

UNIVERSIDADE TIRADENTES – UNIT
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PROCESSOS - PEP

**SÍNTESE DE ZIF-8 FUNCIONALIZADA COM CARBAMATO DE AMILOSE PARA
SEPARAÇÕES QUIRAIS EM CROMATOGRAFIA LÍQUIDA**

Autor: Tamires dos Reis Menezes

Orientadores: Prof. Cesar Costapinto Santana, Ph.D.

Prof.^a. Silvia Maria Egues Dariva, D.Sc.

Prof.^a. Juliana Faccin de Conto Borges, D.Sc

ARACAJU, SE - BRASIL

FEVEREIRO DE 2019

SÍNTESE DE ZIF-8 FUNCIONALIZADA COM CARBAMATO DE AMILOSE PARA
SEPARAÇÕES QUIRAIS EM CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

Tamires dos Reis Menezes

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA DE PROCESSOS DA UNIVERSIDADE TIRADENTES COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
ENGENHARIA DE PROCESSOS

Aprovada por:

Cesar Costapinto Santana, Ph.D

Silvia Maria Egues Dariva, D.Sc.

Juliana Faccin de Conto Borges, D.Sc

Odelsia Leonor Sanches de Alsina, Ph.D

André Luis Dantas Ramos, Ph.D

ARACAJU, SE - BRASIL
FEVEREIRO DE 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Menezes, Tamires dos Reis.

Síntese de ZIF-8 funcionalizada com carbamato de amilose para separações quirais em cromatografia líquida / Tamires dos Reis Menezes; orientadores Cesar Costapinto Santana, Silvia Maria Egues Dariva e Juliana Faccin de Conto Borges – Aracaju, 2019.

101 p.: il.

Inclui bibliografia.

Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos) – Universidade Tiradentes, 2019.

1. ZIF-8. 2. Carbamato de amilose. 3. Fase estacionária quiral 4. Separação quiral.
I. Cesar Costapinto Santana (orient.). II. Silvia Maria Egues Dariva (orient.).
III. Juliana Faccin de Conto Borges (orient.). IV. Universidade Tiradentes. V.
Síntese de ZIF-8 funcionalizada com carbamato de amilose para separações quirais em cromatografia líquida.

CDU: XXX.XX

XXX

“Foi o tempo que dedicastes a tua rosa
que a fez tão importante.”

(Pequeno príncipe)

Agradecimentos

Uma etapa muito importante da minha história está finalizando. Não poderia deixar de agradecer a todos que estiveram presentes e foram essenciais no meu caminho.

Primeiramente, agradecer a deus pela vida e por tantas vezes que minha fé foi minha força.

A todos os meus familiares, tios(as), primos(as) e afilhados(as), obrigado por serem minha base. Principalmente aos meus pais, Neide e Mota, por não medirem esforços para me ver feliz. Cresci vendo o crescimento de vocês e aprendi valores que nem dez mestrados me ensinariam, amo vocês. Ao meu irmão, João, sou orgulhosa pelo homem que se tornou, te amo. A minha cunhada, Flávia, que em pouco tempo ganhou todos da família.

A minha avó, Zefa e Nininha, meu espelho de garra e alegria, obrigado por me fazer sentir tão amada. Ao meu avô, Pepeu e João (em memória), o céu está mais bonito com vocês.

Ao meu namorado, Rômulo, responsável por manter minha saúde mental nessa jornada, rs! Obrigado por me ouvir, entender meus estresses, ler meus resumos em inglês e ser mais que esperava. Tenho muito orgulho e admiração pelo ser humano que você é, te amo. Aos meus sogros, Cida e Geraldo e meus cunhados, Igor e Jota, por me acolherem tão bem, obrigado!

A minha amiga e irmã, Silvia, que me acompanhou em todas as fases da minha vida. Minha psicóloga, parceira de hospital e cantora de espanhol, sei que estará comigo sempre. Obrigado pelos 17 anos de amizade, te amo.

As minhas ‘arrazanes’ do miro e atiro (Camilla, Marília, Thaís, Thauanne e Mercedes), as minhas Lulus (Gabi, Moh e Karolzinha), minhas bday da camilinha, (Camila, Mariana, Neylinha e Sammyra), a Thyara, Indiara, Tâmara e Acácia e todos amigos da Eng. Química, vocês fazem parte das minhas melhores lembranças, são minha válvula de escape, amo vocês.

Aos professores do NUESC, Dariva, Elton e Gustavo por todo apoio para todos do grupo.

Ao professor César que me ofereceu a oportunidade de adentrar ao NUESC e ter vivido essa experiência incrível. Sou fã da sua pessoa e tudo que já conquistou, meu muito obrigado!

A Profª Silvia que me acolheu como orientanda, pessoa incrível. A senhora é espelho!

A Profª e orientadora, Juliana, sem dúvidas esse mérito é seu. Obrigado por me ajudar todas as vezes que recorri achando que tudo estava errado e ter sido o ponto chave pra me fazer acreditar que iria dar certo. Você foi meu anjo da guarda nessa jornada, meu muito obrigado!

A todos do NUESC/LSINCROM/LPCI, meus mais novos amigos e companheiros de jornada. Tenho muito a agradecer vocês; por me acolherem, aliviar os momentos de tensão,

apoiar e vibrar com as pequenas conquistas, ajudar nos experimentos. Definitivamente não tem como chegar aqui sem dizer que vocês são os grandes responsáveis. Meu muito obrigado!!!

Em particular agradecer:

Primeiramente a Kátilla, primeira pessoa que conheci do grupo. Sua alegria e positividade com os MOFs me fizeram gostar desse material, rs! Por ter me acolhido e me ajudando tanto, meu muito obrigado!

A Ronney, que pessoa incrível!! Muito obrigado por toda ajuda desde as caracterizações, discussões dos resultados, até as conversas. Sua presença me faz bem.

Aos meus amigos de turma, Elvio e Thauane, os quais guardo um carinho enorme como se conhecesse há anos, obrigado por passar comigo todos os perrengues e me dar forças.

A Marília, a síntese da amilose não sairia sem você, rs! Obrigado por toda ajuda e receptividade.

A Michis, que me chama de Taminha, e me faz sentir querida, faz a diferença. A Kelvins, que sabe tirar as maiores risadas, sua presença é essencial no grupo. A Iago, que pensei ser quieto e me surpreendeu como um dos mais divertidos. A Marcela, obrigado por todos os abraços de bom dia que fazem bem.

ps: preciso dizer que nada desse mestrado seria o mesmo sem vocês, meu muito obrigado!

Ao IC, Lucas, por toda ajuda, esse trabalho também é seu!! A André, pelas sugestões na banca e correção dos resumos, meu muito obrigado. A Matheus's, Denisson, Ayslan, Larissa, Fabi e Malu meu muito obrigado pelo acolhimento. A Kléberson, responsável pela coluna e todo suporte, meu muito obrigado! A Andriele, Léo, Manu e Iza pela ajuda nas dúvidas do HPLC, rs!

A todos os amigos de turma que viveram uma grande parte dessa jornada comigo, em especial Everton, Nanda e Alessandro, muito obrigado.

Aos laboratórios (NUESC, LSINCROM e LPCI) e a Universidade Tiradentes pelo suporte, às fundações de apoio a pesquisa CAPES, CNPq e FAPITEC/SE pelo apoio financeiro. Ao laboratório de Pesquisa de Alimentos (LPA/ITP/UNIT) pelas análises de FTIR, ao laboratório de Catalise e Materiais (LCEM/ITP/UNIT) pelas análises de isoterma de adsorção e dessorção de N₂, ao laboratório localizado no Grupo de Pesquisa em Petróleo e Energia da Biomassa (PEB/UFS) pelas análise elementar CHN, ao grupo de pesquisa em materiais do Laboratório de Preparação de Materiais e Magnetismo (GPMAT/UFS) pelas análises de DRX.

A Alessandra Ferraiolo pelo suporte na síntese do carbamato de amilose.

Por fim, a todos que contribuíram de forma direta e indireta ao longo dessa jornada na realização desse sonho, **MUITO OBRIGADO!**

Resumo da Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Processos da Universidade Tiradentes como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia de Processos.

SÍNTESE DE ZIF-8 FUNCIONALIZADA COM CARBAMATO DE AMILOSE PARA SEPARAÇÕES QUIRAIS EM CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

Tamires dos Reis Menezes

A indústria farmacêutica tem mostrado interesse em separações quirais, exibindo alto investimento financeiro em estudos de novas fases estacionárias quirais (FEQs) que possuam alta capacidade e seletividade na separação de compostos quirais. As FEQs comerciais são baseadas principalmente em polissacarídeos suportados em sílica. O suporte no qual os polissacarídeos são ancorados precisam apresentar boa estabilidade e alta capacidade de adsorção. Neste cenário, as estruturas metalorgânicas (MOFs) ganharam atenção devido às suas altas porosidades e múltiplos sítios ativos com elevada capacidade de adsorção. Dentre essas, as ZIFs vêm se destacando por sua alta estabilidade térmica e mecânica. Neste contexto, esse trabalho tem como objetivo a obtenção de uma nova FEQ baseada em tris-3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose (Tris-CA) e ZIF-8. Para tal, foi realizado a síntese de um composto opticamente ativo (Tris-CA) e a síntese da rede metalorgânica ZIF-8. Uma modificação prévia ao ancoramento do Tris-CA na ZIF-8 foi realizada com os compostos hidróxido de amônio e PEI (Polietilenimina), com a finalidade de gerar grupos mais reativos na superfície da ZIF-8. Através das caracterizações texturais, físico-químicas e estruturais realizadas pode-se confirmar a síntese da rede metalorgânica ZIF-8 que obteve comportamento similar a comercial. A modificação com PEI foi comprovada apresentando grupos NH_2 na superfície da ZIF-8, porém quando a modificação foi realizada com hidróxido de amônia foi verificada a baixa estabilidade da ZIF-8 na presença de sais de amônio. A síntese do Tris-CA e posteriormente a obtenção da FEQ foram bem sucedidas. A comprovação do sucesso na obtenção da FEQ se deu através dos resultados da análise por CLAE, onde verificou-se a detecção dos enantiômeros presentes na mistura racêmica das bases de Troger.

Palavras-chave: ZIF-8, Carbamato de amilose, Fase estacionária quiral, Separação quiral.

Abstract of Dissertation presented to the Graduate Program in Process Engineering of the Tiradentes University as a partial requirement to the obtention of the degree in Master of Science (M.Sc.)

SYNTHESIS OF AMYLOSE CARBAMATE FUNCTIONALIZED ZIF-8 FOR CHEMICAL SEPARATIONS IN LIQUID CHROMATOGRAPHY

Tamires dos Reis Menezes

The pharmaceutical industry has shown interest in chiral separations, exhibiting high financial investment in studies of new chiral stationary phases (FEQs) that possess high capacity and selectivity in the separation of chiral compounds. Commercial FEQs are primarily based on silica-supported polysaccharides. The support in which the polysaccharides are attached must have good stability and high adsorption capacity. In this scenario, metal-organic frameworks (MOFs) has gained attention due to their high porosities and multiple active sites with high adsorption capacity. Among these, ZIFs have been highlighted by their high thermal and mechanical stability. In this context, this work aims to obtain a new FEQ based on tris-3,5-dimethylphenylcarbamate of amylose (Tris-CA) and ZIF-8. For that, the synthesis of an optically active compound (Tris-CA) and the synthesis of the metal-organic network ZIF-8 were carried out. A previous modification of the Tris-CA, before the anchoring in ZIF-8 was carried out using ammonium hydroxide and PEI (Polyethyleneimine), to generate more reactive groups on the surface of ZIF-8. Through the structural, physicochemical and structural characterizations, the synthesis of the ZIF-8 metallographic network was confirmed, showing a behavior similar to the commercial ZIF-8. The modification with PEI was confirmed through the presence of NH₂ groups on the ZIF-8 surface, but when the modification was done with ammonium hydroxide the low stability of ZIF-8 in the presence of ammonium salts was verified. The Tris-CA synthesis and the subsequent obtaining of the FEQ were successfully conducted. Evidence of the success in obtaining the FEQ was demonstrated through the analysis by HPLC, where the detection of the enantiomers present in the racemic mixture of Troger's bases was verified.

Keywords: ZIF-8, Amylose Carbamate, Chiral stationary phase, Chiral Separation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVO GERAL.....	3
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
1.2.1 Estrutura da dissertação.....	4
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 PRINCÍPIOS GERAIS DA QUIRALIDADE.....	6
2.2 IMPORTÂNCIA DA SEPARAÇÃO DE MOLÉCULAS QUIRAIS.....	8
2.3 BASES DE TROGER.....	10
2.4 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE).....	11
2.4.1 Fator de retenção.....	12
2.5 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA QUIRAL.....	13
2.6 FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL.....	14
2.6.1 Adsorventes baseados em polissacarídeos.....	14
2.7 FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL BASEADOS EM MOFs E ZIFs.....	18
2.7.1 MOF (Metal Organic Framework).....	18
2.7.2 ZIF-8.....	21
2.7.3 Aplicações de fases estacionárias baseadas em MOFs.....	23
2.8 ESQUEMA METODOLÓGICO.....	25
3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA ZIF-8	28
3.1 METODOLOGIA.....	28
3.1.1 Síntese da rede metalorgânica ZIF-8.....	28
3.1.2 Basolite Z1200.....	29
3.1.3 Pré-Tratamento do adsorvente.....	30
3.1.4 Caracterizações.....	30
Isoterma de Adsorção/Dessorção de N ₂	30
Análise termogravimétrica – TGA.....	31
Difração de raios X – DRX.....	31
Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR.....	31
Análise Elementar CHN.....	31
3.2 RESULTADOS.....	32
3.2.1 Caracterização da rede metalorgânica ZIF-8.....	32
Isoterma de Adsorção/Dessorção de N ₂	32
Análise Termogravimétrica.....	33
Difração de raio X (DRX).....	35
Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR.....	36
Análise elementar CHN.....	37
3.3 CONCLUSÃO PARCIAL.....	38
4. MODIFICAÇÕES DA ESTRUTURA METALORGÂNICA COM HIDRÓXIDO DE AMÔNIO E COM O POLÍMERO POLIETILENIMINA	39
4.1 METODOLOGIA.....	39
4.1.1 Modificação da rede metalorgânica ZIF-8 com hidróxido de amônio.....	39
4.1.2 Modificação da rede metalorgânica ZIF-8 com PEI (Polietilenimina).....	40
4.1.3 Pré-tratamento do adsorvente.....	41
4.1.4 Caracterizações.....	41
4.2 RESULTADOS.....	41
4.2.1 Caracterização da rede metalorgânica ZIF-8 modificada com hidróxido de amônio.....	41
Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR e Análise elementar CHN.....	43
Análise termogravimétrica.....	44
4.2.2 Caracterização da rede metalorgânica ZIF-8 modificada com PEI.....	45
Isoterma de Adsorção/Dessorção de N ₂	45
Difração de raio X.....	47
Análise Termogravimétrica.....	48
Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR.....	50

