_H1 –NFU	1,7	0
Mof_H1 – C2FU	3,575	89,31261
Mof_H1 – OFU	3,18	126,3071
Mof_H1 – C1FU	3,435	150,9659
Mof_H1 – HNFU	3,4	150,9659
Mof_H1 – HCFU	3,6	77,95844
Mof_H1 – FFU	3,17	68,07428
Mof_H2 –NFU	1,735	0
Mof_H2 – C2FU	3,61	84,09942
Mof_H2 – OFU	3,215	118,9345
Mof_H2 – C1FU	3,47	142,154
Mof_H2 – HNFU	3,435	142,154
Mof_H2 – HCFU	3,635	73,40799
Mof_H2 – FFU	3,205	64,10077
Mof_C6 –NFU	1,9525	0
Mof_C6 – C2FU	3,8275	56,01356
Mof_C6 – OFU	3,4325	79,21514
Mof_C6 – C1FU	3,6875	94,6802
Mof_C6 – HNFU	3,6525	94,6802

Mof_C6 – HCFU	3,8525	48,89264
Mof_C6 – FFU	3,4225	42,69367
Mof_H6 –NFU	1,9	0
Mof_H6 – C2FU	3,775	46,12084
Mof_H6 – OFU	3,38	65,22471
Mof_H6 – C1FU	3,635	77,95844
Mof_H6 – HNFU	3,6	77,95844
Mof_H6 – HCFU	3,8	40,25757
Mof_H6 – FFU	3,37	35,15341
Mof_Zn –NFU	1,47	0
Mof_Zn – C2FU	3,345	40,27329
Mof_Zn – OFU	2,95	56,95503
Mof_Zn – C1FU	3,205	68,07428
Mof_Zn – HNFU	3,17	68,07428
Mof_Zn –HCFU	3,37	35,15341
Mof_Zn – FFU	2,94	30,69639

Tabela S12. Coordenadas x,y,x seguidas das cargas atômicas REPEAT para a ZIF-8

Coordenadas			Átomo	Carga atômica
X	Y	Z		
6.2614	15.2773	11.6813	Mof_C	-0.218
14.7569	6.7818	3.1858	Mof_C	-0.214
10.7296	1.7137	11.6813	Mof_C	-0.216
2.2341	10.2092	3.1858	Mof_C	-0.220
10.7296	15.2773	5.3097	Mof_C	-0.249
2.2341	6.7818	13.8052	Mof_C	-0.244
6.2614	1.7137	5.3097	Mof_C	-0.220
14.7569	10.2092	13.8052	Mof_C	-0.217
11.6813	6.2614	15.2773	Mof_C	-0.223
3.1858	14.7569	6.7818	Mof_C	-0.220
11.6813	10.7296	1.7137	Mof_C	-0.219
3.1858	2.2341	10.2092	Mof_C	-0.225
5.3097	10.7296	15.2773	Mof_C	-0.211
13.8052	2.2341	6.7818	Mof_C	-0.218
5.3097	6.2614	1.7137	Mof_C	-0.203
13.8052	14.7569	10.2092	Mof_C	-0.223
15.2773	11.6813	6.2614	Mof_C	-0.226
6.7818	3.1858	14.7569	Mof_C	-0.229
1.7137	11.6813	10.7296	Mof_C	-0.200
10.2092	3.1858	2.2341	Mof_C	-0.202
15.2773	5.3097	10.7296	Mof_C	-0.229
6.7818	13.8052	2.2341	Mof_C	-0.226
1.7137	5.3097	6.2614	Mof_C	-0.205

10.2092	13.8052	14.7569	Mof_C	-0.217
15.2773	6.2614	11.6813	Mof_C	-0.210
6.7818	14.7569	3.1858	Mof_C	-0.212
1.7137	10.7296	11.6813	Mof_C	-0.227
10.2092	2.2341	3.1858	Mof_C	-0.225
15.2773	10.7296	5.3097	Mof_C	-0.220
6.7818	2.2341	13.8052	Mof_C	-0.211
1.7137	6.2614	5.3097	Mof_C	-0.236
10.2092	14.7569	13.8052	Mof_C	-0.214
6.2614	11.6813	15.2773	Mof_C	-0.215
14.7569	3.1858	6.7818	Mof_C	-0.213
10.7296	11.6813	1.7137	Mof_C	-0.199
2.2341	3.1858	10.2092	Mof_C	-0.196
10.7296	5.3097	15.2773	Mof_C	-0.211
2.2341	13.8052	6.7818	Mof_C	-0.215
6.2614	5.3097	1.7137	Mof_C	-0.222
14.7569	13.8052	10.2092	Mof_C	-0.211
11.6813	15.2773	6.2614	Mof_C	-0.189
3.1858	6.7818	14.7569	Mof_C	-0.198
11.6813	1.7137	10.7296	Mof_C	-0.210
3.1858	10.2092	2.2341	Mof_C	-0.208
5.3097	15.2773	10.7296	Mof_C	-0.227
13.8052	6.7818	2.2341	Mof_C	-0.225
5.3097	1.7137	6.2614	Mof_C	-0.229
13.8052	10.2092	14.7569	Mof_C	-0.230
6.4065	0.1342	10.5845	Mof_C	0.414
14.9020	8.6297	2.0890	Mof_C	0.422
10.5845	16.8568	10.5845	Mof_C	0.411
2.0890	8.3613	2.0890	Mof_C	0.417
10.5845	0.1342	6.4065	Mof_C	0.421
2.0890	8.6297	14.9020	Mof_C	0.424
6.4065	16.8568	6.4065	Mof_C	0.414
14.9020	8.3613	14.9020	Mof_C	0.414
10.5845	6.4065	0.1342	Mof_C	0.434
2.0890	14.9020	8.6297	Mof_C	0.430
10.5845	10.5845	16.8568	Mof_C	0.421
2.0890	2.0890	8.3613	Mof_C	0.420
6.4065	10.5845	0.1342	Mof_C	0.423
14.9020	2.0890	8.6297	Mof_C	0.416
6.4065	6.4065	16.8568	Mof_C	0.422
14.9020	14.9020	8.3613	Mof_C	0.421
0.1342	10.5845	6.4065	Mof_C	0.413
8.6297	2.0890	14.9020	Mof_C	0.424
16.8568	10.5845	10.5845	Mof_C	0.421
8.3613	2.0890	2.0890	Mof_C	0.423
0.1342	6.4065	10.5845	Mof_C	0.414
8.6297	14.9020	2.0890	Mof_C	0.415
16.8568	6.4065	6.4065	Mof_C	0.419
8.3613	14.9020	14.9020	Mof_C	0.414

6.9000	1.4527	10.0910	Mof_C	-0.588
15.3955	9.9482	1.5955	Mof_C	-0.580
10.0910	15.5383	10.0910	Mof_C	-0.588
1.5955	7.0428	1.5955	Mof_C	-0.600
10.0910	1.4527	6.9000	Mof_C	-0.610
1.5955	9.9482	15.3955	Mof_C	-0.613
6.9000	15.5383	6.9000	Mof_C	-0.597
15.3955	7.0428	15.3955	Mof_C	-0.594
10.0910	6.9000	1.4527	Mof_C	-0.585
1.5955	15.3955	9.9482	Mof_C	-0.586
10.0910	10.0910	15.5383	Mof_C	-0.603
1.5955	1.5955	7.0428	Mof_C	-0.600
6.9000	10.0910	1.4527	Mof_C	-0.595
15.3955	1.5955	9.9482	Mof_C	-0.590
6.9000	6.9000	15.5383	Mof_C	-0.607
15.3955	15.3955	7.0428	Mof_C	-0.599
1.4527	10.0910	6.9000	Mof_C	-0.584
9.9482	1.5955	15.3955	Mof_C	-0.596
15.5383	10.0910	10.0910	Mof_C	-0.586
7.0428	1.5955	1.5955	Mof_C	-0.591
1.4527	6.9000	10.0910	Mof_C	-0.594
9.9482	15.3955	1.5955	Mof_C	-0.592
15.5383	6.9000	6.9000	Mof_C	-0.609
7.0428	15.3955	15.3955	Mof_C	-0.603
6.4175	14.5936	12.2913	Mof_H	0.181
14.9130	6.0981	3.7958	Mof_H	0.178
10.5735	2.3974	12.2913	Mof_H	0.175
2.0780	10.8929	3.7958	Mof_H	0.174
10.5735	14.5936	4.6997	Mof_H	0.187
2.0780	6.0981	13.1952	Mof_H	0.186
6.4175	2.3974	4.6997	Mof_H	0.181
14.9130	10.8929	13.1952	Mof_H	0.181
12.2913	6.4175	14.5936	Mof_H	0.180
3.7958	14.9130	6.0981	Mof_H	0.179
12.2913	10.5735	2.3974	Mof_H	0.172
3.7958	2.0780	10.8929	Mof_H	0.175
4.6997	10.5735	14.5936	Mof_H	0.175
13.1952	2.0780	6.0981	Mof_H	0.177
4.6997	6.4175	2.3974	Mof_H	0.174
13.1952	14.9130	10.8929	Mof_H	0.183
14.5936	12.2913	6.4175	Mof_H	0.183
6.0981	3.7958	14.9130	Mof_H	0.182
2.3974	12.2913	10.5735	Mof_H	0.170
10.8929	3.7958	2.0780	Mof_H	0.171
14.5936	4.6997	10.5735	Mof_H	0.185
6.0981	13.1952	2.0780	Mof_H	0.183
2.3974	4.6997	6.4175	Mof_H	0.175
10.8929	13.1952	14.9130	Mof_H	0.177
14.5936	6.4175	12.2913	Mof_H	0.173