<i>Análise Elementar CHN</i>	51
4.2 CONCLUSÃO PARCIAL.....	51
5. SÍNTESE DO CARBAMATO DE AMILOSE, OBTENÇÃO DA FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL E DETECÇÃO DAS BASES DE TROGER POR CLAE.....	53
5.1 METODOLOGIA.....	53
5.1.1 Síntese do carbamato de amilose (tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose).....	53
5.1.2 Preparo da ZIF-8-com-PEI funcionalizadas com carbamato de amilose.....	54
5.1.3 Pré-tratamento do adsorvente.....	54
5.1.4 Caracterizações.....	55
5.1.5 Empacotamento da coluna.....	55
5.1.6 Aparato e procedimento experimental para separação em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	56
Aparato experimental	56
Procedimento experimental para a detecção de enantiômeros em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	57
5.2 RESULTADOS.....	58
5.2.1 Caracterização do carbamato de amilose (tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose)	58
<i>Análise Elementar CHN</i>	60
<i>Análise Termogravimétrica</i>	61
<i>Isoterma de Adsorção/Dessorção de N₂</i>	64
<i>Difração de raio X</i>	65
<i>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR</i>	65
<i>Análise Termogravimétrica</i>	67
<i>Análise Elementar CHN</i>	68
5.2.3 detecção de enantiômeros em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	68
5.3 CONCLUSÃO PARCIAL	70
6. CONCLUSÃO.....	72
6.1 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS.....	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	74

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: BASE DE TROGER E SEUS ENANTIÔMEROS (FONTE: ADAPTADO DE DOLENSKY <i>et al.</i> , 2007).	10
FIGURA 2: CROMATOGRAMA TEÓRICO RESULTANTE DA INJEÇÃO DE UMA AMOSTRA CONTENDO TRÊS COMPONENTES DISTINTOS. DEFINIÇÃO DOS TERMOS CROMATOGRÁFICOS: (TO) TEMPO MORTO (OU TEMPO DE RETARDAMENTO) DA FASE MÓVEL; (WI, WJ) LARGURA DOS PICOS (ENTRE TANGENTES); (WH/2) LARGURA DO PICO A MEIA ALTURA; (T _{Ri} , T _{Rj}) E (T' _{RI} , T' _{RJ}) TEMPOS DE RETENÇÃO E “RETENÇÃO CORRIGIDO”, RESPECTIVAMENTE. ADAPTADO DE (COLLINS <i>et al.</i> , 2006).	12
FIGURA 3: POSSÍVEIS LOCAIS DE INTERAÇÃO DE DERIVADOS DE TRIS (FENILCARBAMATOS) DE CELULOSE (OKAMOTO E YASHIMA, 1998).	17
FIGURA 4: CONSTRUÇÃO DE MOFs A PARTIR DE UNIDADES BÁSICAS A PARTIR DOS CENTROS METÁLICOS (NÓS) COM AS MOLÉCULAS ORGÂNICAS (PONTES), ORIGINANDO REDES DE DIMENSÕES VARIÁVEIS (1 D - 3D) (SILVA, 2013).	19
FIGURA 5: ESTRUTURA CRISTALINA DA ZIF-8. (ADAPTADA DE NORDIN <i>et al.</i> , 2015 E ZHU <i>et al.</i> , 2017).	22
FIGURA 6: NÚMERO DE PUBLICAÇÕES ENCONTRADAS COM O TERMO “MOF CHIRAL CLAE; ZIF CHIRAL E MOF CLAE”(ISI: WEB OF SCIENCE, ACESSADO EM 1 DE DEZEMBRO DE 2018).	24
FIGURA 7: FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DE PREPARO DAS ZIF-8 FUNCIONALIZADAS, SUA CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO EM COLUNA DE HPLC.	26
FIGURA 8: SOLUÇÃO DE REAÇÃO DE SÍNTESE DA REDE METALORGÂNICA ZIF-8, (A) APÓS ADIÇÃO DAS SOLUÇÕES PRECURSORAS E (B) APÓS CERTO TEMPO DE AGITAÇÃO.	29
FIGURA 9: ESTRUTURA DA BASOLITE Z1200 (ADAPTADO DE SCHEJN <i>et al.</i> , 2015 E SRIVASTAVA <i>et al.</i> , 2016).	30
FIGURA 10: ISOTERMAS DE ADSORÇÃO/DESORÇÃO DE N ₂ A 77 K DA ZIF-8 SINTETIZADA E COMERCIAL.	32
FIGURA 11: CURVAS TG A) ZIF-8-COM E B) ZIF-8-SIN OBTIDAS NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C MIN ⁻¹ EM ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (150 ML MIN ⁻¹).	34
FIGURA 12: PERFIL DE DIFRAÇÃO DO SIMULADO PARA A REDE METALORGÂNICA ZIF-8 E DAS AMOSTRAS ZIF-8 COMERCIAL E SINTETIZADA.	36

FIGURA 13: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (FTIR) DA ESTRUTURA METALORGÂNICA ZIF-8-SIN E ZIF-8-COM.....	37
FIGURA 14: REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA DA ZIF-8 E DE UMA ESTRUTURA CRISTALINA IDEALIZADA DE ZIF-8 MODIFICADA COM AMINA (ADAPTADA DE NORDIN <i>et al.</i> , 2015)...	40
FIGURA 15: REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA RAMIFICADA DO PEI (POLIETILENIMINA), (ADAPTADO DE HUANG <i>et al.</i> , 2018).....	41
FIGURA 16: ISOTERMAS DE ADSORÇÃO/DESSORÇÃO DE N ₂ A 77 K DA ZIF-8-SIN, ZIF-8-COM E DAS ZIF-8-SIN-NH ₂ E ZIF-8-COM-NH ₂	42
FIGURA 17: DRX DO SIMULADO PARA A REDE METALORGÂNICA ZIF-8 E DAS ESTRUTURAS ZIF-8-SIN E ZIF-8-SIN-NH ₂	43
FIGURA 18: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA REDE METALORGÂNICA ZIF-8-SIN E ZIF-8-SIN-NH ₂	44
FIGURA 19: CURVA TG DA ZIF-8-COM (PRETO) E ZIF-8-COM-NH ₂ (VERMELHO) OBTIDA NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C MIN ⁻¹ EM ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (150 ML MIN ⁻¹).....	45
FIGURA 20: ISOTERMAS DE ADSORÇÃO/DESSORÇÃO DE N ₂ DAS AMOSTRAS ZIF-8-COM E ZIF-8-COM-PEI.....	46
FIGURA 21: PADRÃO DE DIFRAÇÃO DO SIMULADO DA REDE METALORGÂNICA ZIF-8, DA ESTRUTURA ZIF-8-COM E ZIF-8-COM-PEI.....	47
FIGURA 22: CURVA TG A) POLÍMERO PEI, B) ZIF-8-COM E C) ZIF-8-COM-PEI OBTIDA NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C MIN ⁻¹ EM ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (150 ML MIN ⁻¹).....	49
FIGURA 23: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA REDE METALORGÂNICA ZIF-8-COM E ZIF-8-COM-PEI.....	50
FIGURA 24: COLUNA EMPACOTADA CONTENDO A FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL ZIF-8-COM-PEI-CA.....	55
FIGURA 25: ESQUEMATIZAÇÃO DO APARATO DE BANCADA (CLAE) UTILIZADO.....	56
FIGURA 26: UNIDADE EXPERIMENTAL UTILIZADA PARA OS TESTES DE ADSORÇÃO/SEPARAÇÕES QUIRAIS.....	57
FIGURA 27: REPRESENTAÇÃO ILUSTRATIVA DAS BASES DE TROGER. (ADAPTADO DE RIGOL <i>et al.</i> , 2013 E DA FORNECEDORA SIGMA ALDRICH).....	58

FIGURA 28: ILUSTRAÇÃO DA FORMAÇÃO DO TRIS-3,5-DIMETILFENILCARBAMATO DE AMIOSE A PARTIR DOS PERCURSORES AMIOSE E ISOCIANATO.....	59
FIGURA 29: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (FTIR) DAS AMOSTRAS DE AMIOSE E TRIS (3,5)-DIMETILFENILCARBAMATO DE AMIOSE.....	60
FIGURA 30: CURVA TG A) AMIOSE, B) ISOCIANATO E C) CARBAMATO DE AMIOSE (CA), OBTIDA NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C MIN ⁻¹ EM ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (150 ML MIN ⁻¹).	62
FIGURA 31: CURVA TG DO CARBAMATO DE AMIOSE (CA) E SEUS PERCURSORES, OBTIDA NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C MIN ⁻¹ EM ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (150 ML MIN ⁻¹)......	63
FIGURA 32: ISOTERMAS DE ADSORÇÃO/DESSORÇÃO DE N ₂ DAS AMOSTRAS ZIF-8-COM, ZIF-8-COM-PEI E ZIF-8-COM-PEI-CA.	64
FIGURA 33: PERFIL DE DIFRAÇÃO DA ESTRUTURA ZIF-8-COM, ZIF-8-COM-PEI E ZIF-8-COM-PEI-CA.	65
FIGURA 34: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (FTIR) DAS AMOSTRAS ZIF-8-COM, ZIF-8-COM-PEI E ZIF-8-COM-PEI-CA.	66
FIGURA 35: CURVA TG DA ZIF-8-COM-PE-CA OBTIDA NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C MIN ⁻¹ EM ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (150 ML MIN ⁻¹).	67
FIGURA 36: PERFIS DE ELUIÇÃO DE MISTURA RACÊMICA, BASE DE TROGER, NA COLUNA CONTENDO A FAZE ESTACIONÁRIA ZIF-8-COM-PEI-CA. CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS: T = 27 °C; V _{INJEÇÃO} = 20 µL; Q = 1,0 ML/MIN. A) λ=308 NM E FM: METANOL; B) λ=264 NM E FM: METANOL; C) λ=308 NM E FM: METANOL/2-PROPANOL (10/1)......	70

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 : ESQUEMA REPRESENTATIVO DOS TIPOS DE ISOMERIAS E SUAS DEFINIÇÕES.	7
TABELA 2: EXEMPLOS DE DIFERENTES ATIVIDADES DE ENANTIOMÉRICOS (ADAPTADO DE AHUJA, 2012).	8
TABELA 3: ESTRUTURA QUÍMICA DE FEQS BASEADAS EM DERIVADOS DE AMIOSE E CELULOSE... ..	15
TABELA 4: PRINCIPAIS FEQS BASEADAS EM DERIVADOS DE AMIOSE E CELULOSE SUPORTADA EM SÍLICA DISPONÍVEL COMERCIALMENTE.	16
TABELA 5: COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS DAS ZEÓLITAS COM AS ZIFS.	21
TABELA 6: TRABALHOS UTILIZANDO MODIFICANTES COM A ESTRUTURA ZIF-8.	23
TABELA 7: ARTIGOS PUBLICADOS DE ZIF-8 COM QUIRAL.	25
TABELA 8: NOMENCLATURA DOS MATERIAIS UTILIZADOS.	27
TABELA 9: PROPRIEDADES TEXTURAS DA REDE METALORGÂNICA ZIF-8 COMERCIAL E SINTETIZADA.	33
TABELA 10: ANÁLISE ELEMENTAR (CHN) DA ZIF-8.	38
TABELA 11: ANÁLISE ELEMENTAR (CHN) E PROPRIEDADES TEXTURAS DAS AMOSTRAS ZIF-8-SIN E ZIF-8-SIN-NH₂.	44
TABELA 12: ANÁLISE ELEMENTAR (CHN) DA ZIF-8 SINTETIZADA E ZIF-8-COM-PEI.	51
TABELA 13: PRINCIPAIS ADSORÇÕES DO FTIR E ANÁLISE ELEMENTAR (CHN) DO TRIS-CA SINTETIZADO.	61
TABELA 14: ANÁLISE ELEMENTAR (CHN) DA ZIF-8-COM-PE-CA.	68

LISTA DE ABREVIATURAS

CLAE - Cromatografia líquida de alta eficiência;
MOFs - Metal Organic Framework - Redes metal orgânicas;
ZIFs - Zeolite Imidazole Frameworks;
FEQs - Fases estacionárias quirais;
IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada;
COF - Covalente Organic Framework;
RPF - Rare Earth Polymeric Framework;
IRMOF - Metal Organic Framework Isorecticular;
CPO - Coordination Polymer of Oslo / Polímero de Coordenação de OSLO;
M - Metal;
Im - Imidazol;
2-MeIM - 2-Metilimidazol;
FDA - Food and Drug Administration;
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
IFA - Insumo Farmacêutico Ativo;
BET - Brunauer, Emmett e Teller;
DRX - Difração de Raios X;
TGA - Análise Termogravimétrica;
FTIR - Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier;
THF - Tetrahidrofurano;
DTG - Análise Termogravimétrica Diferencial;
AE - Análise Elementar;
LC - Cromatógrafo Líquido;
RID - Detector de Índice de Refração;
CTO - Forno de Coluna;
UV - Ultravioleta.
PEI - Polietilenimina

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

Na década de 60, a comercialização da Talidomida despertou a atenção para a importância do reconhecimento da quiralidade em fármacos devido aos crescentes relatos de focomelia em nível mundial, anomalia causada por um dos enantiômeros da Talidomida que gera em fetos má formação dos membros. Desde então as agências regulamentadoras chamaram a atenção das indústrias farmacêuticas no reconhecimento, separação e contribuição dos enantiômeros propostos para a comercialização (NEWBRONNER *et al.*, 2019).

Diante deste fato, a indústria farmacêutica tem mostrado nos últimos anos interesse expressivo em estudos de novas fases estacionárias quirais (FEQs) nas separações enantioméricas, principalmente em aplicações de separações cromatográficas quirais. Na fase de testes preliminares de novos fármacos quirais a técnica de cromatografia permite acesso rápido aos enantiômeros puros e pode vantajosamente substituir a elaboração frequentemente prolongada de uma síntese enantioseletiva (ZEID *et al.*, 2011).

Desde a revisão de Okamoto e Yashima (1998) as fases estacionárias de polissacarídeos suportados em sílica utilizadas nas separações diretas de enantiômeros estão entre os FEQs mais conhecidas. Em particular, os polissacarídeos triacetato de celulose, tribenzoatos e fenilcarbamatos derivados de celulose e de amilose mostram alta habilidade para reconhecer a quiralidade (ZENG *et al.*, 2018). Comercialmente são conhecidas como chiralpak e chiralcel. Deste modo, várias são as possibilidades de estudos nesse contexto para o desenvolvimento de novas fases estacionárias quirais, tanto na busca de novos compostos com atividade ótica que sejam mais seletivos que os existentes como na modificação do suporte para melhor desempenho da coluna quiral (CASTRIGNANÒ *et al.*, 2018).