6.0981	14.9130	3.7958	Mof_H	0.173
2.3974	10.5735	12.2913	Mof_H	0.180
10.8929	2.0780	3.7958	Mof_H	0.179
14.5936	10.5735	4.6997	Mof_H	0.180
6.0981	2.0780	13.1952	Mof_H	0.178
2.3974	6.4175	4.6997	Mof_H	0.184
10.8929	14.9130	13.1952	Mof_H	0.174
6.4175	12.2913	14.5936	Mof_H	0.175
14.9130	3.7958	6.0981	Mof_H	0.175
10.5735	12.2913	2.3974	Mof_H	0.170
2.0780	3.7958	10.8929	Mof_H	0.170
10.5735	4.6997	14.5936	Mof_H	0.178
2.0780	13.1952	6.0981	Mof_H	0.179
6.4175	4.6997	2.3974	Mof_H	0.175
14.9130	13.1952	10.8929	Mof_H	0.173
12.2913	14.5936	6.4175	Mof_H	0.169
3.7958	6.0981	14.9130	Mof_H	0.174
12.2913	2.3974	10.5735	Mof_H	0.172
3.7958	10.8929	2.0780	Mof_H	0.174
4.6997	14.5936	10.5735	Mof_H	0.182
13.1952	6.0981	2.0780	Mof_H	0.181
4.6997	2.3974	6.4175	Mof_H	0.182
13.1952	10.8929	14.9130	Mof_H	0.182
9.1972	15.6351	9.7579	Mof_H	0.182
10.0961	14.9045	10.8131	Mof_H	0.144
10.6636	15.2256	9.3875	Mof_H	0.161
7.7938	15.6351	7.2331	Mof_H	0.184
6.8949	14.9045	6.1779	Mof_H	0.145
6.3274	15.2256	7.6035	Mof_H	0.165
16.2893	7.1396	15.7286	Mof_H	0.181
15.3904	6.4090	14.6734	Mof_H	0.143
14.8229	6.7301	16.0990	Mof_H	0.167
7.2331	9.1972	1.3559	Mof_H	0.180
6.1779	10.0961	2.0865	Mof_H	0.143
7.6035	10.6636	1.7654	Mof_H	0.165
15.7286	0.7017	9.8514	Mof_H	0.180
14.6734	1.6006	10.5820	Mof_H	0.143
16.0990	2.1681	10.2609	Mof_H	0.163
7.2331	7.7938	15.6351	Mof_H	0.182
6.1779	6.8949	14.9045	Mof_H	0.146
7.6035	6.3274	15.2256	Mof_H	0.172
15.7286	16.2893	7.1396	Mof_H	0.179
14.6734	15.3904	6.4090	Mof_H	0.143
16.0990	14.8229	6.7301	Mof_H	0.170
15.6351	9.7579	9.1972	Mof_H	0.183
14.9045	10.8131	10.0961	Mof_H	0.143
15.2256	9.3875	10.6636	Mof_H	0.159
7.1396	1.2624	0.7017	Mof_H	0.184
6.4090	2.3176	1.6006	Mof_H	0.144

6.7301	0.8920	2.1681	Mof_H	0.160
1.3559	7.2331	9.1972	Mof_H	0.180
2.0865	6.1779	10.0961	Mof_H	0.141
1.7654	7.6035	10.6636	Mof_H	0.170
9.8514	15.7286	0.7017	Mof_H	0.179
10.5820	14.6734	1.6006	Mof_H	0.141
10.2609	16.0990	2.1681	Mof_H	0.169
15.6351	7.2331	7.7938	Mof_H	0.186
14.9045	6.1779	6.8949	Mof_H	0.149
15.2256	7.6035	6.3274	Mof_H	0.168
7.1396	15.7286	16.2893	Mof_H	0.185
6.4090	14.6734	15.3904	Mof_H	0.147
6.7301	16.0990	14.8229	Mof_H	0.166
1.3559	9.1972	7.2331	Mof_H	0.179
2.0865	10.0961	6.1779	Mof_H	0.142
1.7654	10.6636	7.6035	Mof_H	0.161
9.8514	0.7017	15.7286	Mof_H	0.180
10.5820	1.6006	14.6734	Mof_H	0.144
10.2609	2.1681	16.0990	Mof_H	0.165
9.1972	9.7579	15.6351	Mof_H	0.184
10.0961	10.8131	14.9045	Mof_H	0.144
10.6636	9.3875	15.2256	Mof_H	0.171
0.7017	1.2624	7.1396	Mof_H	0.184
1.6006	2.3176	6.4090	Mof_H	0.143
2.1681	0.8920	6.7301	Mof_H	0.169
9.1972	7.2331	1.3559	Mof_H	0.179
10.0961	6.1779	2.0865	Mof_H	0.139
10.6636	7.6035	1.7654	Mof_H	0.162
0.7017	15.7286	9.8514	Mof_H	0.179
1.6006	14.6734	10.5820	Mof_H	0.140
2.1681	16.0990	10.2609	Mof_H	0.163
9.7579	1.3559	7.7938	Mof_H	0.186
10.8131	2.0865	6.8949	Mof_H	0.148
9.3875	1.7654	6.3274	Mof_H	0.169
1.2624	9.8514	16.2893	Mof_H	0.185
2.3176	10.5820	15.3904	Mof_H	0.149
0.8920	10.2609	14.8229	Mof_H	0.170
1.2624	7.1396	0.7017	Mof_H	0.182
2.3176	6.4090	1.6006	Mof_H	0.144
0.8920	6.7301	2.1681	Mof_H	0.170
7.2331	1.3559	9.1972	Mof_H	0.182
6.1779	2.0865	10.0961	Mof_H	0.144
7.6035	1.7654	10.6636	Mof_H	0.159
15.7286	9.8514	0.7017	Mof_H	0.181
14.6734	10.5820	1.6006	Mof_H	0.140
16.0990	10.2609	2.1681	Mof_H	0.157
6.9617	16.4527	11.6011	Mof_N	-0.299
15.4572	7.9572	3.1056	Mof_N	-0.303
10.0293	0.5383	11.6011	Mof_N	-0.290

1.5338	9.0338	3.1056	Mof_N	-0.283
10.0293	16.4527	5.3899	Mof_N	-0.278
1.5338	7.9572	13.8854	Mof_N	-0.282
6.9617	0.5383	5.3899	Mof_N	-0.289
15.4572	9.0338	13.8854	Mof_N	-0.291
11.6011	6.9617	16.4527	Mof_N	-0.298
3.1056	15.4572	7.9572	Mof_N	-0.297
11.6011	10.0293	0.5383	Mof_N	-0.284
3.1056	1.5338	9.0338	Mof_N	-0.281
5.3899	10.0293	16.4527	Mof_N	-0.306
13.8854	1.5338	7.9572	Mof_N	-0.293
5.3899	6.9617	0.5383	Mof_N	-0.313
13.8854	15.4572	9.0338	Mof_N	-0.305
16.4527	11.6011	6.9617	Mof_N	-0.295
7.9572	3.1056	15.4572	Mof_N	-0.295
0.5383	11.6011	10.0293	Mof_N	-0.296
9.0338	3.1056	1.5338	Mof_N	-0.296
16.4527	5.3899	10.0293	Mof_N	-0.299
7.9572	13.8854	1.5338	Mof_N	-0.302
0.5383	5.3899	6.9617	Mof_N	-0.298
9.0338	13.8854	15.4572	Mof_N	-0.292
16.4527	6.9617	11.6011	Mof_N	-0.282
7.9572	15.4572	3.1056	Mof_N	-0.282
0.5383	10.0293	11.6011	Mof_N	-0.300
9.0338	1.5338	3.1056	Mof_N	-0.301
16.4527	10.0293	5.3899	Mof_N	-0.286
7.9572	1.5338	13.8854	Mof_N	-0.303
0.5383	6.9617	5.3899	Mof_N	-0.287
9.0338	15.4572	13.8854	Mof_N	-0.293
6.9617	11.6011	16.4527	Mof_N	-0.301
15.4572	3.1056	7.9572	Mof_N	-0.302
10.0293	11.6011	0.5383	Mof_N	-0.312
1.5338	3.1056	9.0338	Mof_N	-0.313
10.0293	5.3899	16.4527	Mof_N	-0.312
1.5338	13.8854	7.9572	Mof_N	-0.306
6.9617	5.3899	0.5383	Mof_N	-0.289
15.4572	13.8854	9.0338	Mof_N	-0.293
11.6011	16.4527	6.9617	Mof_N	-0.310
3.1056	7.9572	15.4572	Mof_N	-0.309
11.6011	0.5383	10.0293	Mof_N	-0.299
3.1056	9.0338	1.5338	Mof_N	-0.308
5.3899	16.4527	10.0293	Mof_N	-0.283
13.8854	7.9572	1.5338	Mof_N	-0.288
5.3899	0.5383	6.9617	Mof_N	-0.285
13.8854	9.0338	15.4572	Mof_N	-0.285
8.4955	0.0000	12.7432	Mof_Zn	0.714
8.4955	0.0000	4.2477	Mof_Zn	0.696
12.7432	8.4955	0.0000	Mof_Zn	0.694
4.2477	8.4955	0.0000	Mof_Zn	0.741

0.0000	12.7432	8.4955	Mof_Zn	0.712
0.0000	4.2477	8.4955	Mof_Zn	0.730
0.0000	8.4955	12.7432	Mof_Zn	0.697
0.0000	8.4955	4.2477	Mof_Zn	0.697
8.4955	12.7432	0.0000	Mof_Zn	0.729
8.4955	4.2477	0.0000	Mof_Zn	0.712
12.7432	0.0000	8.4955	Mof_Zn	0.727
4.2477	0.0000	8.4955	Mof_Zn	0.693

Tabela S13. Coordenadas x,y,z seguidas das cargas atômicas ChelpG para a ZIF-8

Coordenadas				
X	Y	Z	Átomo	Carga atômica
6.2614	15.2773	11.6813	Mof_C	-0.134
6.4175	14.5936	12.2913	Mof_H	0.153
6.9617	16.4527	11.6011	Mof_N	-0.407
14.7569	6.7818	3.1858	Mof_C	-0.134
14.913	6.0981	3.7958	Mof_H	0.153
15.4572	7.9572	3.1056	Mof_N	-0.407
10.7296	1.7137	11.6813	Mof_C	-0.134
10.5735	2.3974	12.2913	Mof_H	0.153
9.1972	15.6351	9.7579	Mof_H	0.122
10.0961	14.9045	10.8131	Mof_H	0.122
10.6636	15.2256	9.3875	Mof_H	0.122
10.0293	0.5383	11.6011	Mof_N	-0.407
2.2341	10.2092	3.1858	Mof_C	-0.134
2.078	10.8929	3.7958	Mof_H	0.153
1.5338	9.0338	3.1056	Mof_N	-0.407
10.7296	15.2773	5.3097	Mof_C	-0.134
10.5735	14.5936	4.6997	Mof_H	0.153
10.0293	16.4527	5.3899	Mof_N	-0.407
2.2341	6.7818	13.8052	Mof_C	-0.134
2.078	6.0981	13.1952	Mof_H	0.153
1.5338	7.9572	13.8854	Mof_N	-0.407
6.2614	1.7137	5.3097	Mof_C	-0.134
6.4175	2.3974	4.6997	Mof_H	0.153
7.7938	15.6351	7.2331	Mof_H	0.122
6.8949	14.9045	6.1779	Mof_H	0.122
6.3274	15.2256	7.6035	Mof_H	0.122
6.9617	0.5383	5.3899	Mof_N	-0.407
14.7569	10.2092	13.8052	Mof_C	-0.134
14.913	10.8929	13.1952	Mof_H	0.153
16.2893	7.1396	15.7286	Mof_H	0.122
15.3904	6.409	14.6734	Mof_H	0.122
14.8229	6.7301	16.099	Mof_H	0.122

15.4572	9.0338	13.8854	Mof_N	-0.407
11.6813	6.2614	15.2773	Mof_C	-0.134
12.2913	6.4175	14.5936	Mof_H	0.153
11.6011	6.9617	16.4527	Mof_N	-0.407
3.1858	14.7569	6.7818	Mof_C	-0.134
3.7958	14.913	6.0981	Mof_H	0.153
3.1056	15.4572	7.9572	Mof_N	-0.407
11.6813	10.7296	1.7137	Mof_C	-0.134
12.2913	10.5735	2.3974	Mof_H	0.153
11.6011	10.0293	0.5383	Mof_N	-0.407
3.1858	2.2341	10.2092	Mof_C	-0.134
3.7958	2.078	10.8929	Mof_H	0.153
3.1056	1.5338	9.0338	Mof_N	-0.407
5.3097	10.7296	15.2773	Mof_C	-0.134
4.6997	10.5735	14.5936	Mof_H	0.153
7.2331	9.1972	1.3559	Mof_H	0.122
6.1779	10.0961	2.0865	Mof_H	0.122
7.6035	10.6636	1.7654	Mof_H	0.122
5.3899	10.0293	16.4527	Mof_N	-0.407
13.8052	2.2341	6.7818	Mof_C	-0.134
13.1952	2.078	6.0981	Mof_H	0.153
15.7286	0.7017	9.8514	Mof_H	0.122
14.6734	1.6006	10.582	Mof_H	0.122
16.099	2.1681	10.2609	Mof_H	0.122
13.8854	1.5338	7.9572	Mof_N	-0.407
5.3097	6.2614	1.7137	Mof_C	-0.134
4.6997	6.4175	2.3974	Mof_H	0.153
7.2331	7.7938	15.6351	Mof_H	0.122
6.1779	6.8949	14.9045	Mof_H	0.122
7.6035	6.3274	15.2256	Mof_H	0.122
5.3899	6.9617	0.5383	Mof_N	-0.407
13.8052	14.7569	10.2092	Mof_C	-0.134
13.1952	14.913	10.8929	Mof_H	0.153
15.7286	16.2893	7.1396	Mof_H	0.122
14.6734	15.3904	6.409	Mof_H	0.122
16.099	14.8229	6.7301	Mof_H	0.122
13.8854	15.4572	9.0338	Mof_N	-0.407
15.2773	11.6813	6.2614	Mof_C	-0.134
14.5936	12.2913	6.4175	Mof_H	0.153
16.4527	11.6011	6.9617	Mof_N	-0.407
6.7818	3.1858	14.7569	Mof_C	-0.134
6.0981	3.7958	14.913	Mof_H	0.153
7.9572	3.1056	15.4572	Mof_N	-0.407
1.7137	11.6813	10.7296	Mof_C	-0.134
2.3974	12.2913	10.5735	Mof_H	0.153
15.6351	9.7579	9.1972	Mof_H	0.122
14.9045	10.8131	10.0961	Mof_H	0.122
15.2256	9.3875	10.6636	Mof_H	0.122
0.5383	11.6011	10.0293	Mof_N	-0.407

10.2092	3.1858	2.2341	Mof_C	-0.134
10.8929	3.7958	2.078	Mof_H	0.153
7.1396	1.2624	0.7017	Mof_H	0.122
6.409	2.3176	1.6006	Mof_H	0.122
6.7301	0.892	2.1681	Mof_H	0.122
9.0338	3.1056	1.5338	Mof_N	-0.407
15.2773	5.3097	10.7296	Mof_C	-0.134
14.5936	4.6997	10.5735	Mof_H	0.153
1.3559	7.2331	9.1972	Mof_H	0.122
2.0865	6.1779	10.0961	Mof_H	0.122
1.7654	7.6035	10.6636	Mof_H	0.122
16.4527	5.3899	10.0293	Mof_N	-0.407
6.7818	13.8052	2.2341	Mof_C	-0.134
6.0981	13.1952	2.078	Mof_H	0.153
9.8514	15.7286	0.7017	Mof_H	0.122
10.582	14.6734	1.6006	Mof_H	0.122
10.2609	16.099	2.1681	Mof_H	0.122
7.9572	13.8854	1.5338	Mof_N	-0.407
1.7137	5.3097	6.2614	Mof_C	-0.134
2.3974	4.6997	6.4175	Mof_H	0.153
15.6351	7.2331	7.7938	Mof_H	0.122
14.9045	6.1779	6.8949	Mof_H	0.122
15.2256	7.6035	6.3274	Mof_H	0.122
0.5383	5.3899	6.9617	Mof_N	-0.407
10.2092	13.8052	14.7569	Mof_C	-0.134
10.8929	13.1952	14.913	Mof_H	0.153
7.1396	15.7286	16.2893	Mof_H	0.122
6.409	14.6734	15.3904	Mof_H	0.122
6.7301	16.099	14.8229	Mof_H	0.122
9.0338	13.8854	15.4572	Mof_N	-0.407
15.2773	6.2614	11.6813	Mof_C	-0.134
14.5936	6.4175	12.2913	Mof_H	0.153
16.4527	6.9617	11.6011	Mof_N	-0.407
6.7818	14.7569	3.1858	Mof_C	-0.134
6.0981	14.913	3.7958	Mof_H	0.153
7.9572	15.4572	3.1056	Mof_N	-0.407
1.7137	10.7296	11.6813	Mof_C	-0.134
2.3974	10.5735	12.2913	Mof_H	0.153
0.5383	10.0293	11.6011	Mof_N	-0.407
10.2092	2.2341	3.1858	Mof_C	-0.134
10.8929	2.078	3.7958	Mof_H	0.153
9.0338	1.5338	3.1056	Mof_N	-0.407
15.2773	10.7296	5.3097	Mof_C	-0.134
14.5936	10.5735	4.6997	Mof_H	0.153
1.3559	9.1972	7.2331	Mof_H	0.122
2.0865	10.0961	6.1779	Mof_H	0.122
1.7654	10.6636	7.6035	Mof_H	0.122
16.4527	10.0293	5.3899	Mof_N	-0.407
6.7818	2.2341	13.8052	Mof_C	-0.134