Nesse cenário, uma nova classe emergente de polímeros de coordenação que surge como alternativa para fase estacionária em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) são as MOFs (do inglês, *Metal-Organic Frameworks*). Esses materiais combinam partes inorgânicas (íons metálicos) com partes orgânicas (ligantes) para formar estruturas cristalinas de dimensões variáveis (1D - 3D) com ligações covalentes. Os metais mais comumente utilizados são o ferro, cobalto, titânio, cobre, zinco e zircônio. Já os ligantes orgânicos são os tetrazolatos, triazolatos,

imidazolatos, pirazolatos e os ácidos tereftálico e trimésico, pois oferecem uma maior estabilidade térmica e química (LIN *et al.*, 2015 e EHRLING *et al.*, 2018).

O recente interesse nesses materiais se dá devido às suas propriedades peculiares como alta porosidade (presença de micro e meso poros), alta área superficial, seletividade de forma, estabilidade térmica e mecânica que fazem das MOFs um adsorvente promissor como nova fase estacionária de alto desempenho para cromatografia líquida (YAGHI *et al.*, 1995; HENDON *et al.*, 2017 e ROCÍO-BAUTISTA *et al.*, 2018). Além disso, a resistência desses blocos de construção moleculares formados e, conseqüentemente, a rigidez total do sistema são essenciais na aplicação de materiais porosos, pois a falta dessas propriedades levaria ao colapso da estrutura. Desse modo as MOFs são materiais com grande potencial de aplicação em adsorção e cromatografia, catálise e liberação controlada de medicamentos (EHRLING *et al.*, 2018).

Dentro da classe das MOFs existem as ZIFs (do inglês, *Zeolite Imidazole Frameworks*) que são redes porosas e cristalinas compostas por íons de metais de transição coordenados por tetraedros nos quais os íons metálicos são ligados à estrutura principal por unidades de imidazol (ZHU *et al.*, 2017). Estas estruturas apresentam alta estabilidade térmica e química, como as presentes nas zeólitas, com elevadas áreas superficiais que são vantagens específicas das MOFs. A ZIF-8 é formada por metal zinco (Zn^{+2}) com o 2-metilimidazol (2-MeIM) e devido à sua elevada estabilidade química, tanto em presença de solventes polares como não polares, e sua alta resistência mecânica, esse material é um dos MOFs mais investigados e com ampla gama de aplicações (AHMED *et al.*, 2015 e NORDIN *et al.*, 2015).

A ZIF-8 possui uma elevada área superficial, até $1400 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, apresentando poros acessíveis com aberturas de $3,4 \text{ \AA}$ e cavidade central de 11 \AA , além de possuir estabilidade térmica até $420 \text{ }^\circ\text{C}$ e ser fortemente hidrofóbica (PHAN *et al.*, 2011). Em particular, a possibilidade de modificação pós-síntese da ZIF-8 promove ambientes químicos diferentes podendo servir como meio reacional com controle de propriedades químicas, tornando-se uma classe promissora de materiais para a cromatografia líquida (LI *et al.*, 2012).

A construção de estruturas MOFs quirais podem ocorrer de diferentes formas como relatada em ZHANG *et al.* (2018): a estrutura pode ser formada pela coordenação direta de um ligante enantiopuro e um íon metálico, ou por modificação posterior na estrutura com um composto enantiopuro. No trabalho de ZHAO e WANG *et al.* (2015) foi proposto uma estrutura

ZIF-8 quiral formada a partir da substituição do 2-metilimidazolato pela D-histidina que mostrou boa capacidade de separação para (\pm)-alanina e (\pm)-ácido glutâmico. WANG E SONG *et al.* (2018) basearam seus estudos no trabalho de ZHAO, preparando estruturas de ZIF-8 quirais com a D-histidina propondo nanoesferas ocas utilizadas para a separação de (\pm)-ácidos amina. A estrutura contendo a rede ZIF-8 com cavidade oca, sintetizadas por WANG *et al.* (2018) obteve uma melhor capacidade de separação tanto para alanina como para o ácido glutâmico e lisina do que as sintetizadas por ZHAO *et al.* (2015).

Mesmo considerando que já existem na literatura contribuições sobre a separação de moléculas quirais utilizando ZIF-8, ocorrem ainda temas de grande importância a serem pesquisados referentes a moléculas quirais, como separações em aplicações farmacológicas. Neste contexto, apresentam-se os objetivos geral e específicos deste trabalho.

1.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese de ZIF-8 modificada com o polissacarídeo carbamato de amilose (tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose), para atuar como fase estacionária quiral nos processos para separação de misturas racêmicas (bases de Troger) em cromatografia líquida de alta eficiência.

1.2 Objetivos específicos

Foram traçados os seguintes objetivos específicos:

- Síntese e caracterização da estrutura ZIF-8.
- Caracterização da rede cristalina comercial Basolite Z1200.
- Síntese e caracterização do tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose;
- Modificação e caracterização da ZIF-8 com o hidróxido de amônio;
- Modificação e caracterização da ZIF-8 com o polímero PEI (Polietilenimina);
- Cobertura do tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose ao suporte ZIF-8 modificada com PEI (Fase estacionária quiral);

-
-
- Caracterização físico-química da nova fase estacionária quiral: difração de raios X (DRX), isotermas de adsorção/dessorção de N₂, análise termogravimétrica (TGA), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e análise elementar CHN;
 - Confecção de coluna cromatográfica e empacotamento da coluna utilizando a nova fase estacionária;
 - Aplicação da coluna confeccionada em cromatográfica líquida de alta eficiência (CLAE) para detecção de enantiômeros de mistura racêmica, utilizando como modelo as bases de Troger.

1.2.1 Estrutura da dissertação

Além desse capítulo 1, essa dissertação está estruturada da seguinte forma:

- No capítulo 2, encontra-se uma revisão bibliográfica dos princípios gerais da quiralidade e importância da separação de moléculas quirais, contemplando também a cromatografia líquida quiral, fase estacionária e o material em estudo, ZIF-8.
- O capítulo 3, relata a síntese da ZIF-8 e caracterizações físico-químicas da ZIF-8 sintetizada e comercial. Este capítulo apresenta a metodologia empregada e os resultados e discussão das caracterizações realizadas nos materiais. Ao fim, uma breve conclusão parcial.
- No capítulo 4, encontram-se as modificações da ZIF-8 com o hidróxido de amônio e o polímero PEI. Neste capítulo é abordado a metodologia de cada modificação e discutido as caracterizações físico-químicas realizadas, seguido de uma breve conclusão.
- No capítulo 5, disserta-se a síntese do tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose e a funcionalização da ZIF-8 modificada com PEI com o carbamato de amilose, obtendo assim a fase estacionária quiral. Relata-se também a confecção e empacotamento da coluna cromatográfica e aplicação em CLAE para teste de detecção dos enantiômeros de uma mistura racêmica, bases de Troger. Está relatado também neste capítulo a metodologia e os resultados e discussão das caracterizações físico-químicas e uma breve conclusão.
- No capítulo 6, está presente a conclusão final sobre o trabalho e as sugestões de trabalhos futuros.
- No capítulo 7, visualiza-se as referências bibliográficas citadas no decorrer do texto.

- No capítulo 8, descreve os trabalhos e resumos publicados, a participação em evento, artigo submetido, prêmios e formação complementar durante o período de estudo.

Capítulo 2

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Princípios gerais da quiralidade

O químico Jons Jacob Berzelius após realizar uma síntese orgânica e observar compostos com mesma fórmula molecular, porém com propriedades químicas e físicas diferentes, denominou-os com o termo isômero (do grego iso = mesmo e meros = parte). Berzelius citou que apesar da mesma composição química, os átomos estavam dispostos de maneira diferente em tais compostos. Na Tabela 1, estão apresentados os tipos de isomeria e suas respectivas descrições. As isomerias podem ser divididas em constitucional (compostos com mesma fórmula molecular e diferentes formas estruturais) ou espacial (compostos diferenciam apenas pela orientação dos seus átomos), (CORREIA *et al.*, 2010).

No século XIX o físico francês Jean Baptiste Biot observou que moléculas de mesma fórmula química, desviavam o plano de luz polarizada de forma diferente. As moléculas que desviam a luz polarizada para a esquerda (sentido anti-horário) são chamadas de levógiras e são identificadas com o sinal (-), já as moléculas que desviam a luz polarizada para a direita (sentido horário) são denominadas dextrogiras, identificadas com o sinal (+). Já o símbolo (\pm) é utilizado para expressar uma mistura racêmica, uma mistura de dois enantiômeros e não possui atividade óptica. Em contrapartida, os compostos opticamente ativos, que não são imagens especulares entre si, são designados diastereoisômeros. Outra identificação é dada pelos prefixos (R) ou (S). R (do latim *rectus* = direita) e S (do latim *sinister* = esquerda), (MCMURRY, 2008; SOLOMONS e FRYHLE, 2012).

Os estereoisômeros possuem orientação espacial dos átomos diferentes, mas idênticos arranjos de ligação conectando seus átomos. Enantiômeros são pares de estereoisômeros, portanto, não se sobrepõem e são chamados de compostos quirais (NAU e STRICHARTZ, 2002).

Uma forma de reconhecer a existência de um par de enantiômeros é quando a molécula contém um átomo tetraédrico ao qual se ligam quatro diferentes átomos ou grupos de átomos. Este átomo é denominado de centro de quiralidade, frequentemente marcado com um asterisco na estrutura molecular (SOLOMONS e FRYHLE, 2012).

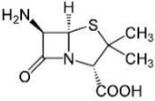
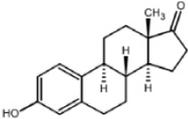
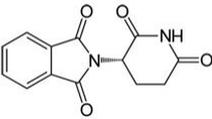
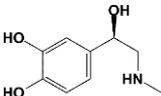
Tabela 1 : Esquema representativo dos tipos de Isomerias e suas definições.

Classificação	Tipos	Descrição
Isomeria Constitucional (ou isomeria planar)	Isomeria de cadeia	Os isômeros pertencem à mesma função orgânica, mas diferem no tipo de cadeia.
	Isomeria de posição	Os isômeros pertencem à mesma função orgânica e possuem o mesmo tipo de cadeia, mas diferem na posição de um grupo funcional, de uma instauração ou de uma ramificação.
	Isomeria de função	Os isômeros diferem quanto função orgânica.
	Isomeria de compensação	Os isômeros pertencem à mesma função orgânica e apresentam o mesmo tipo de cadeia, porém diferem na posição de um heteroátomo.
	Tautomeria	Tipo especial de isomeria de função, na qual os isômeros coexistem em equilíbrio dinâmico em solução.
Isomeria espacial (ou Estereoisomeria)	Isomeria geométrica	Tipo de isomeria que ocorre em alcenos e compostos cíclicos como resultado da orientação espacial dos substituintes ligados aos carbonos da ligação dupla ou pertencentes ao ciclo.
	Isomeria óptica	Os isômeros desviam o plano da luz polarizada de forma diferente.

2.2 Importância da separação de moléculas quirais

Moléculas quirais apresentam propriedades físico-químicas de extrema importância para a atividade terapêutica de fármacos e outras substâncias bioativas. Sistemas biológicos, por serem constituídos por moléculas quirais, realizam reconhecimento tridimensional de estereoisômeros de forma altamente eficaz permitindo distinguir entre os enantiômeros de uma dada molécula, seja ela um fármaco ou um metabólito endógeno, levando em geral a respostas farmacológicas, biológicas ou terapêuticas distintas. O impacto da quiralidade das moléculas orgânicas repercute profundamente em áreas de interesse social e econômico, tais como no desenvolvimento de novos fármacos, aditivos alimentares e fragrâncias, por exemplo. Alguns exemplos de diferenças nas propriedades dos enantiômeros estão apresentados na Tabela 2, podendo estas diferenças ser efeitos biológicos diferentes, intensidades diferentes, ou mesmo o seu efeito estar limitado a apenas um dos seus enantiômeros (ZEID, 2011 e CHEN *et al.*, 2018).

Tabela 2: Exemplos de diferentes atividades de enantioméricos (Adaptado de AHUJA, 2012).

<i>Fármacos</i>	<i>Estruturas dos Isômeros</i>	<i>Efeitos</i>
Penicilamina		Enantiômero S: antiartrítico Enantiômero R: extremamente tóxico
Estrona		Enantiômero (+): hormona estrogênica Enantiômero (-): inativo
Talidomida		Enantiômero R: sedativo Enantiômero S: teratogênico
Adrenalina		Enantiômero (-): 20 vezes mais ativo

Desta forma, a pureza enantiomérica de novas moléculas sintéticas é fundamental na pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, onde enantiômeros de moléculas bioativas devem ser preparados e testados separadamente. Contrapondo-se à ideia de preparação química de um único estereoisômero bioativo (eutômero) por meio da catálise assimétrica, os estudos com novos fármacos frequentemente exigem a disponibilidade dos dois enantiômeros para estudos clínicos, conferindo aos métodos que permitem a preparação dos enantiômeros uma vantagem estratégica adicional. (DIAS, 2007; AHUJA, 2012).

Em posse destes conhecimentos as agências reguladoras de medicamentos e alimentos começaram a se pronunciar sobre o assunto. Em 1992 a agência norte americana FDA, Food and Drug Administration, publicou um documento intitulado “FDA’s Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs”. Em 1998 foi a vez da agência reguladora canadense, Health Canada, publicar seu posicionamento em um guia intitulado “Stereochemical Issues in Chiral Drug Development”. Apesar de divergirem em alguns aspectos, quatro pontos comuns são de extrema importância entre as recomendações: os desenvolvedores devem reconhecer a ocorrência de quiralidade em novos fármacos, tentar separar os estereoisômeros, determinar a contribuição de cada estereoisômero para a atividade de interesse e selecionar a forma estereoisomérica que será proposta para a comercialização (ZEID, 2011).

Ainda não há no Brasil legislação específica sobre fabricação e comercialização de fármacos quirais publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A exigência está relacionada às características do insumo farmacêutico ativo (IFA). Dentre as exigências a ANVISA solicita dados sobre a estereoquímica desses fármacos, quando este apresentar quiralidade. O principal dado cobrado é o teor dos estereoisômeros, quando a proporção dos mesmos possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento (BRASIL, 2014b, 2016a).

É notável a grande importância na separação de enantiômeros e identificação destas moléculas. Dentre as técnicas utilizadas para esse fim está a cromatografia líquida de alta eficiência, técnica bastante empregada nos projetos de pesquisa e desenvolvimento voltado para indústrias farmacêuticas. Entretanto, o número de fases estacionárias quirais ainda são escassos e novos investimentos nesta área são requeridos para conseguir fases mais seletivas. Desta forma, este trabalho tem a proposta de sintetizar uma nova fase estacionária quiral a qual será testada

através de sistema modelo. O composto modelo amplamente empregado para esse fim são as bases de Troger as quais serão apresentadas a seguir (CHRISTODOULOU *et al.*, 2019).