6.0981	2.078	13.1952	Mof_H	0.153
9.8514	0.7017	15.7286	Mof_H	0.122
10.582	1.6006	14.6734	Mof_H	0.122
10.2609	2.1681	16.099	Mof_H	0.122
7.9572	1.5338	13.8854	Mof_N	-0.407
1.7137	6.2614	5.3097	Mof_C	-0.134
2.3974	6.4175	4.6997	Mof_H	0.153
0.5383	6.9617	5.3899	Mof_N	-0.407
10.2092	14.7569	13.8052	Mof_C	-0.134
10.8929	14.913	13.1952	Mof_H	0.153
9.0338	15.4572	13.8854	Mof_N	-0.407
6.2614	11.6813	15.2773	Mof_C	-0.134
6.4175	12.2913	14.5936	Mof_H	0.153
6.9617	11.6011	16.4527	Mof_N	-0.407
14.7569	3.1858	6.7818	Mof_C	-0.134
14.913	3.7958	6.0981	Mof_H	0.153
15.4572	3.1056	7.9572	Mof_N	-0.407
10.7296	11.6813	1.7137	Mof_C	-0.134
10.5735	12.2913	2.3974	Mof_H	0.153
9.1972	9.7579	15.6351	Mof_H	0.122
10.0961	10.8131	14.9045	Mof_H	0.122
10.6636	9.3875	15.2256	Mof_H	0.122
10.0293	11.6011	0.5383	Mof_N	-0.407
2.2341	3.1858	10.2092	Mof_C	-0.134
2.078	3.7958	10.8929	Mof_H	0.153
0.7017	1.2624	7.1396	Mof_H	0.122
1.6006	2.3176	6.409	Mof_H	0.122
2.1681	0.892	6.7301	Mof_H	0.122
1.5338	3.1056	9.0338	Mof_N	-0.407
10.7296	5.3097	15.2773	Mof_C	-0.134
10.5735	4.6997	14.5936	Mof_H	0.153
9.1972	7.2331	1.3559	Mof_H	0.122
10.0961	6.1779	2.0865	Mof_H	0.122
10.6636	7.6035	1.7654	Mof_H	0.122
10.0293	5.3899	16.4527	Mof_N	-0.407
2.2341	13.8052	6.7818	Mof_C	-0.134
2.078	13.1952	6.0981	Mof_H	0.153
0.7017	15.7286	9.8514	Mof_H	0.122
1.6006	14.6734	10.582	Mof_H	0.122
2.1681	16.099	10.2609	Mof_H	0.122
1.5338	13.8854	7.9572	Mof_N	-0.407
6.2614	5.3097	1.7137	Mof_C	-0.134
6.4175	4.6997	2.3974	Mof_H	0.153
6.9617	5.3899	0.5383	Mof_N	-0.407
14.7569	13.8052	10.2092	Mof_C	-0.134
14.913	13.1952	10.8929	Mof_H	0.153
15.4572	13.8854	9.0338	Mof_N	-0.407
11.6813	15.2773	6.2614	Mof_C	-0.134
12.2913	14.5936	6.4175	Mof_H	0.153

9.7579	1.3559	7.7938	Mof_H	0.122
10.8131	2.0865	6.8949	Mof_H	0.122
9.3875	1.7654	6.3274	Mof_H	0.122
11.6011	16.4527	6.9617	Mof_N	-0.407
3.1858	6.7818	14.7569	Mof_C	-0.134
3.7958	6.0981	14.913	Mof_H	0.153
1.2624	9.8514	16.2893	Mof_H	0.122
2.3176	10.582	15.3904	Mof_H	0.122
0.892	10.2609	14.8229	Mof_H	0.122
3.1056	7.9572	15.4572	Mof_N	-0.407
11.6813	1.7137	10.7296	Mof_C	-0.134
12.2913	2.3974	10.5735	Mof_H	0.153
11.6011	0.5383	10.0293	Mof_N	-0.407
3.1858	10.2092	2.2341	Mof_C	-0.134
3.7958	10.8929	2.078	Mof_H	0.153
1.2624	7.1396	0.7017	Mof_H	0.122
2.3176	6.409	1.6006	Mof_H	0.122
0.892	6.7301	2.1681	Mof_H	0.122
3.1056	9.0338	1.5338	Mof_N	-0.407
5.3097	15.2773	10.7296	Mof_C	-0.134
4.6997	14.5936	10.5735	Mof_H	0.153
7.2331	1.3559	9.1972	Mof_H	0.122
6.1779	2.0865	10.0961	Mof_H	0.122
7.6035	1.7654	10.6636	Mof_H	0.122
5.3899	16.4527	10.0293	Mof_N	-0.407
13.8052	6.7818	2.2341	Mof_C	-0.134
13.1952	6.0981	2.078	Mof_H	0.153
15.7286	9.8514	0.7017	Mof_H	0.122
14.6734	10.582	1.6006	Mof_H	0.122
16.099	10.2609	2.1681	Mof_H	0.122
13.8854	7.9572	1.5338	Mof_N	-0.407
5.3097	1.7137	6.2614	Mof_C	-0.134
4.6997	2.3974	6.4175	Mof_H	0.153
5.3899	0.5383	6.9617	Mof_N	-0.407
13.8052	10.2092	14.7569	Mof_C	-0.134
13.1952	10.8929	14.913	Mof_H	0.153
13.8854	9.0338	15.4572	Mof_N	-0.407
6.4065	0.1342	10.5845	Mof_C	0.461
6.9	1.4527	10.091	Mof_C	-0.455
14.902	8.6297	2.089	Mof_C	0.461
15.3955	9.9482	1.5955	Mof_C	-0.455
10.5845	16.8568	10.5845	Mof_C	0.461
10.091	15.5383	10.091	Mof_C	-0.455
2.089	8.3613	2.089	Mof_C	0.461
1.5955	7.0428	1.5955	Mof_C	-0.455
10.5845	0.1342	6.4065	Mof_C	0.461
10.091	1.4527	6.9	Mof_C	-0.455
2.089	8.6297	14.902	Mof_C	0.461
1.5955	9.9482	15.3955	Mof_C	-0.455

6.4065	16.8568	6.4065	Mof_C	0.461
6.9	15.5383	6.9	Mof_C	-0.455
14.902	8.3613	14.902	Mof_C	0.461
15.3955	7.0428	15.3955	Mof_C	-0.455
10.5845	6.4065	0.1342	Mof_C	0.461
10.091	6.9	1.4527	Mof_C	-0.455
2.089	14.902	8.6297	Mof_C	0.461
1.5955	15.3955	9.9482	Mof_C	-0.455
10.5845	10.5845	16.8568	Mof_C	0.461
10.091	10.091	15.5383	Mof_C	-0.455
2.089	2.089	8.3613	Mof_C	0.461
1.5955	1.5955	7.0428	Mof_C	-0.455
6.4065	10.5845	0.1342	Mof_C	0.461
6.9	10.091	1.4527	Mof_C	-0.455
14.902	2.089	8.6297	Mof_C	0.461
15.3955	1.5955	9.9482	Mof_C	-0.455
6.4065	6.4065	16.8568	Mof_C	0.461
6.9	6.9	15.5383	Mof_C	-0.455
14.902	14.902	8.3613	Mof_C	0.461
15.3955	15.3955	7.0428	Mof_C	-0.455
0.1342	10.5845	6.4065	Mof_C	0.461
1.4527	10.091	6.9	Mof_C	-0.455
8.6297	2.089	14.902	Mof_C	0.461
9.9482	1.5955	15.3955	Mof_C	-0.455
16.8568	10.5845	10.5845	Mof_C	0.461
15.5383	10.091	10.091	Mof_C	-0.455
8.3613	2.089	2.089	Mof_C	0.461
7.0428	1.5955	1.5955	Mof_C	-0.455
0.1342	6.4065	10.5845	Mof_C	0.461
1.4527	6.9	10.091	Mof_C	-0.455
8.6297	14.902	2.089	Mof_C	0.461
9.9482	15.3955	1.5955	Mof_C	-0.455
16.8568	6.4065	6.4065	Mof_C	0.461
15.5383	6.9	6.9	Mof_C	-0.455
8.3613	14.902	14.902	Mof_C	0.461
7.0428	15.3955	15.3955	Mof_C	-0.455
8.4955	0	12.7432	Mof_Zn	0.808
8.4955	0	4.2477	Mof_Zn	0.808
12.7432	8.4955	0	Mof_Zn	0.808
4.2477	8.4955	0	Mof_Zn	0.808
0	12.7432	8.4955	Mof_Zn	0.808
0	4.2477	8.4955	Mof_Zn	0.808
0	8.4955	12.7432	Mof_Zn	0.808
0	8.4955	4.2477	Mof_Zn	0.808
8.4955	12.7432	0	Mof_Zn	0.808
8.4955	4.2477	0	Mof_Zn	0.808
12.7432	0	8.4955	Mof_Zn	0.808
4.2477	0	8.4955	Mof_Zn	0.808

Tabela S14. Coordenadas x,y,z seguidas das cargas atômicas E_Q para a ZIF-8

Coordenadas			Átomo	Carga atômica
X	Y	Z		
6.2614	15.2773	11.6813	Mof_C	-0.010
6.4175	14.5936	12.2913	Mof_H	-0.004
6.9617	16.4527	11.6011	Mof_N	-0.202
14.7569	6.7818	3.1858	Mof_C	-0.015
14.9130	6.0981	3.7958	Mof_H	0.001
15.4572	7.9572	3.1056	Mof_N	-0.297
10.7296	1.7137	11.6813	Mof_C	-0.030
10.5735	2.3974	12.2913	Mof_H	-0.006
9.1972	15.6351	9.7579	Mof_H	0.332
10.0961	14.9045	10.8131	Mof_H	0.317
10.6636	15.2256	9.3875	Mof_H	0.311
10.0293	0.5383	11.6011	Mof_N	-0.435
2.2341	10.2092	3.1858	Mof_C	-0.037
2.0780	10.8929	3.7958	Mof_H	-0.021
1.5338	9.0338	3.1056	Mof_N	-0.328
10.7296	15.2773	5.3097	Mof_C	-0.010
10.5735	14.5936	4.6997	Mof_H	-0.002
10.0293	16.4527	5.3899	Mof_N	-0.201
2.2341	6.7818	13.8052	Mof_C	-0.031
2.0780	6.0981	13.1952	Mof_H	-0.016
1.5338	7.9572	13.8854	Mof_N	-0.341
6.2614	1.7137	5.3097	Mof_C	-0.036
6.4175	2.3974	4.6997	Mof_H	-0.007
7.7938	15.6351	7.2331	Mof_H	0.332
6.8949	14.9045	6.1779	Mof_H	0.315
6.3274	15.2256	7.6035	Mof_H	0.311
6.9617	0.5383	5.3899	Mof_N	-0.435
14.7569	10.2092	13.8052	Mof_C	-0.005
14.9130	10.8929	13.1952	Mof_H	0.017
16.2893	7.1396	15.7286	Mof_H	0.356
15.3904	6.4090	14.6734	Mof_H	0.309
14.8229	6.7301	16.0990	Mof_H	0.318
15.4572	9.0338	13.8854	Mof_N	-0.307
11.6813	6.2614	15.2773	Mof_C	-0.010
12.2913	6.4175	14.5936	Mof_H	-0.003
11.6011	6.9617	16.4527	Mof_N	-0.202
3.1858	14.7569	6.7818	Mof_C	-0.014
3.7958	14.9130	6.0981	Mof_H	0.002
3.1056	15.4572	7.9572	Mof_N	-0.297
11.6813	10.7296	1.7137	Mof_C	-0.029
12.2913	10.5735	2.3974	Mof_H	-0.007
11.6011	10.0293	0.5383	Mof_N	-0.435
3.1858	2.2341	10.2092	Mof_C	-0.036
3.7958	2.0780	10.8929	Mof_H	-0.021

3.1056	1.5338	9.0338	Mof_N	-0.328
5.3097	10.7296	15.2773	Mof_C	-0.011
4.6997	10.5735	14.5936	Mof_H	-0.005
7.2331	9.1972	1.3559	Mof_H	0.103
6.1779	10.0961	2.0865	Mof_H	0.126
7.6035	10.6636	1.7654	Mof_H	0.107
5.3899	10.0293	16.4527	Mof_N	-0.201
13.8052	2.2341	6.7818	Mof_C	-0.031
13.1952	2.0780	6.0981	Mof_H	-0.018
15.7286	0.7017	9.8514	Mof_H	0.208
14.6734	1.6006	10.5820	Mof_H	0.217
16.0990	2.1681	10.2609	Mof_H	0.240
13.8854	1.5338	7.9572	Mof_N	-0.341
5.3097	6.2614	1.7137	Mof_C	-0.036
4.6997	6.4175	2.3974	Mof_H	-0.009
7.2331	7.7938	15.6351	Mof_H	0.329
6.1779	6.8949	14.9045	Mof_H	0.313
7.6035	6.3274	15.2256	Mof_H	0.310
5.3899	6.9617	0.5383	Mof_N	-0.435
13.8052	14.7569	10.2092	Mof_C	-0.006
13.1952	14.9130	10.8929	Mof_H	0.017
15.7286	16.2893	7.1396	Mof_H	0.355
14.6734	15.3904	6.4090	Mof_H	0.309
16.0990	14.8229	6.7301	Mof_H	0.318
13.8854	15.4572	9.0338	Mof_N	-0.307
15.2773	11.6813	6.2614	Mof_C	-0.009
14.5936	12.2913	6.4175	Mof_H	-0.003
16.4527	11.6011	6.9617	Mof_N	-0.201
6.7818	3.1858	14.7569	Mof_C	-0.014
6.0981	3.7958	14.9130	Mof_H	0.002
7.9572	3.1056	15.4572	Mof_N	-0.297
1.7137	11.6813	10.7296	Mof_C	-0.029
2.3974	12.2913	10.5735	Mof_H	-0.006
15.6351	9.7579	9.1972	Mof_H	0.333
14.9045	10.8131	10.0961	Mof_H	0.317
15.2256	9.3875	10.6636	Mof_H	0.312
0.5383	11.6011	10.0293	Mof_N	-0.435
10.2092	3.1858	2.2341	Mof_C	-0.036
10.8929	3.7958	2.0780	Mof_H	-0.021
7.1396	1.2624	0.7017	Mof_H	0.073
6.4090	2.3176	1.6006	Mof_H	0.119
6.7301	0.8920	2.1681	Mof_H	0.088
9.0338	3.1056	1.5338	Mof_N	-0.329
15.2773	5.3097	10.7296	Mof_C	-0.010
14.5936	4.6997	10.5735	Mof_H	-0.002
1.3559	7.2331	9.1972	Mof_H	0.105
2.0865	6.1779	10.0961	Mof_H	0.126
1.7654	7.6035	10.6636	Mof_H	0.108
16.4527	5.3899	10.0293	Mof_N	-0.201

6.7818	13.8052	2.2341	Mof_C	-0.030
6.0981	13.1952	2.0780	Mof_H	-0.016
9.8514	15.7286	0.7017	Mof_H	0.208
10.5820	14.6734	1.6006	Mof_H	0.218
10.2609	16.0990	2.1681	Mof_H	0.240
7.9572	13.8854	1.5338	Mof_N	-0.341
1.7137	5.3097	6.2614	Mof_C	-0.036
2.3974	4.6997	6.4175	Mof_H	-0.009
15.6351	7.2331	7.7938	Mof_H	0.331
14.9045	6.1779	6.8949	Mof_H	0.315
15.2256	7.6035	6.3274	Mof_H	0.310
0.5383	5.3899	6.9617	Mof_N	-0.435
10.2092	13.8052	14.7569	Mof_C	-0.005
10.8929	13.1952	14.9130	Mof_H	0.013
7.1396	15.7286	16.2893	Mof_H	0.355
6.4090	14.6734	15.3904	Mof_H	0.309
6.7301	16.0990	14.8229	Mof_H	0.318
9.0338	13.8854	15.4572	Mof_N	-0.306
15.2773	6.2614	11.6813	Mof_C	-0.011
14.5936	6.4175	12.2913	Mof_H	-0.007
16.4527	6.9617	11.6011	Mof_N	-0.202
6.7818	14.7569	3.1858	Mof_C	-0.015
6.0981	14.9130	3.7958	Mof_H	-0.002
7.9572	15.4572	3.1056	Mof_N	-0.297
1.7137	10.7296	11.6813	Mof_C	-0.029
2.3974	10.5735	12.2913	Mof_H	-0.003
0.5383	10.0293	11.6011	Mof_N	-0.435
10.2092	2.2341	3.1858	Mof_C	-0.036
10.8929	2.0780	3.7958	Mof_H	-0.019
9.0338	1.5338	3.1056	Mof_N	-0.329
15.2773	10.7296	5.3097	Mof_C	-0.012
14.5936	10.5735	4.6997	Mof_H	-0.003
1.3559	9.1972	7.2331	Mof_H	0.106
2.0865	10.0961	6.1779	Mof_H	0.127
1.7654	10.6636	7.6035	Mof_H	0.108
16.4527	10.0293	5.3899	Mof_N	-0.202
6.7818	2.2341	13.8052	Mof_C	-0.031
6.0981	2.0780	13.1952	Mof_H	-0.017
9.8514	0.7017	15.7286	Mof_H	0.211
10.5820	1.6006	14.6734	Mof_H	0.219
10.2609	2.1681	16.0990	Mof_H	0.241
7.9572	1.5338	13.8854	Mof_N	-0.342
1.7137	6.2614	5.3097	Mof_C	-0.035
2.3974	6.4175	4.6997	Mof_H	-0.007
0.5383	6.9617	5.3899	Mof_N	-0.435
10.2092	14.7569	13.8052	Mof_C	-0.005
10.8929	14.9130	13.1952	Mof_H	0.013
9.0338	15.4572	13.8854	Mof_N	-0.306
6.2614	11.6813	15.2773	Mof_C	-0.011

6.4175	12.2913	14.5936	Mof_H	-0.006
6.9617	11.6011	16.4527	Mof_N	-0.200
14.7569	3.1858	6.7818	Mof_C	-0.015
14.9130	3.7958	6.0981	Mof_H	-0.002
15.4572	3.1056	7.9572	Mof_N	-0.296
10.7296	11.6813	1.7137	Mof_C	-0.030
10.5735	12.2913	2.3974	Mof_H	-0.006
9.1972	9.7579	15.6351	Mof_H	0.331
10.0961	10.8131	14.9045	Mof_H	0.316
10.6636	9.3875	15.2256	Mof_H	0.312
10.0293	11.6011	0.5383	Mof_N	-0.435
2.2341	3.1858	10.2092	Mof_C	-0.036
2.0780	3.7958	10.8929	Mof_H	-0.021
0.7017	1.2624	7.1396	Mof_H	0.070
1.6006	2.3176	6.4090	Mof_H	0.118
2.1681	0.8920	6.7301	Mof_H	0.088
1.5338	3.1056	9.0338	Mof_N	-0.329
10.7296	5.3097	15.2773	Mof_C	-0.010
10.5735	4.6997	14.5936	Mof_H	-0.003
9.1972	7.2331	1.3559	Mof_H	0.108
10.0961	6.1779	2.0865	Mof_H	0.128
10.6636	7.6035	1.7654	Mof_H	0.109
10.0293	5.3899	16.4527	Mof_N	-0.203
2.2341	13.8052	6.7818	Mof_C	-0.031
2.0780	13.1952	6.0981	Mof_H	-0.017
0.7017	15.7286	9.8514	Mof_H	0.212
1.6006	14.6734	10.5820	Mof_H	0.219
2.1681	16.0990	10.2609	Mof_H	0.242
1.5338	13.8854	7.9572	Mof_N	-0.342
6.2614	5.3097	1.7137	Mof_C	-0.036
6.4175	4.6997	2.3974	Mof_H	-0.009
6.9617	5.3899	0.5383	Mof_N	-0.435
14.7569	13.8052	10.2092	Mof_C	-0.004
14.9130	13.1952	10.8929	Mof_H	0.013
15.4572	13.8854	9.0338	Mof_N	-0.306
11.6813	15.2773	6.2614	Mof_C	-0.011
12.2913	14.5936	6.4175	Mof_H	-0.007
9.7579	1.3559	7.7938	Mof_H	0.106
10.8131	2.0865	6.8949	Mof_H	0.127
9.3875	1.7654	6.3274	Mof_H	0.108
11.6011	16.4527	6.9617	Mof_N	-0.202
3.1858	6.7818	14.7569	Mof_C	-0.015
3.7958	6.0981	14.9130	Mof_H	-0.002
1.2624	9.8514	16.2893	Mof_H	0.239
2.3176	10.5820	15.3904	Mof_H	0.239
0.8920	10.2609	14.8229	Mof_H	0.192
3.1056	7.9572	15.4572	Mof_N	-0.297
11.6813	1.7137	10.7296	Mof_C	-0.029
12.2913	2.3974	10.5735	Mof_H	-0.006