2.3 Bases de Troger

Carl Julius Ludwig Troger em 1887 sintetizou um composto com características próprias, 2,8-dimetil-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocine, a partir da *p*-metilanilina e formaldeído em presença de ácido clorídrico. Esse composto foi o precursor de uma nova classe de compostos conhecida como Bases de Troger, Figura 1. Em 1944, Vladimir Prelog realizou a separação dos enantiômeros da base de Troger utilizando cromatografia líquida (PRELOG, 1944; GOSWAMI, 2000).

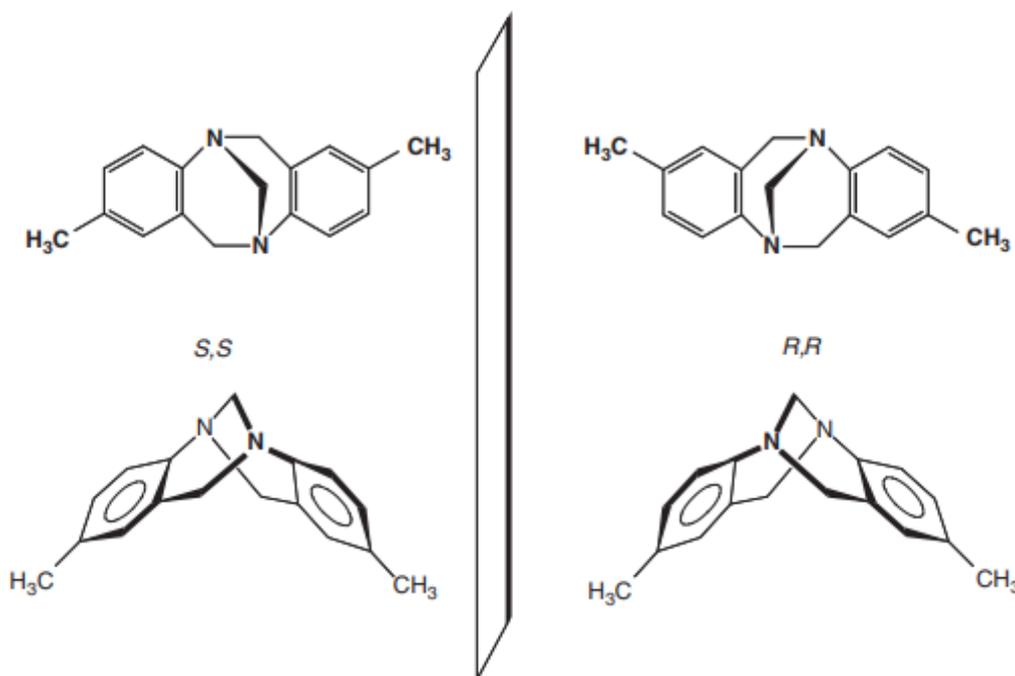


Figura 1: Base de Troger e seus enantiômeros (Fonte: Adaptado de DOLENSKY *et al.*, 2007).

A configuração foi determinada por Mason em 1967 por meio de dicroísmo circular das transições associadas com anéis aromáticos (MASON *et al.*, 1967).

A base de Troger, um sólido branco que é solúvel em solventes orgânicos polares, é um composto orgânico com a fórmula química $(\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NCH}_2)_2\text{CH}_2$. É uma diamina, que exhibe quiralidade devido à presença de dois átomos de nitrogênio estereogênicos (ZHONG *et al.*, 2005). Possuem uma estrutura rígida devido à sua concavidade, e existem em duas formas enantioméricas, (5S, 11S)-(+) e (5R, 11R)-(-) (DOLENSKY *et al.*, 2007). Segundo OLIVEIRA

et al., (2012) a rigidez desta estrutura faz com que estas moléculas apresentem importantes aplicações sintéticas, tecnológicas e bioquímicas, podendo atuar como:

- ✓ Receptores sintéticos;
- ✓ Novos compostos quirais;
- ✓ Intercaladores de DNA;
- ✓ A utilização do enantiômero (5R,11R) como agente de solvatação quiral para discriminação dos enantiômeros de hemiacetais cíclicos e acetais metílicos derivados de ácido hidroxâmicos.
- ✓ Produção de compostos macro cíclicos.

Nos últimos anos, a estrutura da base de Troger foi usada para demonstrar que não apenas o carbono, mas também o nitrogênio é capaz de formar um centro quiral em uma molécula (DOLENSKY *et al.*, 2007).

As bases de Troger são compostos clássicos usados para estudar a capacidade de separação de fases estacionárias quirais através da cromatografia. Sendo assim, a seguir está apresentado um tópico mais detalhado sobre CLAE, devido ao fato de ser a técnica adotada neste trabalho.

2.4 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A cromatografia pode ser descrita como um método físico-químico de separação de componentes de uma mistura, realizada através da distribuição desses componentes em duas fases, que estão em contato. Uma das fases permanece estacionária, enquanto a outra se move através dela. Durante a passagem da fase móvel sobre a fase estacionária, os componentes da mistura são distribuídos pelas duas fases de tal forma que cada um deles é seletivamente retido pela fase estacionária, o que resulta no transporte diferencial destes componentes (COLLINS *et al.*, 2006). Dentre as técnicas de separação enantioméricas, a CLAE é a mais utilizada (ZANG, 2018).

Alguns parâmetros cromatográficos como tempo de retenção e fator de separação, são de extrema importância para verificar a eficiência da separação de componentes através de colunas. Estes parâmetros fornecem informações importantes do comportamento dos componentes e das fases móvel e estacionária.

2.4.1 Fator de retenção

O fator de retenção, denominado pela letra k , discrimina a quantidade de moléculas que se encontram retidas na fase estacionária (n_s) em associação com as moléculas que percorrem a coluna juntamente com a fase móvel (n_m). Esse parâmetro também está relacionado à razão dos tempos em que as moléculas permanecem em ambas as fases (COLLINS *et al.*, 2006). O fator de retenção pode ser calculado a partir da equação 1.

$$k = \frac{n_s}{n_m} = \frac{(t_R - t_0)}{t_0} \quad (1)$$

Em que: t_R é o tempo de retenção dos componentes t_0 é o tempo de retenção do componente não-retido pela fase estacionária. Na Figura 2, está representado um Cromatograma teórico.

O intervalo ideal para os valores do fator de retenção está compreendido entre 1 e 10 (COLLINS *et al.*, 2006). Valores extremos não são recomendáveis, por fornecerem separações pouco eficientes. A farmacopeia americana recomenda valores de fator de retenção entre 1 e 8. Dentro dessa faixa, razoáveis interações entre o componente e a fase estacionária são indicadas por valores entre 2 e 4.

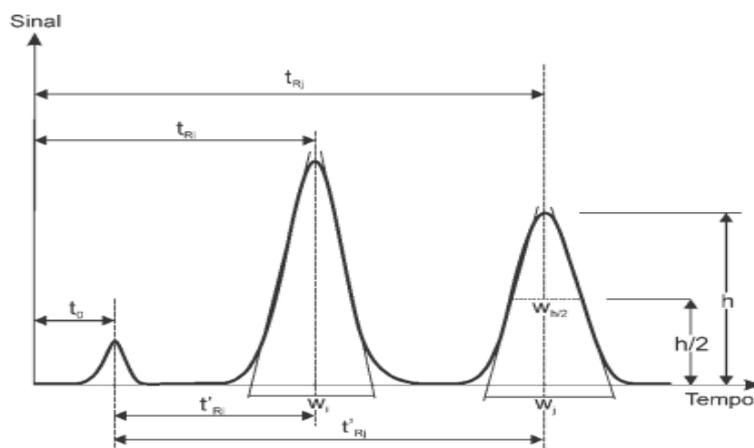


Figura 2: Cromatograma teórico resultante da injeção de uma amostra contendo três componentes distintos. Definição dos termos cromatográficos: (t_0) tempo morto (ou tempo de retardamento) da fase móvel; (w_i , w_j) largura dos picos (entre tangentes); ($w_{h/2}$) largura do pico a meia altura; (t_{Ri} , t_{Rj}) e (t'_{Ri} , t'_{Rj}) tempos de retenção e “retenção corrigido”, respectivamente. Adaptado de (COLLINS *et al.*, 2006).

2.5 Cromatografia líquida quiral

As separações enantioméricas cromatográficas, em particular por CLAE, avançaram significativamente nas últimas décadas, e são agora amplamente reconhecidas em muitos campos da ciência que lidam com compostos quirais. Destacam-se como métodos dos mais eficientes disponíveis para obter enantiômeros puros (OKAMOTO, 1998).

A área farmacêutica tem mostrado um número expressivo de aplicações de separações cromatográficas quirais. Na fase de testes preliminares de novos fármacos quirais a técnica de cromatografia permite acesso rápido aos enantiômeros puros e podem vantajosamente substituir a elaboração frequentemente prolongada de uma síntese enantioseletiva. A literatura cita dois métodos para separar enantiômeros empregando a CLAE: método direto e método indireto (SILVA JUNIOR *et al.*, 2010).

O método indireto é pouco utilizado por apresentar algumas desvantagens como: maior consumo de tempo de execução, necessitar de reagentes e aditivos quirais de elevado custo e necessitar de tratamento químico posterior para a recuperação dos enantiômeros (SILVA JUNIOR *et al.*, 2011).

A separação dos enantiômeros por CLAE com o uso do método direto pode ocorrer com a utilização de aditivos quirais adicionados à fase móvel ou com o uso de uma fase estacionária quiral. A razão de escolher uma FEQ ao invés de colocar aditivos na fase móvel deve-se principalmente para evitar desperdícios de reagentes quirais. Na aplicação de uma fase estacionária quiral, os enantiômeros são introduzidos em um ambiente assimétrico e dá origem a compostos diastereoisômeros transitórios e então esses diastereoisômeros têm perfis físico-químicos diferentes o que causa diferentes afinidades com o material da fase estacionária quiral e, assim, ocorrendo a separação com diferentes tempos de retenção (COLLINS *et al.*, 2006).

As desvantagens do método direto são os elevados custos e o mecanismo de separação quiral ainda ser de difícil entendimento, porém, as vantagens se sobrepõem. O método pode ser aplicado à separação de uma larga variedade de misturas racêmicas, possibilitando a obtenção de ambos os enantiômeros isolados com elevado grau de pureza óptica. Uma grande variedade de misturas racêmicas já tem sido separada em FEQs, cobrindo diferentes classes terapêuticas de compostos tais como analgésicos, tranquilizantes, diuréticos e anticonvulsivos. Frequentemente

surtem novas fases estacionárias quirais, como é caso dos MOFs, que contribuem para a expansão do método (SILVA JUNIOR *et al.*, 2010 e DIPSHI *et al.*, 2019).

2.6 Fase estacionária quiral

A fase estacionária quiral é responsável pela discriminação enantiomérica. Nas últimas duas décadas, inúmeros seletores quirais têm sido avaliados em relação à sua capacidade de resolução quiral e emprego em centenas de fases estacionárias quirais (FEQs). Dentre essas fases, aquelas que se mostraram mais promissoras, quanto à enantioseparação de uma ampla classe de compostos quirais, estão disponíveis comercialmente para separações em escala preparativa e são empregadas em aplicações diversas. Para a análise de fármacos quirais e seus metabólitos, a literatura destaca o sucesso das fases estacionárias quirais baseadas em derivados de polissacarídeos (BONATO; JABOR; GAITANI, 2005).

2.6.1 Adsorventes baseados em polissacarídeos

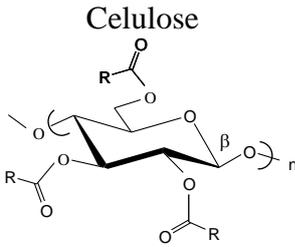
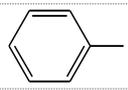
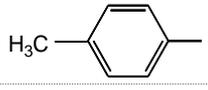
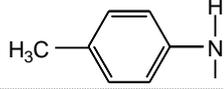
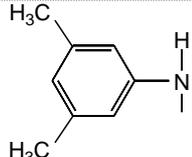
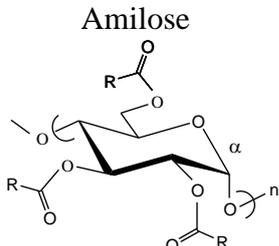
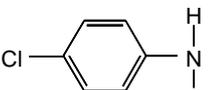
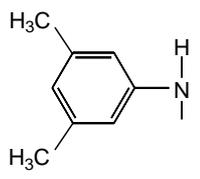
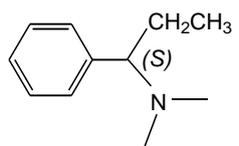
Os polissacarídeos estão entre os biopolímeros naturais com atividade ótica mais importante e abundante, típica celulose, amido (amilose) e dextrano. Têm uma unidade regular de repetição de d-glicose em todos os polímeros (OKAMOTO E YASHIMA, 1998).

As fases quirais baseadas em polissacarídeos com utilização de um suporte, como a sílica, são as mais utilizadas para a separação de enantiômeros por cromatografia, pois, apresentam estabilidade mecânica e boa eficiência para a separação em CLAE (YASHIMA, 2001).

Devido à diferença entre as configurações dos fragmentos de glicose, a amilose e a celulose apresentam estruturas tridimensionais e propriedades físicas muito diferentes entre si. Os polissacarídeos naturais apresentam propriedades mecânicas fracas e limitada capacidade de resolução quiral (YASHIMA, 2001). Entretanto, a derivação desses polissacarídeos em acetatos, benzoatos, triésteres e fenilcarbamatos conduz à formação de novos sítios de reconhecimento quiral para a separação dos enantiômeros de uma variedade de compostos racêmicos, melhorando assim, as propriedades cromatográficas e enantiosseletivas (JARDIM; COLLINS; GUIMARÃES, 2006).

Algumas FEQs baseadas em derivados de amilose e celulose estão apresentadas nas Tabela 3 e Tabela 4.

Tabela 3: Estrutura química de FEQs baseadas em derivados de amilose e celulose.

Estrutura química	R	Seletor quiral
 <p>Celulose</p>	CH ₃	Triacetato de celulose
		Tribenzoato de celulose
		Tris(4-metilbenzoato) de celulose
		Tris(4-metilfenilcarbamato) de celulose
		Tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulose
 <p>Amilose</p>		Tris(4-clorofenilcarbamato) de celulose
		Tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose
		Tris[(S)-fenilcarbamato] de amilose

Fonte: FRANCOTTE, 2005

Tabela 4: Principais FEQs baseadas em derivados de amilose e celulose suportada em sílica disponível comercialmente.

<i>Polissacarídeo</i>	<i>Derivado</i>	<i>Nome comercial</i>
Celulose	Benzoato	Chiralcel OB Chiralcel OB-H
	3,5-dimetilfenil carbamato	Chiralcel OD Chiralcel OD-H Chiralcel OD-R Chiralcel OD-RH
	4-metilbenzoato	Chiralcel OJ Chiralcel OJ-H Chiralcel OJ-RH
	4-metilfenil carbamato	Chiralcel OG
	4-clorofenil carbamato	Chiralcel OF
	Cinimato	Chiralcel OK
	Fenil carbamato	Chiralcel OC
Amilose	3,5-dimetilfenil carbamato	Chiralpak IA-H Chiralpak AD Chiralpak AD-H Chiralpak AD-RH
	(S)- α -metilbenzil carbamato	Chiralpak AS Chiralpak AS-H Chiralpak AS-RH

Fonte: Daicel Chemical Industries Ltd (Tóquio, Japão).