11.6011	0.5383	10.0293	Mof_N	-0.435
3.1858	10.2092	2.2341	Mof_C	-0.035
3.7958	10.8929	2.0780	Mof_H	-0.021
1.2624	7.1396	0.7017	Mof_H	0.067
2.3176	6.4090	1.6006	Mof_H	0.116
0.8920	6.7301	2.1681	Mof_H	0.087
3.1056	9.0338	1.5338	Mof_N	-0.328
5.3097	15.2773	10.7296	Mof_C	-0.012
4.6997	14.5936	10.5735	Mof_H	-0.003
7.2331	1.3559	9.1972	Mof_H	0.107
6.1779	2.0865	10.0961	Mof_H	0.127
7.6035	1.7654	10.6636	Mof_H	0.108
5.3899	16.4527	10.0293	Mof_N	-0.202
13.8052	6.7818	2.2341	Mof_C	-0.031
13.1952	6.0981	2.0780	Mof_H	-0.017
15.7286	9.8514	0.7017	Mof_H	0.212
14.6734	10.5820	1.6006	Mof_H	0.219
16.0990	10.2609	2.1681	Mof_H	0.241
13.8854	7.9572	1.5338	Mof_N	-0.342
5.3097	1.7137	6.2614	Mof_C	-0.034
4.6997	2.3974	6.4175	Mof_H	-0.008
5.3899	0.5383	6.9617	Mof_N	-0.435
13.8052	10.2092	14.7569	Mof_C	-0.003
13.1952	10.8929	14.9130	Mof_H	0.017
13.8854	9.0338	15.4572	Mof_N	-0.307
6.4065	0.1342	10.5845	Mof_C	-0.038
6.9000	1.4527	10.0910	Mof_C	-0.479
14.9020	8.6297	2.0890	Mof_C	0.261
15.3955	9.9482	1.5955	Mof_C	-0.792
10.5845	16.8568	10.5845	Mof_C	0.550
10.0910	15.5383	10.0910	Mof_C	-1.081
2.0890	8.3613	2.0890	Mof_C	0.159
1.5955	7.0428	1.5955	Mof_C	-0.537
10.5845	0.1342	6.4065	Mof_C	-0.038
10.0910	1.4527	6.9000	Mof_C	-0.478
2.0890	8.6297	14.9020	Mof_C	0.256
1.5955	9.9482	15.3955	Mof_C	-0.792
6.4065	16.8568	6.4065	Mof_C	0.545
6.9000	15.5383	6.9000	Mof_C	-1.079
14.9020	8.3613	14.9020	Mof_C	0.342
15.3955	7.0428	15.3955	Mof_C	-0.990
10.5845	6.4065	0.1342	Mof_C	-0.034
10.0910	6.9000	1.4527	Mof_C	-0.480
2.0890	14.9020	8.6297	Mof_C	0.261
1.5955	15.3955	9.9482	Mof_C	-0.792
10.5845	10.5845	16.8568	Mof_C	0.550
10.0910	10.0910	15.5383	Mof_C	-1.078
2.0890	2.0890	8.3613	Mof_C	0.163

1.5955	1.5955	7.0428	Mof_C	-0.541
6.4065	10.5845	0.1342	Mof_C	-0.042
6.9000	10.0910	1.4527	Mof_C	-0.474
14.9020	2.0890	8.6297	Mof_C	0.255
15.3955	1.5955	9.9482	Mof_C	-0.787
6.4065	6.4065	16.8568	Mof_C	0.543
6.9000	6.9000	15.5383	Mof_C	-1.074
14.9020	14.9020	8.3613	Mof_C	0.340
15.3955	15.3955	7.0428	Mof_C	-0.989
0.1342	10.5845	6.4065	Mof_C	-0.038
1.4527	10.0910	6.9000	Mof_C	-0.478
8.6297	2.0890	14.9020	Mof_C	0.260
9.9482	1.5955	15.3955	Mof_C	-0.791
16.8568	10.5845	10.5845	Mof_C	0.551
15.5383	10.0910	10.0910	Mof_C	-1.082
8.3613	2.0890	2.0890	Mof_C	0.164
7.0428	1.5955	1.5955	Mof_C	-0.545
0.1342	6.4065	10.5845	Mof_C	-0.038
1.4527	6.9000	10.0910	Mof_C	-0.476
8.6297	14.9020	2.0890	Mof_C	0.256
9.9482	15.3955	1.5955	Mof_C	-0.787
16.8568	6.4065	6.4065	Mof_C	0.544
15.5383	6.9000	6.9000	Mof_C	-1.078
8.3613	14.9020	14.9020	Mof_C	0.341
7.0428	15.3955	15.3955	Mof_C	-0.989
8.4955	0.0000	12.7432	Mof_Zn	1.130
8.4955	0.0000	4.2477	Mof_Zn	1.129
12.7432	8.4955	0.0000	Mof_Zn	1.130
4.2477	8.4955	0.0000	Mof_Zn	1.130
0.0000	12.7432	8.4955	Mof_Zn	1.130
0.0000	4.2477	8.4955	Mof_Zn	1.129
0.0000	8.4955	12.7432	Mof_Zn	1.130
0.0000	8.4955	4.2477	Mof_Zn	1.128
8.4955	12.7432	0.0000	Mof_Zn	1.131
8.4955	4.2477	0.0000	Mof_Zn	1.128
12.7432	0.0000	8.4955	Mof_Zn	1.131
4.2477	0.0000	8.4955	Mof_Zn	1.128

Tabela S15. Coordenadas x,y,x seguidas das cargas atômicas DFT para a ZIF-8

Coordenadas				
X	Y	Z	Átomo	Carga atômica
8.50581000	0.00000000	12.75872790	Mof_Zn	1.6856
8.50581000	0.00000000	4.25289210	Mof_Zn	1.6856
12.75872790	8.50581000	0.00000000	Mof_Zn	1.6856
4.25289210	8.50581000	0.00000000	Mof_Zn	1.6856
0.00000000	12.75872790	8.50581000	Mof_Zn	1.6856
0.00000000	4.25289210	8.50581000	Mof_Zn	1.6856
0.00000000	8.50581000	12.75872790	Mof_Zn	1.6856
0.00000000	8.50581000	4.25289210	Mof_Zn	1.6856
8.50581000	12.75872790	0.00000000	Mof_Zn	1.6856
8.50581000	4.25289210	0.00000000	Mof_Zn	1.6856
12.75872790	0.00000000	8.50581000	Mof_Zn	1.6856
4.25289210	0.00000000	8.50581000	Mof_Zn	1.6856
6.41544048	0.10206043	10.59617852	Mof_C	-0.2385
10.59617852	16.90955957	10.59617852	Mof_C	-0.2385
10.59617852	0.10206043	6.41544048	Mof_C	-0.2385
6.41544048	16.90955957	6.41544048	Mof_C	-0.2385
10.59617852	6.41544048	0.10206043	Mof_C	-0.2385
10.59617852	10.59617852	16.90955957	Mof_C	-0.2385
6.41544048	10.59617852	0.10206043	Mof_C	-0.2385
6.41544048	6.41544048	16.90955957	Mof_C	-0.2385
0.10206043	10.59617852	6.41544048	Mof_C	-0.2385
16.90955957	10.59617852	10.59617852	Mof_C	-0.2385
0.10206043	6.41544048	10.59617852	Mof_C	-0.2385
16.90955957	6.41544048	6.41544048	Mof_C	-0.2385
14.92128361	8.60771641	2.09033539	Mof_C	-0.2385
2.09033639	8.40390359	2.09033539	Mof_C	-0.2385
2.09033639	8.60771641	14.92128361	Mof_C	-0.2385
14.92128361	8.40390359	14.92128361	Mof_C	-0.2385
2.09033539	14.92128361	8.60771641	Mof_C	-0.2385
2.09033539	2.09033639	8.40390359	Mof_C	-0.2385
14.92128361	2.09033639	8.60771641	Mof_C	-0.2385
14.92128361	14.92128361	8.40390359	Mof_C	-0.2385
8.60771641	2.09033539	14.92128361	Mof_C	-0.2385
8.40390359	2.09033539	2.09033639	Mof_C	-0.2385
8.60771641	14.92128361	2.09033639	Mof_C	-0.2385
8.40390359	14.92128361	14.92128361	Mof_C	-0.2385
6.31382738	15.21874144	11.66516733	Mof_C	-0.1084
10.69779162	1.79287756	11.66516733	Mof_C	-0.1084
10.69779162	15.21874144	5.34645267	Mof_C	-0.1084
6.31382738	1.79287756	5.34645267	Mof_C	-0.1084
11.66516733	6.31382738	15.21874144	Mof_C	-0.1084
11.66516733	10.69779162	1.79287756	Mof_C	-0.1084
5.34645267	10.69779162	15.21874144	Mof_C	-0.1084

5.34645267	6.31382738	1.79287756	Mof_C	-0.1084
15.21874144	11.66516733	6.31382738	Mof_C	-0.1084
1.79287756	11.66516733	10.69779162	Mof_C	-0.1084
15.21874144	5.34645267	10.69779162	Mof_C	-0.1084
1.79287756	5.34645267	6.31382738	Mof_C	-0.1084
15.21874144	6.31382738	11.66516733	Mof_C	-0.1084
1.79287756	10.69779162	11.66516733	Mof_C	-0.1084
15.21874144	10.69779162	5.34645267	Mof_C	-0.1084
1.79287756	6.31382738	5.34645267	Mof_C	-0.1084
6.31382738	11.66516733	15.21874144	Mof_C	-0.1084
10.69779162	11.66516733	1.79287756	Mof_C	-0.1084
10.69779162	5.34645267	15.21874144	Mof_C	-0.1084
6.31382738	5.34645267	1.79287756	Mof_C	-0.1084
11.66516733	15.21874144	6.31382738	Mof_C	-0.1084
11.66516733	1.79287756	10.69779162	Mof_C	-0.1084
5.34645267	15.21874144	10.69779162	Mof_C	-0.1084
5.34645267	1.79287756	6.31382738	Mof_C	-0.1084
14.81972858	6.71280198	3.15938820	Mof_C	-0.1084
2.19189242	10.29881702	3.15938820	Mof_C	-0.1084
2.19189242	6.71280198	13.85223181	Mof_C	-0.1084
14.81972858	10.29881702	13.85223181	Mof_C	-0.1084
3.15938820	14.81972858	6.71280198	Mof_C	-0.1084
3.15938820	2.19189242	10.29881702	Mof_C	-0.1084
13.85223181	2.19189242	6.71280198	Mof_C	-0.1084
13.85223181	14.81972858	10.29881702	Mof_C	-0.1084
6.71280198	3.15938820	14.81972858	Mof_C	-0.1084
10.29881702	3.15938820	2.19189242	Mof_C	-0.1084
6.71280198	13.85223181	2.19189242	Mof_C	-0.1084
10.29881702	13.85223181	14.81972858	Mof_C	-0.1084
6.71280198	14.81972858	3.15938820	Mof_C	-0.1084
10.29881702	2.19189242	3.15938820	Mof_C	-0.1084
6.71280198	2.19189242	13.85223181	Mof_C	-0.1084
10.29881702	14.81972858	13.85223181	Mof_C	-0.1084
14.81972858	3.15938820	6.71280198	Mof_C	-0.1084
2.19189242	3.15938820	10.29881702	Mof_C	-0.1084
2.19189242	13.85223181	6.71280198	Mof_C	-0.1084
14.81972858	13.85223181	10.29881702	Mof_C	-0.1084
3.15938820	6.71280198	14.81972858	Mof_C	-0.1084
3.15938820	10.29881702	2.19189242	Mof_C	-0.1084
13.85223181	6.71280198	2.19189242	Mof_C	-0.1084
13.85223181	10.29881702	14.81972858	Mof_C	-0.1084
6.57520234	14.46003542	12.38735518	Mof_H	0.0954
10.43641766	2.55158358	12.38735518	Mof_H	0.0954
10.43641766	14.46003542	4.62426482	Mof_H	0.0954
6.57520234	2.55158358	4.62426482	Mof_H	0.0954
12.38735518	6.57520234	14.46003542	Mof_H	0.0954
12.38735518	10.43641766	2.55158358	Mof_H	0.0954
4.62426482	10.43641766	14.46003542	Mof_H	0.0954
4.62426482	6.57520234	2.55158358	Mof_H	0.0954

14.46003542	12.38735518	6.57520234	Mof_H	0.0954
2.55158358	12.38735518	10.43641766	Mof_H	0.0954
14.46003542	4.62426482	10.43641766	Mof_H	0.0954
2.55158358	4.62426482	6.57520234	Mof_H	0.0954
14.46003542	6.57520234	12.38735518	Mof_H	0.0954
2.55158358	10.43641766	12.38735518	Mof_H	0.0954
14.46003542	10.43641766	4.62426482	Mof_H	0.0954
2.55158358	6.57520234	4.62426482	Mof_H	0.0954
6.57520234	12.38735518	14.46003542	Mof_H	0.0954
10.43641766	12.38735518	2.55158358	Mof_H	0.0954
10.43641766	4.62426482	14.46003542	Mof_H	0.0954
6.57520234	4.62426482	2.55158358	Mof_H	0.0954
12.38735518	14.46003542	6.57520234	Mof_H	0.0954
12.38735518	2.55158358	10.43641766	Mof_H	0.0954
4.62426482	14.46003542	10.43641766	Mof_H	0.0954
4.62426482	2.55158358	6.57520234	Mof_H	0.0954
15.08099847	5.95416107	3.88153922	Mof_H	0.0954
1.93062053	11.05745993	3.88153922	Mof_H	0.0954
1.93062053	5.95416107	13.13008078	Mof_H	0.0954
15.08099847	11.05745993	13.13008078	Mof_H	0.0954
3.88153922	15.08099847	5.95416107	Mof_H	0.0954
3.88153922	1.93062053	11.05745993	Mof_H	0.0954
13.13008078	1.93062053	5.95416107	Mof_H	0.0954
13.13008078	15.08099847	11.05745993	Mof_H	0.0954
5.95416107	3.88153922	15.08099847	Mof_H	0.0954
11.05745993	3.88153922	1.93062053	Mof_H	0.0954
5.95416107	13.13008078	1.93062053	Mof_H	0.0954
11.05745993	13.13008078	15.08099847	Mof_H	0.0954
5.95416107	15.08099847	3.88153922	Mof_H	0.0954
11.05745993	1.93062053	3.88153922	Mof_H	0.0954
5.95416107	1.93062053	13.13008078	Mof_H	0.0954
11.05745993	15.08099847	13.13008078	Mof_H	0.0954
15.08099847	3.88153922	5.95416107	Mof_H	0.0954
1.93062053	3.88153922	11.05745993	Mof_H	0.0954
1.93062053	13.13008078	5.95416107	Mof_H	0.0954
15.08099847	13.13008078	11.05745993	Mof_H	0.0954
3.88153922	5.95416107	15.08099847	Mof_H	0.0954
3.88153922	11.05745993	1.93062053	Mof_H	0.0954
13.13008078	5.95416107	1.93062053	Mof_H	0.0954
13.13008078	11.05745993	15.08099847	Mof_H	0.0954
6.88404799	1.43415774	10.12757201	Mof_C	-0.3165
10.12757201	15.57746126	10.12757201	Mof_C	-0.3165
10.12757201	1.43415774	6.88404799	Mof_C	-0.3165
6.88404799	15.57746126	6.88404799	Mof_C	-0.3165
10.12757201	6.88404799	1.43415774	Mof_C	-0.3165
10.12757201	10.12757201	15.57746126	Mof_C	-0.3165
6.88404799	10.12757201	1.43415774	Mof_C	-0.3165
6.88404799	6.88404799	15.57746126	Mof_C	-0.3165
1.43415774	10.12757201	6.88404799	Mof_C	-0.3165

15.57746126	10.12757201	10.12757201	Mof_C	-0.3165
1.43415774	6.88404799	10.12757201	Mof_C	-0.3165
15.57746126	6.88404799	6.88404799	Mof_C	-0.3165
15.38980470	9.93994179	1.62181530	Mof_C	-0.3165
1.62181530	7.07167821	1.62181530	Mof_C	-0.3165
1.62181530	9.93994179	15.38980470	Mof_C	-0.3165
15.38980470	7.07167821	15.38980470	Mof_C	-0.3165
1.62181530	15.38980470	9.93994179	Mof_C	-0.3165
1.62181530	1.62181530	7.07167821	Mof_C	-0.3165
15.38980470	1.62181530	9.93994179	Mof_C	-0.3165
15.38980470	15.38980470	7.07167821	Mof_C	-0.3165
9.93994179	1.62181530	15.38980470	Mof_C	-0.3165
7.07167821	1.62181530	1.62181530	Mof_C	-0.3165
9.93994179	15.38980470	1.62181530	Mof_C	-0.3165
7.07167821	15.38980470	15.38980470	Mof_C	-0.3165
9.69352932	2.01050973	6.06527463	Mof_H	0.0629
7.31809068	15.00111027	6.06527463	Mof_H	0.0629
7.31809068	2.01050973	10.94634537	Mof_H	0.0629
9.69352932	15.00111027	10.94634537	Mof_H	0.0629
6.06527463	9.69352932	2.01050973	Mof_H	0.0629
6.06527463	7.31809068	15.00111027	Mof_H	0.0629
10.94634537	7.31809068	2.01050973	Mof_H	0.0629
10.94634537	9.69352932	15.00111027	Mof_H	0.0629
2.01050973	6.06527463	9.69352932	Mof_H	0.0629
15.00111027	6.06527463	7.31809068	Mof_H	0.0629
2.01050973	10.94634537	7.31809068	Mof_H	0.0629
15.00111027	10.94634537	9.69352932	Mof_H	0.0629
2.01050973	9.69352932	6.06527463	Mof_H	0.0629
15.00111027	7.31809068	6.06527463	Mof_H	0.0629
2.01050973	7.31809068	10.94634537	Mof_H	0.0629
15.00111027	9.69352932	10.94634537	Mof_H	0.0629
9.69352932	6.06527463	2.01050973	Mof_H	0.0629
7.31809068	6.06527463	15.00111027	Mof_H	0.0629
7.31809068	10.94634537	2.01050973	Mof_H	0.0629
9.69352932	10.94634537	15.00111027	Mof_H	0.0629
6.06527463	2.01050973	9.69352932	Mof_H	0.0629
6.06527463	15.00111027	7.31809068	Mof_H	0.0629
10.94634537	2.01050973	7.31809068	Mof_H	0.0629
10.94634537	15.00111027	9.69352932	Mof_H	0.0629
1.18783716	10.51623479	14.57097080	Mof_H	0.0629
15.82378384	6.49538521	14.57097080	Mof_H	0.0629
15.82378384	10.51623479	2.44064820	Mof_H	0.0629
1.18783716	6.49538521	2.44064820	Mof_H	0.0629
14.57097080	1.18783716	10.51623479	Mof_H	0.0629
14.57097080	15.82378384	6.49538521	Mof_H	0.0629
2.44064820	15.82378384	10.51623479	Mof_H	0.0629
2.44064820	1.18783716	6.49538521	Mof_H	0.0629
10.51623479	14.57097080	1.18783716	Mof_H	0.0629
6.49538521	14.57097080	15.82378384	Mof_H	0.0629