Essas fases estacionárias apresentadas na Tabela 4 são referentes a polissacarídeos imobilizadas em sílica por meio de adsorção física, contudo é válido lembrar que esses polissacarídeos são solúveis em muitos solventes orgânicos como tetrahydrofurano, tolueno, acetato de etila, entre outros. Esta propriedade restringe consideravelmente a escolha da fase móvel a solventes compatíveis, nos quais os derivados não são solúveis (FRANCOTTE *et al.*, 2005).

O mecanismo de reconhecimento quiral tem sido extensivamente investigado e refere-se à capacidade da fase estacionária quiral em interagir de maneira diferente e preferencial com os dois enantiômeros, conduzindo à sua separação (JARDIM; COLLINS; GUIMARÃES, 2006). As capacidades dos fenilcarbamatos de polissacarídeos para reconhecer a quiralidade são grandemente afetadas pelos substituintes nos grupos fenil. A adsorção quiral são provavelmente nos grupos carbamato polar, que são capazes de interagir com um racemato através de ligações de hidrogênio aos grupos N-H e C=O, representado na Figura 3 (OKAMOTO E YASHIMA, 1998).

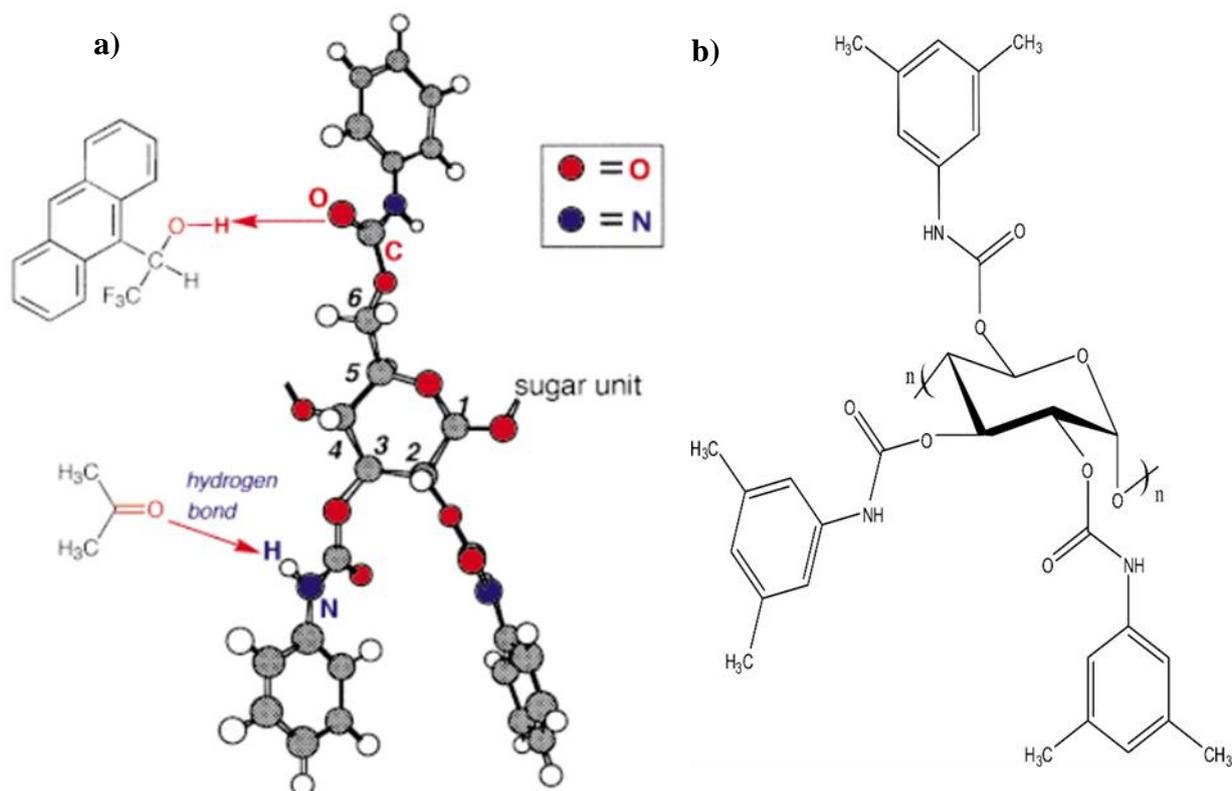


Figura 3: a) Possíveis locais de interação de derivados de tris (fenilcarbamatos) de celulose; b) Estrutura do Tris 3,5-(dimetilfenilcarbamato) de amilose (OKAMOTO E YASHIMA, 1998).

Derivados de amilose apresentam cavidades helicoidais formadas entre as unidades de D-glicose com os grupos carbamato localizados no interior e os grupos aromáticos hidrofóbicos localizados mais externamente. A resolução quiral está vinculada ao ajuste dos enantiômeros nas cavidades do polissacarídeo e às interações com os grupos carbamato (YASHIMA *et al.*, 2001).

É importante destacar que, após revisar cerca de 1000 separações de misturas racêmicas, o Dr. Eric Francotte reportou no evento Chiral Europe 2004 Meeting que 90% das misturas racêmicas poderiam ser separadas por quatro fases estacionárias derivadas dos polissacarídeos celulose e amilose, e que se destacam por sua alta capacidade de saturação.

Os polissacarídeos precisam estar ancorados em um suporte sólido para melhorar a eficiência e seletividade das colunas quirais utilizadas na CLAE. Verifica-se na literatura que esses polissacarídeos normalmente são suportados em sílica (FRANCOTTE *et al.*, 2005). A sílica já está consolidada como um suporte universal, entretanto, novos materiais que servem como suportes tem ganhado visibilidade, devido a maior área superficial e porosidade em relação à sílica (RAMISETTI *et al.*, 2017 e GHANEM *et al.*, 2018). Esses materiais são as redes metalorgânicas, conhecidas como MOFs. Cabe ressaltar, que não há relato na literatura sobre a utilização desses materiais como suporte de polissacarídeos com a finalidade de fase estacionária quiral para CLAE. Sendo assim, iremos entender melhor sobre tais materiais no próximo tópico, para então utilizar como suporte de polissacarídeo neste trabalho.

2.7 Fase estacionária quiral baseados em MOFs e ZIFs

2.7.1 MOF (Metal Organic Framework)

As redes metalorgânicas (metal organic frameworks – MOFs) pertencem a uma classe de polímeros de coordenação que podem ser utilizados como materiais micro e meso porosos de alta capacidade de adsorção. Usando o design racional, as propriedades químicas e físicas dos MOFs podem ser ajustadas para gerar materiais com áreas de superfície altas chegando até 7839 m² g⁻¹, com a recente descoberta da MOF, DUT-60, material mais poroso do mundo até o momento (HONICKE *et al.*, 2018 e EVANS *et al.*, 2019). As características peculiares como alta porosidade, seletividade de forma e múltiplos sítios ativos fazem das MOFs um adsorvente promissor atraindo interesse como nova fase estacionária de alto desempenho para cromatografia líquida, além de outras aplicações como armazenamento de gás ou catálise e liberação controlada de medicamentos (YAGHI, 1995; EHRLING, 2018; ROCÍO-BAUTISTA, 2018).

Esses materiais combinam partes inorgânicas (íons metálicos) com partes orgânicas (ligantes) para formar estruturas cristalinas tridimensionais com ligações covalentes, como pode ser observado na Figura 4. Os metais mais comumente utilizados são o ferro, cobalto, titânio, cobre, zinco e zircônio. Já os ligantes orgânicos são os tetrazolatos, triazolatos, imidazolatos, pirazolatos e os ácidos tereftálico e trimésico, pois oferecem uma maior estabilidade térmica e química, do que as sintetizadas à base de carboxilatos (PEPLOW *et al.*, 2015). Assim, diversas estruturas de MOFs podem ser geradas e diversas são suas aplicações. Do ponto de vista químico, os MOFs exibem uma elevada flexibilidade de estruturas e propriedades já que se beneficiam da combinação de unidades de construção orgânicas e inorgânicas e da possibilidade de modificações tanto antes como depois da síntese (LIN *et al.*, 2015).

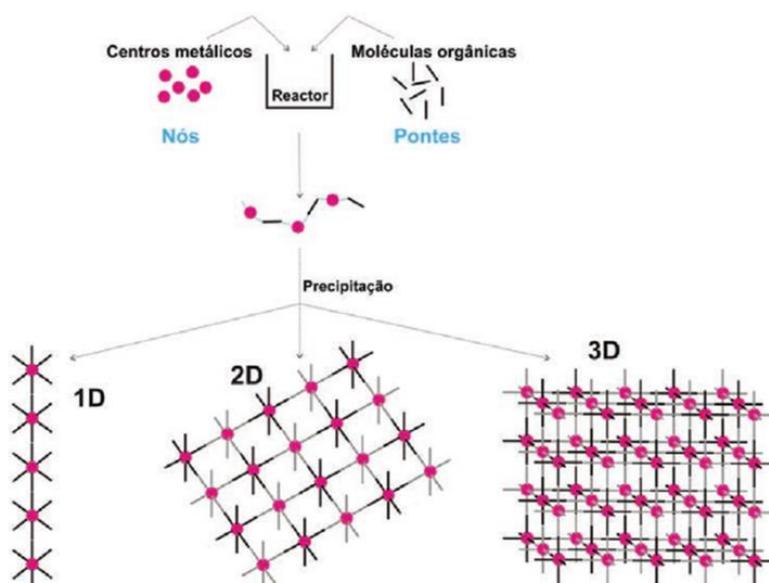


Figura 4: Construção de MOFs a partir de unidades básicas a partir dos centros metálicos (nós) com as moléculas orgânicas (pontes), originando redes de dimensões variáveis (1 D - 3D) (SILVA, 2013).

A síntese e o desenvolvimento dos MOFs são relativamente recentes, com a consolidação do trabalho pioneiro realizado por YAGHI em 1995. Trabalhos envolvendo materiais com significativa robustez química e mecânica e nano porosidade permanente emergiram exponencialmente nas décadas posteriores (LONG e YAGUI, 2009; LI *et al.*, 2009 e LI *et al.*, 2012). Quando comparados com os materiais porosos tradicionais, como polímeros orgânicos e Zeólitos inorgânicos, as MOFs têm um alto grau de ajustabilidade em suas estruturas e funções. Esse fato é atribuído à possibilidade de modulação da estrutura porosa e das propriedades

eletrônicas dos sítios ativos com a escolha cuidadosa do ligante orgânico ou com tratamento pós-síntese. Novos grupos funcionais podem ser introduzidos em MOFs para a melhoria das propriedades sem alterar a conectividade ou estrutura (QIN *et al.*, 2015).

Devido à recente descoberta e desenvolvimento dos MOFs, não há ainda uma nomenclatura definida para este material. Os nomes têm sido descritos representando abreviaturas dos laboratórios de origem, tipo de material ou tipo de estrutura contendo um número que é a representação da ordem em que foram sintetizados. Um projeto de unificação começou a ser recomendado pela IUPAC em 2009. Alguns exemplos de acrônimos utilizados são: tipo de material (Ex: MOF = *metal organic framework*; COF=*covalent organic framework*; RPF = *rare earth polymeric framework*, tipo de estrutura (Ex: ZIF=*zeolitic imidazole framework*; IRMOF=MOF isoreticular) laboratório que o material foi preparado (Ex: CPO = *coordination polymer of Oslo*), (RAMOS *et al.*, 2014).

As ZIFs (zeolite imidazole frameworks) são uma subclasse ou subfamília de MOFs que geralmente abrangem grandes cavidades interligadas por janelas estreitas. São também redes porosas e cristalinas que possuem vantagens encontradas em materiais como as Zeólitas, em sua estrutura os íons metálicos são ligados a estrutura principal por unidades de imidazol. Combinam as vantagens de ambos, Zeólitos e MOFs. Em particular as altas estabilidades térmica e química dos ZIFs, comparados com outros MOFs, fazem com que os ZIFs sejam considerados uma alternativa importante no uso como adsorventes de alta capacidade (CHEN *et al.*, 2014 e AWADALLAH *et al.*, 2018). A Tabela 5, compara as características das ZIFs e das Zeólitas.

Tabela 5: Comparação entre as características das zeólitas com as ZIFs.

	<i>Zeólitas</i>	<i>ZIFs</i>
Tipo de estrutura	Inorgânica	Inorgânica-Orgânica
Composição	Si; Al; O	Zn; Co; N; H entre outros
Unidade secundária de construção	[SiO ₄] e [AlO ₄]	M(Im) ₂
Estruturas	Cerca de 200	Encontrado mais de 100 e o número tende a aumentar exponencialmente
Estabilidade	Dependendo da relação Si / Al, térmica e estabilidade química são geralmente altas.	Estabilidade térmica até 500°C e alta estabilidade química em meios orgânicos e aquosos.

Fonte: Adaptado de CHEN *et al.*, 2014.

Devido as ZIFs apresentarem características interessantes no que diz respeito à porosidade, elevada área superficial, alta estabilidade térmica e química e pelo fato da ZIF-8 ser o material que será utilizado neste trabalho, a seguir está apresentado um tópico no qual irá descrever melhor sobre as características e potencial deste material.

2.7.2 ZIF-8

A ZIF-8, representada na Figura 5, é uma estrutura de rede polimérica formada através do metal zinco (Zn^{+2}) com o 2-metilimidazol (2-MeIM) com topologia Sodalita. É um dos materiais mais expressivos dentro da família das ZIFs, devido a sua elevada estabilidade química, tanto com solventes polares como não polares e sua alta resistência mecânica, é uma das MOFs mais investigadas e com ampla gama de aplicações (NORDIN *et al.*, 2015). A ZIF-8 tem uma alta estabilidade térmica chegando a 400 °C sem o colapso da estrutura (TSAI *et al.*, 2016).

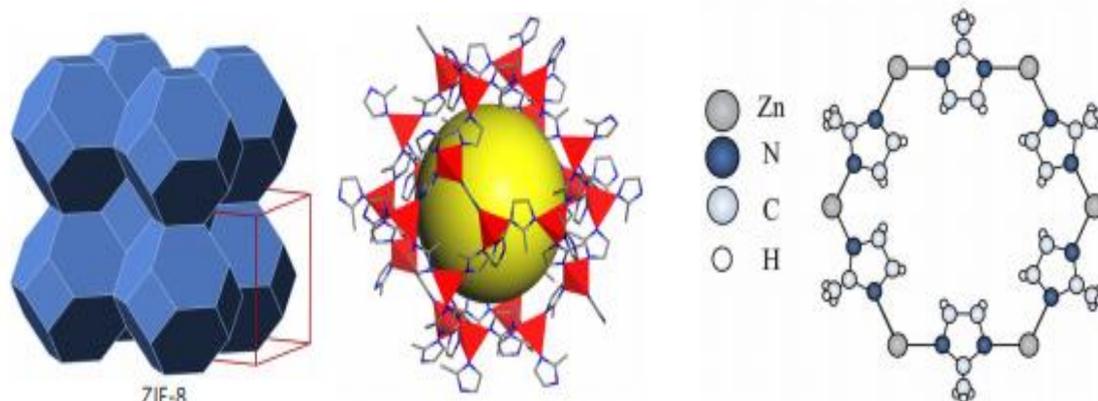


Figura 5: Estrutura cristalina da ZIF-8. (Adaptada de NORDIN *et al.*, 2015 e ZHU *et al.*, 2017).

A estrutura ZIF-8 está disposta comercialmente como Basolite Z1200 e apresenta elevada área superficial, cerca de $1400 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, com elevados diâmetro dos poros, $3,4 \text{ \AA}$ e contém uma cavidade central de 11 \AA . A estrutura possui alta estabilidade térmica e estabilidade química. Além disso, é fortemente hidrofóbica e estável a água. (PHAN *et al.*, 2011 e HOOPE *et al.*, 2018).

A rede metalorgânica ZIF-8 vem sendo amplamente investigada e tem potencial para aplicação no armazenamento ou separação de gases, detecção químicas e liberação de fármacos, entre outros (PERALTA *et al.*, 2012 e TSAI *et al.*, 2016).

Modificações da ZIF-8

A classe da estrutura metalorgânica ZIFs, a qual está presente a ZIF-8, vem se destacando por apresentar estrutura metalorgânica com ligações semelhantes as Zeólitas, o que acarreta para essas estrutura a presença das características dos dois compostos como; elevada área superficial, alta porosidade e elevada estabilidade térmica e mecânica. Sendo assim, essas estruturas estão sendo amplamente estudadas e obtendo resultados satisfatórios em relação a sua estabilidade perante água, moagem, temperatura, pressões e modificações, sem o colapso da estrutura. Na Tabela 6 estão presentes alguns trabalhos utilizando a estrutura ZIF e modificantes.

Tabela 6: Trabalhos utilizando modificantes com a estrutura ZIF-8.

Referência	Estrutura	Modificante
YAN <i>et al.</i> , 2017		
AHMED <i>et al.</i> , 2015	ZIF-8	Sílica
QU <i>et al.</i> , 2017		
XU <i>et al.</i> , 2018	ZIF-8	α -fosfato de zircônio e elastômero de poliuretano
LIU <i>et al.</i> , 2013	ZIF-8	Amina
WU <i>et al.</i> , 2017	ZIF-8	Poli (etilenoglicol)
ZANG <i>et al.</i> , 2016	ZIF-8	Etanodiamina
GAO <i>et al.</i> , 2018		
HUANG <i>et al.</i> , 2018	ZIF-8	PEI (polietilenimina)
XIAN <i>et al.</i> , 2015		

2.7.3 Aplicações de fases estacionárias baseadas em MOFs

Ainda existem poucos artigos na literatura que abordam os MOFs baseados em fases estacionárias quirais. Uma revisão recente que abordou o tema foi a de ZANG *et al.*, 2017, um item específico na revisão trata sobre o planejamento de sínteses de redes metalorgânicas aplicáveis a separações quirais. Em especial é citado o artigo de ZHAO *et al.*, 2015 com a modificação do ZIF-8 com a histidina para a separação de aminoácidos com uma boa separação enantiomérica.

Três estratégias são utilizadas para desenvolver MOFs quirais, porém apenas duas realizam a resolução enantiomérica e mantem a porosidade o que é crucial para não comprometer a capacidade de adsorção e o desempenho da separação, são elas; construir diretamente pela coordenação de ligantes enantiopuro e íons metálicos ou por matrizes quirais induzindo estruturas quirais. A aplicação do ligante quiral é o método mais direto para o desenvolvimento

de MOFs e o primeiro exemplo foi realizado por SEO *et al.* (2000) e posteriormente relatado por KIM *et al.* (2010) utilizando o POST-1 como primeiro trabalho para aplicação de MOFs na separação enantioselectiva do $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (O cloreto de tris (bipiridina) rutênio II) conseguindo uma eficiência de 66 % analisada por dicroísmo circular (ZHANG *et al.*, 2019).

Como mencionado acima, poucos trabalhos estão presentes na literatura desenvolvendo MOFs com capacidade de separação de compostos quirais. Na Figura 6 é possível conferir a comparação de trabalhos publicados ao longo dos anos.

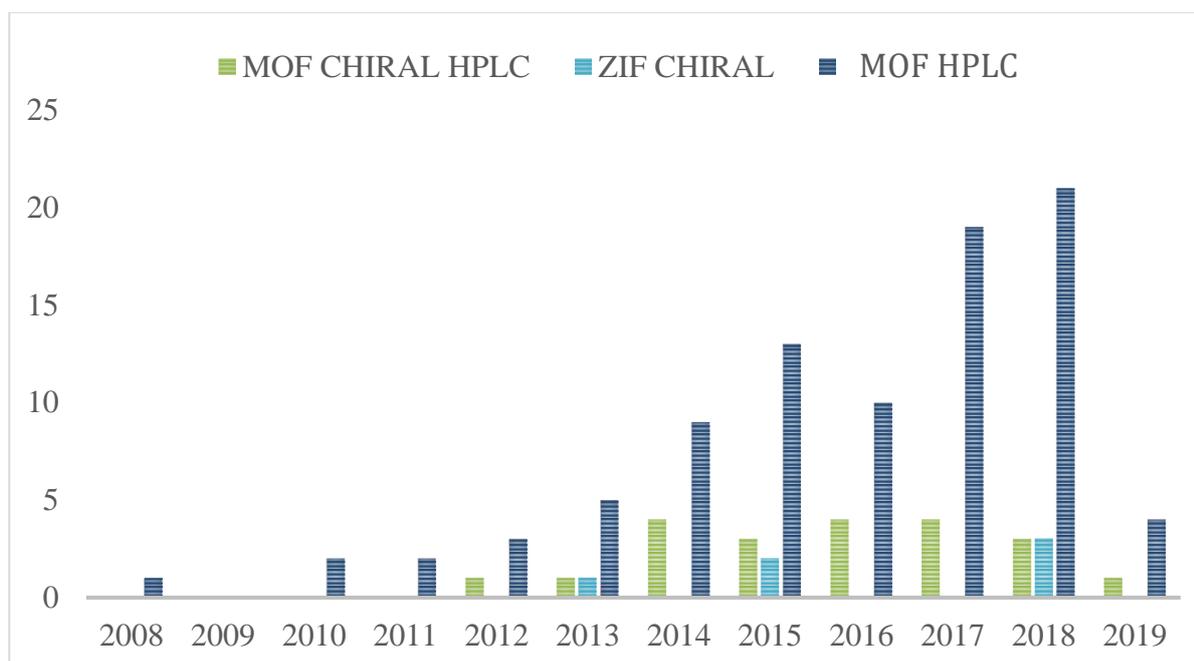


Figura 6: Número de publicações encontradas com o termo “*MOF CHIRAL HPLC; ZIF CHIRAL e MOF HPLC*”(ISI: Web of Science, acessado em 26 de Janeiro de 2019).

Fica evidenciado o crescente interesse acerca da aplicação de MOF em cromatografia líquida, entretanto, observa-se a escassez de trabalhos na literatura com a estrutura da ZIF-8 como fase estacionária aplicada em processos de separações quirais em cromatografia líquida de alta eficiência. Os quatro trabalhos encontrados na literatura correspondem a trabalhos com a ZIF-8 formando uma estrutura quiral, mas nenhum utilizado para separações em CLAE. Os trabalhos estão dispostos na Tabela 7, com suas respectivas descrições.

Tabela 7: Artigos publicados de ZIF-8 com quiral.

LIU <i>et al.</i> , 2013	Catalisador Ru/ZIF-8 com modificador quiral (1S, 2S) -1,2-difeniletlenodiamina.	Hidrogenação assimétrica da acetofenona.
ZHAO <i>et al.</i> , 2015	Estrutura quiral D-his-ZIF-8.	Espectroscopia de dicroísmo circular / aminoácidos racêmicos, (±) -alanina e (±) ácido glutâmico.
WANG <i>et al.</i> , 2018	Imidazolato zeolítico quiral (HZIrFs) com a topologia da sodalite (SOD).	Espectroscopia de dicroísmo circular / D-carvona e L-carvona.
GENG <i>et al.</i> , 2018	ácido L-glutâmico como ligante seletor e ZIF-8	Separação por interação eletrostática / D- e L-fenilalaninas e proteína do ovo

Após a revisão da literatura, pode-se dizer que esse trabalho terá grande contribuição tanto para a área acadêmica como industrial, por ser inovador e analisar produtos com um elevado valor agregado. Além de estudar um adsorvente com ampla área superficial, alta resistência mecânica e possibilidade de modificação pré e pós-síntese.

2.8 Esquema metodológico

O fluxograma apresentado na Figura 7 contempla um esquema metodológico com as sínteses, modificações e caracterizações que estarão presentes nos próximos capítulos.

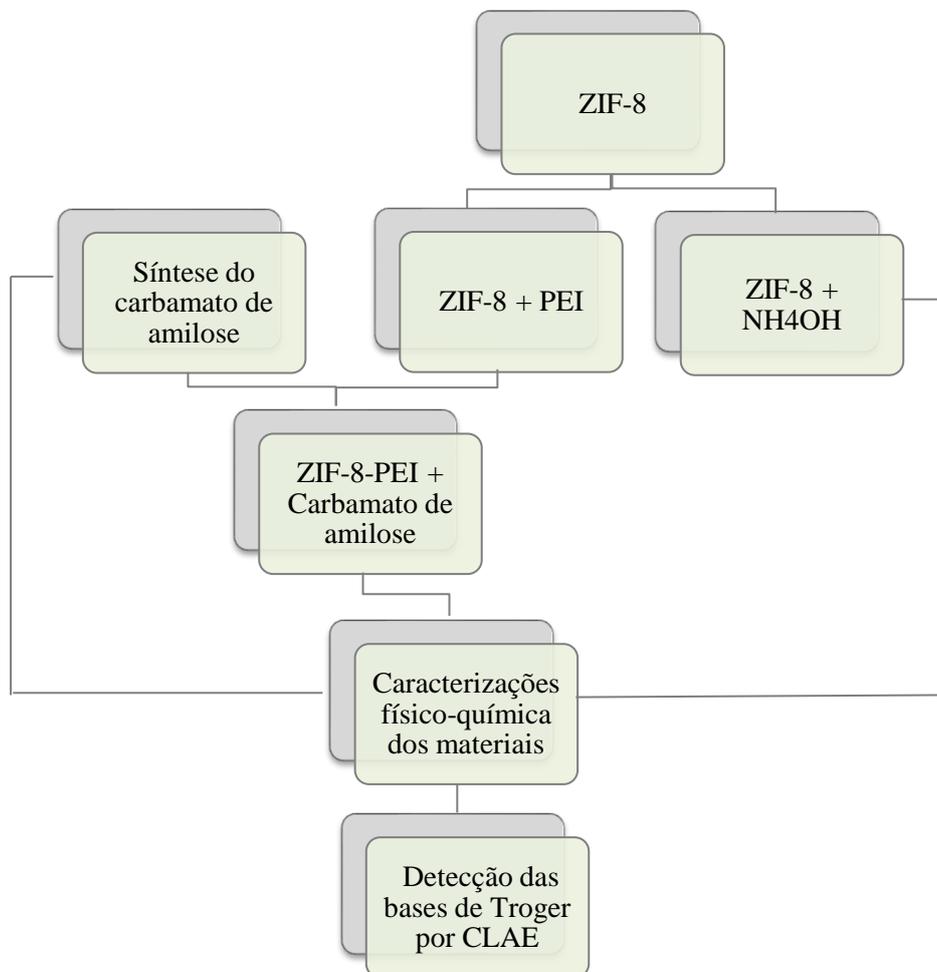


Figura 7: Fluxograma das etapas de preparo das ZIF-8 funcionalizadas, sua caracterização e aplicação em coluna de HPLC.

Para melhor compreensão está disposto na Tabela 8, as nomenclaturas adotadas no artigo para os materiais utilizados.

Tabela 8: Nomenclatura dos materiais utilizados.

COMPOSTO	LIGANTE	NOMENCLATURA
ZIF-8 Sintetizada	sem ligante NH ₄ OH PEI	ZIF-8-sin ZIF-8-sin-NH ₂ -
ZIF-8 Comercial (Basolite Z1200)	sem ligante NH ₄ OH PEI	ZIF-8-com ZIF-8-com-NH ₂ ZIF-8-com-PEI
Tris 3,5-dimetilfenil carbamato de amilose (Tris-CA)	sem ligante ZIF-8-com-PEI	Carbamato de amilose (CA) ZIF-8-com-PEI-CA

Capítulo 3

3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA ZIF-8

Este capítulo apresenta a metodologia da etapa síntese da ZIF-8 e as caracterizações da ZIF-8 sintetizada e comercial por diferentes técnicas. Em seguida, é apresentada a discussão dos resultados e, por fim, é apresentada uma conclusão parcial. As técnicas de caracterização do material sintetizado foram: A análise de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) realizada no Laboratório de Pesquisa em Alimentos (LPA/ITP/UNIT), análise de isoterma de adsorção e dessorção de N₂ realizada no laboratório de Catalise e Materiais (LCEM/ITP/UNIT), análise termogravimétrica (TGA) realizadas no Laboratório de Síntese de Materiais e Cromatografia (LSINCROM/ITP/UNIT), análise elementar CHN realizada no laboratório localizado no Grupo de Pesquisa em Petróleo e Energia da Biomassa (PEB/UFS) e análise de DRX realizada no Laboratório de Preparação de Materiais e Magnetismo (GPMAT/UFS).

3.1 Metodologia

3.1.1 Síntese da rede metalorgânica ZIF-8

Para a síntese da rede metalorgânica ZIF-8 foram feitas duas soluções, adaptada de acordo com a metodologia proposta por CRAVILLON *et al.* (2009). Para a preparação da primeira solução foi adicionado a 200 ml de metanol (obtido da J.T.Baker, 99,8%) uma massa de 2,93 g de nitrato de zinco hexahidratado (Zn (NO₃)₂.6H₂O) (adquirido da Sigma Aldrich, 99%). Na segunda solução foi adicionado, também a 200 ml de metanol, uma massa de 6,49 g de 2-metilimidazol (C₄H₆N₂) (adquirido da Sigma Aldrich, 99%). Em seguida, as duas soluções foram misturadas em um béquer e agitada durante uma hora a temperatura ambiente de, aproximadamente, 25 °C. Pode-se perceber que durante o tempo de agitação a solução passou de um aspecto transparente para um aspecto leitoso, conforme mostra a Figura 8.