10.51623479	2.44064820	15.82378384	Mof_H	0.0629
6.49538521	2.44064820	1.18783716	Mof_H	0.0629
10.51623479	1.18783716	14.57097080	Mof_H	0.0629
6.49538521	15.82378384	14.57097080	Mof_H	0.0629
10.51623479	15.82378384	2.44064820	Mof_H	0.0629
6.49538521	1.18783716	2.44064820	Mof_H	0.0629
1.18783716	14.57097080	10.51623479	Mof_H	0.0629
15.82378384	14.57097080	6.49538521	Mof_H	0.0629
15.82378384	2.44064820	10.51623479	Mof_H	0.0629
1.18783716	2.44064820	6.49538521	Mof_H	0.0629
14.57097080	10.51623479	1.18783716	Mof_H	0.0629
14.57097080	6.49538521	15.82378384	Mof_H	0.0629
2.44064820	10.51623479	15.82378384	Mof_H	0.0629
2.44064820	6.49538521	1.18783716	Mof_H	0.0629
9.35568883	1.33582571	7.65593017	Mof_H	0.0398
7.65593117	15.67579529	7.65593017	Mof_H	0.0398
7.65593117	1.33582571	9.35568883	Mof_H	0.0398
9.35568883	15.67579529	9.35568883	Mof_H	0.0398
7.65593017	9.35568883	1.33582571	Mof_H	0.0398
7.65593017	7.65593117	15.67579529	Mof_H	0.0398
9.35568883	7.65593117	1.33582571	Mof_H	0.0398
9.35568883	9.35568883	15.67579529	Mof_H	0.0398
1.33582571	7.65593017	9.35568883	Mof_H	0.0398
15.67579529	7.65593017	7.65593117	Mof_H	0.0398
1.33582571	9.35568883	7.65593117	Mof_H	0.0398
15.67579529	9.35568883	9.35568883	Mof_H	0.0398
0.84992858	9.84174797	16.16169042	Mof_H	0.0398
16.16169042	7.16987103	16.16169042	Mof_H	0.0398
16.16169042	9.84174797	0.84992958	Mof_H	0.0398
0.84992858	7.16987103	0.84992958	Mof_H	0.0398
16.16169042	0.84992858	9.84174797	Mof_H	0.0398
16.16169042	16.16169042	7.16987103	Mof_H	0.0398
0.84992958	16.16169042	9.84174797	Mof_H	0.0398
0.84992958	0.84992858	7.16987103	Mof_H	0.0398
9.84174797	16.16169042	0.84992858	Mof_H	0.0398
7.16987103	16.16169042	16.16169042	Mof_H	0.0398
9.84174797	0.84992958	16.16169042	Mof_H	0.0398
7.16987103	0.84992958	0.84992858	Mof_H	0.0398
6.98299486	16.41847552	11.60058926	Mof_N	-0.2137
10.02862514	0.59314348	11.60058926	Mof_N	-0.2137
10.02862514	16.41847552	5.41103073	Mof_N	-0.2137
6.98299486	0.59314348	5.41103073	Mof_N	-0.2137
11.60058926	6.98299486	16.41847552	Mof_N	-0.2137
11.60058926	10.02862514	0.59314348	Mof_N	-0.2137
5.41103073	10.02862514	16.41847552	Mof_N	-0.2137
5.41103073	6.98299486	0.59314348	Mof_N	-0.2137
16.41847552	11.60058926	6.98299486	Mof_N	-0.2137
0.59314348	11.60058926	10.02862514	Mof_N	-0.2137
16.41847552	5.41103073	10.02862514	Mof_N	-0.2137

0.59314348	5.41103073	6.98299486	Mof_N	-0.2137
16.41847552	6.98299486	11.60058926	Mof_N	-0.2137
0.59314348	10.02862514	11.60058926	Mof_N	-0.2137
16.41847552	10.02862514	5.41103073	Mof_N	-0.2137
0.59314348	6.98299486	5.41103073	Mof_N	-0.2137
6.98299486	11.60058926	16.41847552	Mof_N	-0.2137
10.02862514	11.60058926	0.59314348	Mof_N	-0.2137
10.02862514	5.41103073	16.41847552	Mof_N	-0.2137
6.98299486	5.41103073	0.59314348	Mof_N	-0.2137
11.60058926	16.41847552	6.98299486	Mof_N	-0.2137
11.60058926	0.59314348	10.02862514	Mof_N	-0.2137
5.41103073	16.41847552	10.02862514	Mof_N	-0.2137
5.41103073	0.59314348	6.98299486	Mof_N	-0.2137
15.48883883	7.91256906	3.09471188	Mof_N	-0.2137
1.52278117	9.09904994	3.09471188	Mof_N	-0.2137
1.52278117	7.91256906	13.91690912	Mof_N	-0.2137
15.48883883	9.09904994	13.91690912	Mof_N	-0.2137
3.09471188	15.48883883	7.91256906	Mof_N	-0.2137
3.09471188	1.52278117	9.09904994	Mof_N	-0.2137
13.91690912	1.52278117	7.91256906	Mof_N	-0.2137
13.91690912	15.48883883	9.09904994	Mof_N	-0.2137
7.91256906	3.09471188	15.48883883	Mof_N	-0.2137
9.09904994	3.09471188	1.52278117	Mof_N	-0.2137
7.91256906	13.91690912	1.52278117	Mof_N	-0.2137
9.09904994	13.91690912	15.48883883	Mof_N	-0.2137
7.91256906	15.48883883	3.09471188	Mof_N	-0.2137
9.09904994	1.52278117	3.09471188	Mof_N	-0.2137
7.91256906	1.52278117	13.91690912	Mof_N	-0.2137
9.09904994	15.48883883	13.91690912	Mof_N	-0.2137
15.48883883	3.09471188	7.91256906	Mof_N	-0.2137
1.52278117	3.09471188	9.09904994	Mof_N	-0.2137
1.52278117	13.91690912	7.91256906	Mof_N	-0.2137
15.48883883	13.91690912	9.09904994	Mof_N	-0.2137
3.09471188	7.91256906	15.48883883	Mof_N	-0.2137
3.09471188	9.09904994	1.52278117	Mof_N	-0.2137
13.91690912	7.91256906	1.52278117	Mof_N	-0.2137
13.91690912	9.09904994	15.48883883	Mof_N	-0.2137

APÊNDICE B - ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO PERÍODO

- Publicação de três artigos científicos em revista Qualis A2:

Liu, Jian-Q.; Li, Xue-F.; Gu, Chu-Y.; da Silva, Júlio C. S.; Barros, Amanda L.; Alves Jr, Severino; Li, Bao-H.; Ren, Fei; Batten, Stuart R.; Soares, Thereza A.; *Dalton Transactions*, A Combined Experimental and Computational Study of Novel Nanocage-based Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery, 2015, **44**, 19370

Santos, Guilherme de C.; Barros, Amanda L.; Oliveira, Carlos A. F.; Luz, Leonis L.; Silva, Fauston F.; Demets, Grégoire J.-F.; Alves Jr, Severino.; *Plos one*, New Composites LnBDC@AC and CB[6]@AC: From Design toward Selective Adsorption of Methylene Blue or Methyl Orange, 2017, **12**, 1

Paula, Marcos V.; Barros, Amanda L.; Wanderley, Kaline A.; Sá, Gilberto F.; Eberlin, Marcos Soares, Thereza A.; Alves Jr, Severino.; *Journal of the Brazilian Chemical Society*, Metal Organic Frameworks for Selective Degradation of Amoxicillin in Biomedical Wastes, 2018.

-Participação na VII Escola de Modelagem Molecular em Sistemas Biológicos. Petrópolis-RJ, 2014.

Durante a participação neste evento, foi apresentado o trabalho intitulado *Characterization of Host–Guest Interactions in MOF-Based Drug Delivery Systems*, o qual foi premiado como melhor pôster.

-Participação no XIII Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais. João Pessoa-PB, 2014.

Durante a participação neste evento, foi apresentado o trabalho intitulado *Metal Organic Framework for Selective Adsorption of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: A Theoretical Test Case*.

- Publicação do capítulo intitulado *caracterização de interações moleculares entre fármacos e a rede de coordenação [Zn(BDC)(H₂O)₂]_n via método de docking molecular* no livro *Metal organic frameworks (MOFs): da síntese à aplicação em meio ambiente, saúde e segurança pública*, Alves Jr, S.; 1. Ed, CRV, 2016.