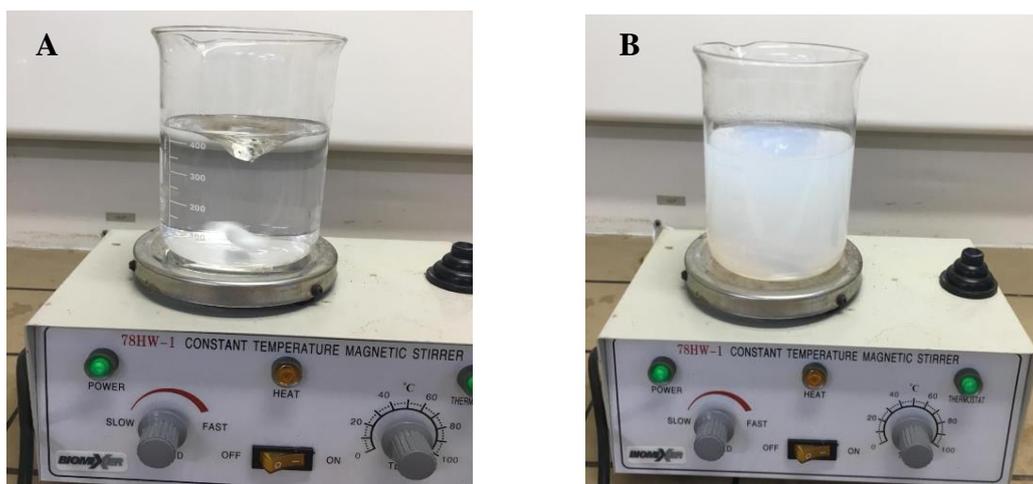


Figura 8: Solução de reação de síntese da rede metalorgânica ZIF-8, (A) após adição das soluções precursoras e (B) após certo tempo de agitação.

Depois da agitação as amostras foram recolhidas por centrifugação a 3000 rpm por 10 min e lavadas posteriormente com metanol em centrifugação, nas mesmas condições 3000 rpm e 10 min, por 3 vezes para remover as impurezas. O produto branco (ZIF-8-sin) precipitado foi levado a estufa a 60 °C por 48 h para a retirada de metanol remanescente. Por fim, o produto seco foi macerado e armazenado em dessecador para as posteriores modificações e caracterizações.

3.1.2 Basolite Z1200

A rede metalorgânica (Basolite Z1200) foi adquirida da empresa Sigma Aldrich, a fim de obter uma comparação entre o comportamento da rede metalorgânica sintetizada neste trabalho com a ZIF-8 comercial. A estrutura da Basolite Z1200 é composta pela ligação do 2-metilimidazol com o metal zinco, Figura 9, possuindo densidade $0,35 \text{ g cm}^{-3}$.

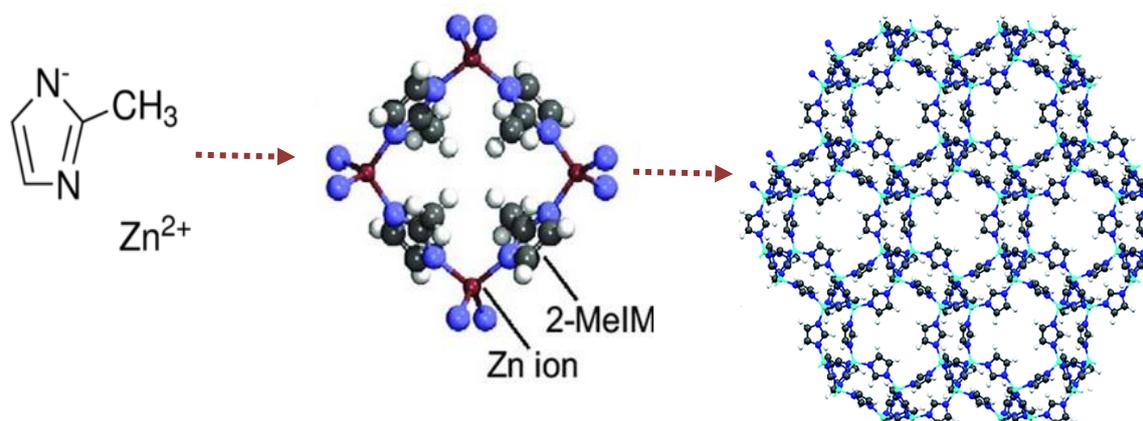


Figura 9 : Estrutura da Basolite Z1200 (Adaptado de SCHEJN *et al.*, 2015 e SRIVASTAVA *et al.*, 2016).

3.1.3 Pré-Tratamento do adsorvente

Antes das caracterizações foi realizado um tratamento térmico para a ativação das amostras, a fim de remover de dentro dos poros possível umidade além de substâncias líquidas orgânicas indesejadas. O procedimento para a rede ZIF-8 foi realizado seguindo recomendações de trabalhos anteriores e do fornecedor Sigma Aldrich, mantidas em estufa a 100 °C por 24h (ALAERTS *et al.*, 2008). Esse procedimento foi realizado como uma etapa padrão antes de todos os experimentos.

3.1.4 Caracterizações

Isoterma de Adsorção/Dessorção de N₂

Para a obtenção da área superficial, volume e diâmetro dos poros foi realizada a caracterização por isotermas de adsorção/dessorção de N₂. Antes da análise foi realizado um pré-tratamento em uma célula de vidro (Tipo: Sample Cell bulb 9mm P/N 74064) durante 6 h sob vácuo a temperatura de 200 °C. Utilizou-se um analisador NOVA 1200e – Surface Area & Pore Size Analyser, Quantschome Instruments – version 11.0 em 77 K. Para o cálculo da área superficial foi utilizado o modelo de Brunauer-Emmett-Teller – BET e o volume total dos poros pelo modelo DFT (ZHAO *et al.*, 2015 e MA *et al.*, 2016).

Análise termogravimétrica – TGA

A análise termogravimétrica foi realizada empregando um analisador da marca HITACHI e modelo STA7200RV sob fluxo de nitrogênio de 150 ml min⁻¹. As amostras de ZIF foram aquecidas de 25 °C a 950 °C em um porta amostra de cerâmica sob uma taxa de aquecimento constante de 20 °C min⁻¹.

Difração de raios X – DRX

Para determinar a estrutura cristalina e identificar a fase cristalográfica das partículas foram realizadas análises de Difração de Raios X (DRX). O equipamento utilizado foi um difratômetro PANalytic modelo EMPYREAN, utilizando uma fonte de CuK α (40 kV e 40 mA), no intervalo de 5° < θ < 40°, com um passo de 0,013°, e um tempo de contagem de 2° min⁻¹. A identificação das fases foi realizada utilizando o padrão do banco de dados do *Joint Committee on Powder Diffraction Standards* (JCPDS).

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR

Na espectroscopia no infravermelho, investigam-se as frequências relacionadas às vibrações dos átomos e moléculas, sendo geralmente usada a radiação na região do infravermelho devido à interação energética desse tipo de radiação com os modos vibracionais das moléculas (BALL *et al.*, 2006). As análises por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) das amostras foram realizadas empregando um espectrômetro de reflectância total atenuada (ATR) na faixa espectral de 650 – 4000 cm⁻¹ em equipamento da marca PERKIN ELMER, modelo Frontier FTIR. A resolução adotada foi de 2 cm⁻¹ e adotou-se 32 varreduras min⁻¹ para obtenção do espectro de infravermelho.

Análise Elementar CHN

A análise elementar dos materiais foi realizada em um equipamento da marca LECO e modelo CHN628. Os resultados foram tratados no CHN628 Software versão 1.30. O equipamento operou com Hélio (99,995%) e Oxigênio (99,99%) com temperatura do forno a 950 °C e temperatura de pós-combustão a 850 °C. O equipamento foi calibrado com padrão EDTA Standard (41,0% C, 5,5% H e 9,5% N) usando a faixa de massa entre 10 - 200 mg. As amostras foram analisadas usando 100 mg em folha de estanho.

3.2 Resultados

3.2.1 Caracterização da rede metalorgânica ZIF-8

Isoterma de Adsorção/Dessorção de N₂

A fim de analisar as propriedades texturais, as amostras ZIF-8-com e ZIF-8-sin foram caracterizadas por isotermas de adsorção/dessorção de N₂ (Figura 10) sendo possível calcular a área superficial e o volume de poros. Observa-se na Figura 10 isotermas Tipo I característico de materiais microporosos e não apresentaram histerese visto que a ZIF-8 é microporosa e não ocorre a condensação capilar geralmente presente em materiais mesoporos. O pequeno tamanho de cristalito e alta porosidade são considerados fatores significativos nos benefícios de adsorção e, particularmente na aceleração da dinâmica de transferência de massa. (BISWAL *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2015 e TA *et al.*, 2018).

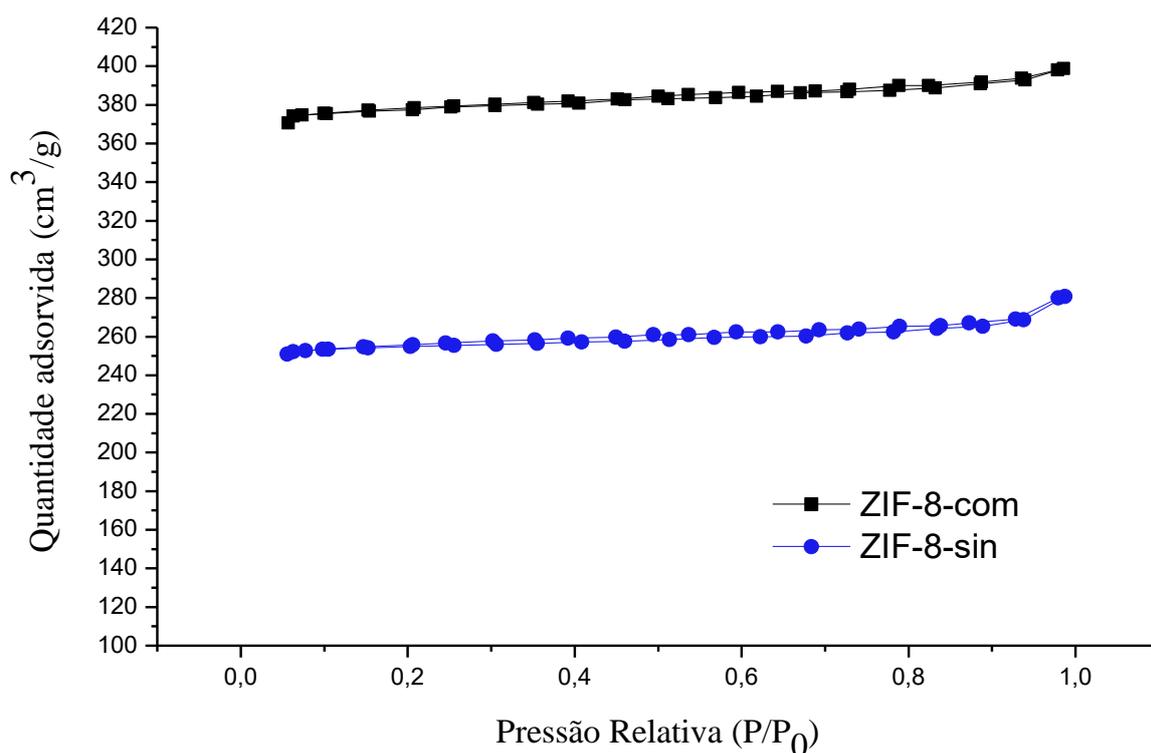


Figura 10: Isotermas de adsorção/dessorção de N₂ a 77 K da ZIF-8 sintetizada e comercial.

Os materiais demonstraram um comportamento similar e adsorveram alta quantidade de nitrogênio em pressão relativa baixa, confirmando que ambas possuem alta área superficial, 1189

$\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ para a ZIF-8-com e $772 \text{ m}^2 \text{g}^{-1}$ para a ZIF-8-sin. O volume de poros foi de $0,58 \text{ cm}^3 \text{g}^{-1}$ para a ZIF-8-com e de $0,38 \text{ cm}^3 \text{g}^{-1}$ para ZIF-8-sin, Tabela 9.

Tabela 9: Propriedades texturais da rede metalorgânica ZIF-8 comercial e sintetizada.

Materiais	A_{BET} ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)	V_{MP} ($\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$)
ZIF-8-com	1189	0,58
ZIF-8-sin	772	0,38

Na literatura encontra-se $962 \text{ m}^2 \text{g}^{-1}$ para a ZIF-8 sintetizada no trabalho de CRAVILLON *et al.* 2009 e $1392 \text{ m}^2 \text{g}^{-1}$ para a ZIF-8 comercial BISWAL *et al.* 2013. Uma das explicações possíveis para justificar a diferença da área superficial da ZIF-8-com para a ZIF-8-sin observada na análise de adsorção/dessorção de N_2 é a existência de material, composto orgânico não reagido ou solventes impregnado nos poros da ZIF-8 sintetizada acarretando assim em diminuição na área superficial. Para tal, foi realizada caracterização por análise termogravimétrica (TA *et al.*, 2018).

Análise Termogravimétrica

Na Figura 11 estão dispostas as curvas de TG-DTG das redes metalorgânicas comercial e sintetizada. Na amostra da ZIF-8-sin é possível observar uma perda de massa entre $200 \text{ }^\circ\text{C}$ e $350 \text{ }^\circ\text{C}$ que está atribuída à decomposição da parte orgânica não reagida comprovando assim a diferença da área superficial observada na caracterização anterior, Tabela 8.

De acordo com a curvas de TG-DTG das duas amostras pode-se perceber que as amostras possuem estabilidade térmica até temperatura em torno de $400 \text{ }^\circ\text{C}$ para ZIF-8-com e próximo a $460 \text{ }^\circ\text{C}$ para ZIF-8-sin, o que está de acordo com a literatura (ZENG e WU *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2018). A diferença de estabilidade entre as amostras pode estar vinculada a alguns fatores como tamanho do cristal, bem como se a amostra está pulverizada ou em forma de grãos. A perda da massa nas duas amostras até $200 \text{ }^\circ\text{C}$ deve-se principalmente à evaporação de resíduos de solventes retidos. A decomposição entre $200 \text{ }^\circ\text{C}$ e $350 \text{ }^\circ\text{C}$ está atribuída a decomposição da parte orgânica não reagida. A diminuição de massa acima de $350 \text{ }^\circ\text{C}$ nos dois compostos está atribuída

principalmente ao colapso dos grupos orgânicos. As perdas relacionadas com picos próximos a 600 °C estão associadas a decomposição da rede metalorgânica para formar o óxido de zinco (ZnO). Pode-se perceber que em 950 °C a ZIF-8-com já se degradou por completo enquanto que a ZIF-8-sin possui ainda material se degradando, ou seja, a resistência térmica da ZIF-8 sintetizada foi maior que a comercial (BISWAL *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014 e TA *et al.*, 2018).

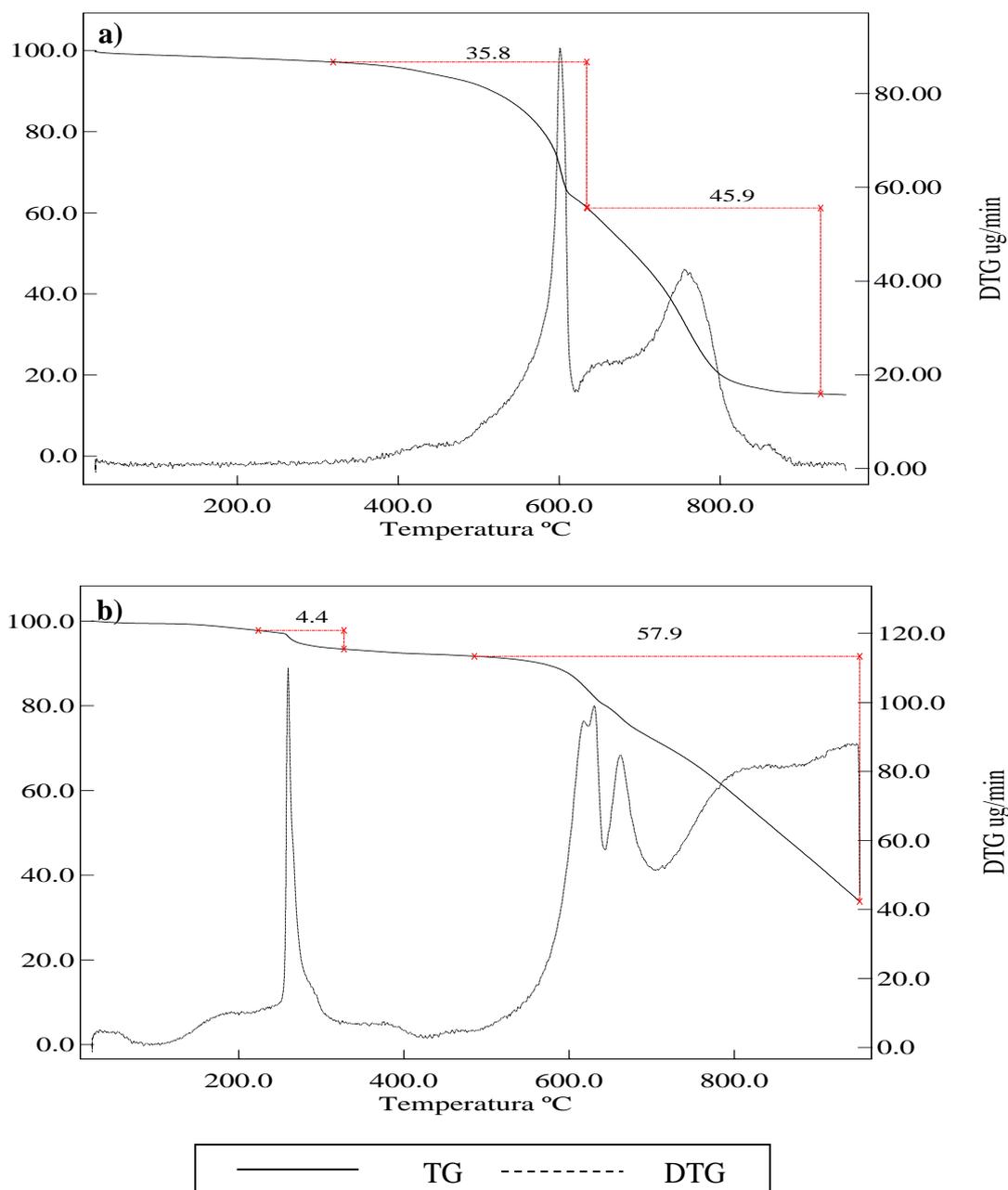


Figura 11: Curvas TG a) ZIF-8-com e b) ZIF-8-sin obtidas na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em atmosfera dinâmica de N₂ (150 ml min⁻¹).

Difração de raio X (DRX)

A cristalinidade da ZIF-8-sin e da ZIF-8-com foram identificadas por DRX, como mostra a Figura 12. Pode-se observar a presença dos picos de Bragg característicos da ZIF-8 que estão de acordo com trabalhos de NORDIN *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2017 e TA *et al.*, 2018 e com o padrão simulado retirado da base de dados do The Cambridge Crystallographic Data Centre, utilizando a inscrição CCDC 602542. As amostras apresentam formatos de pico de difração similares sem fases anormais e/ou amorfas. Os picos intensos implicam uma alta cristalinidade da ZIF-8 sintetizada e da comercial onde os planos cristalinos 7,30°; 10,35°; 12,70°; 14,80°; 16,40° e 18° estão relacionados com a rede cristalina dos planos (110), (200), (211), (220), (310) e (222), respectivamente, indicando que na síntese da rede metalorgânica foi realizada com sucesso (LIU *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2015 e YAN *et al.*, 2017).

A partir dos dados obtidos no DRX calculou-se o tamanho dos cristalitos da ZIF-8-sin utilizando a equação de Scherrer, equação 3 (TSAI *et al.*, 2016 e TA *et al.*, 2018). O cálculo do tamanho do cristalito foi realizado utilizando os três picos que apresentaram maior intensidade: (110), (200) e (211). O valor médio do tamanho dos cristalitos foi de 20 nm para a ZIF-8-sin e de 37 nm para a ZIF-8-com.

$$D = \frac{K \lambda}{\beta \cos \theta} \quad (3)$$

Onde D é o diâmetro da partícula, K é o parâmetro da forma (K = 0,94), λ é o comprimento de onda do raio X (1,542 Å), β é a largura total à meia altura e θ é o ângulo de difração de Bragg. (TSAI *et al.*, 2016).

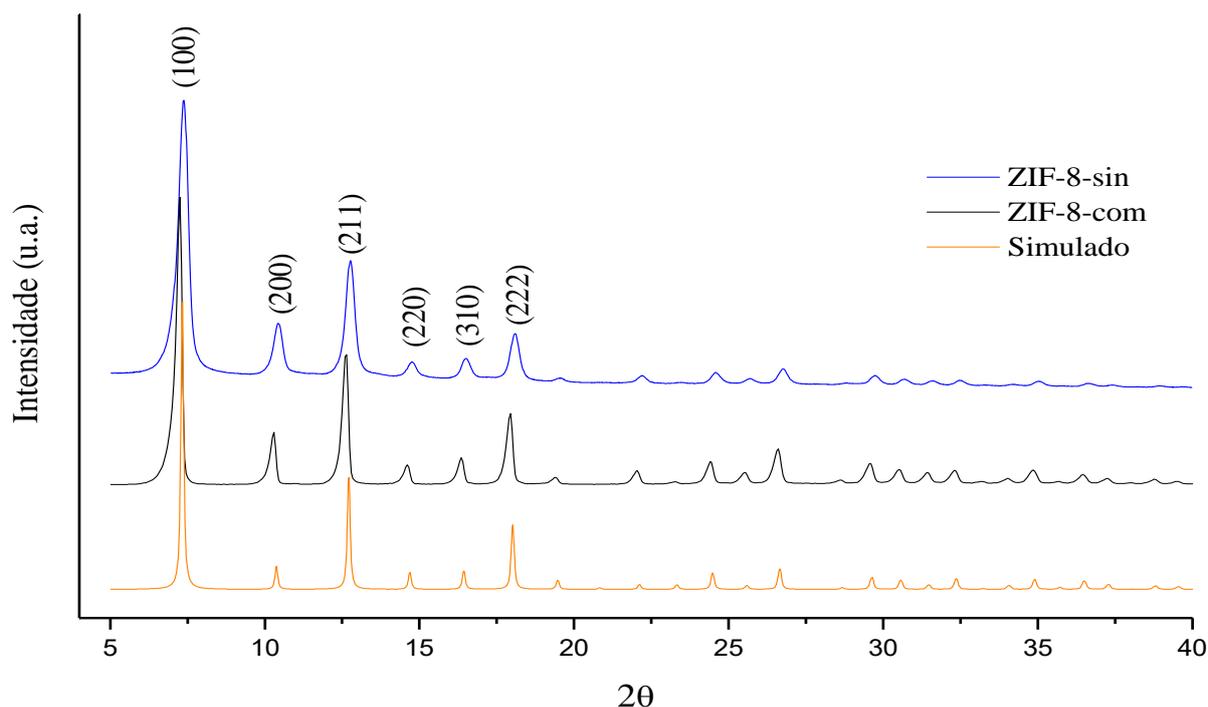


Figura 12: Perfil de difração do simulado para a rede metalorgânica ZIF-8 e das amostras ZIF-8 comercial e sintetizada.

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR

A partir da espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), é possível analisar a parte orgânica e inorgânica de materiais. Na Figura 13 está apresentado o espectro de absorção na região do infravermelho para a ZIF-8-sin e ZIF-8-com.

A flexão e o estiramento do anel de imidazole estão atribuídas as bandas das regiões espectrais de $800\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ e $150\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$, respectivamente (HWANG *et al.*, 2015 e LIN *et al.*, 2017). Mais especificamente é possível observar as bandas de absorção em 3153 cm^{-1} e 2927 cm^{-1} referentes ao estiramento aromático e alifático C-H do metilimidazol (ORDONEZ *et al.*, 2010 e XU *et al.*, 2018). Os picos em 1577 e 1177 são atribuídas as deformações axiais das ligações C=N e C-N. Já a presença da ligação com o metal, Zn, fica evidente nas bandas abaixo de 800 cm^{-1} comprovando ligação de cátions de zinco ligados a um átomo de nitrogênio do metilimidazol para formar imidazolato (YAN *et al.*, 2017; LIN *et al.*, 2017 e TA *et al.*, 2018).

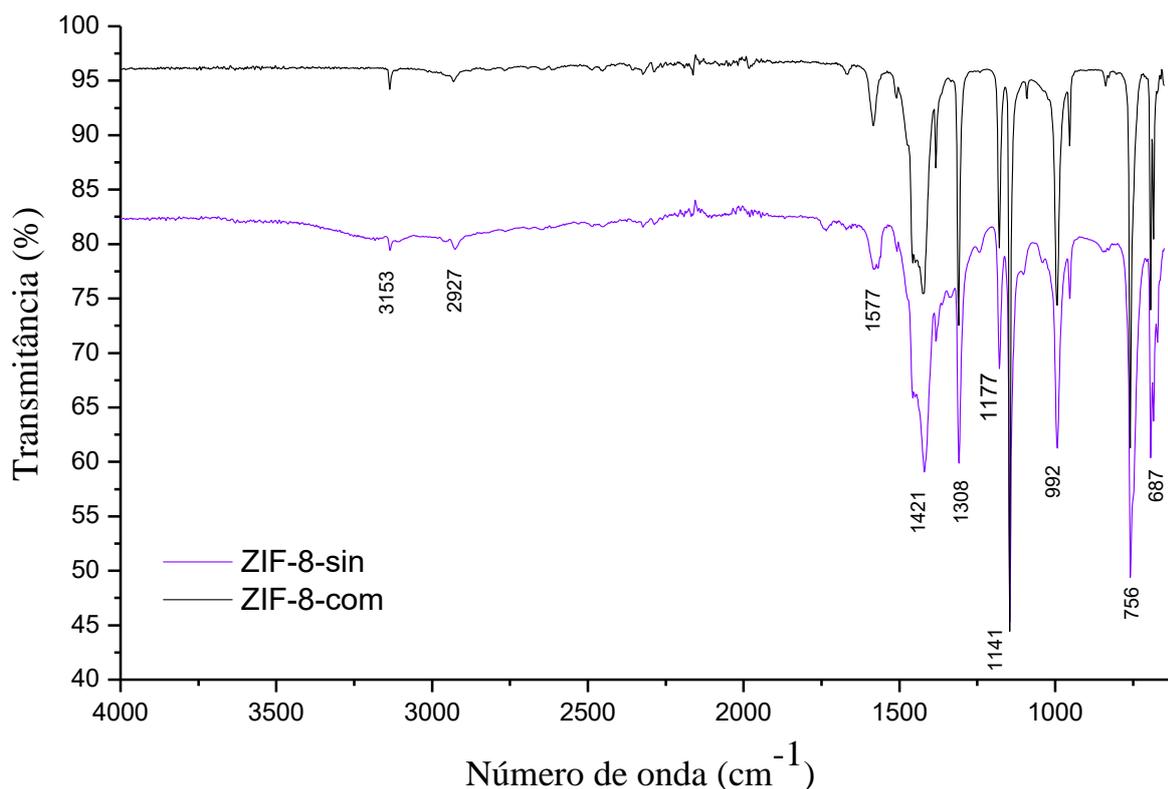


Figura 13: Espectro de infravermelho (FTIR) da estrutura metalorgânica ZIF-8-sin e ZIF-8-com.

Análise elementar CHN

Os valores experimentais obtidos através da análise elementar CHN da ZIF-8 estão apresentados na Tabela 10. Foram encontradas porcentagens de carbono de 42,53 %, de hidrogênio 4,876 % e de nitrogênio 24,79%. Esses valores experimentais estão de acordo com os relatados na literatura (SILVA *et al.*, 2012 e BISWAL *et al.*, 2013) e os percentuais teóricos calculados a partir de uma célula unitária da ZIF-8 ($C_8H_{10}N_4Zn$), onde encontram-se porcentagens próximas a 42 % para o carbono, 4,5 % para hidrogênio e entre 23 % a 25 % para nitrogênio. A porcentagem alta de carbono e nitrogênio é referente a ZIF-8 é formada por uma parte orgânica (2-metilimidazol) ligada a íons metálicos.

Tabela 10: Análise elementar (CHN) da ZIF-8.

Amostra	% C	% H	% N
ZIF-8-sin	42,53	4,88	24,59
ZIF-8-com	41,72	4,51	24,47
ZIF-8 Teórico	42,22	4,43	24,62
ZIF-8 (BISWAL <i>et al.</i> , 2013)	41,05	4,49	22,92
ZIF-8 (SILVA <i>et al.</i> , 2012)	42,30	4,70	25,20

3.3 Conclusão parcial

Neste estudo foi sintetizada a ZIF-8 e juntamente com a ZIF-8 comercial, foram caracterizadas. Pode-se observar com as análises de difração de raio X, FTIR e análise elementar CHN que a síntese foi bem sucedida com os resultados similares à comercial e de acordo com a literatura. Além disso, na análise por isoterma de adsorção/dessorção de N₂ ficou comprovada a elevada área superficial de ambas, com a ZIF-8 sintetizada apresentando uma diminuição na área em comparação com a comercial, este fato foi explicado pela análise termogravimétrica com a presença de perda de massa na faixa compatível com a parte orgânica não reagida na amostra.

Capítulo 4

4. MODIFICAÇÕES DA ESTRUTURA METALORGÂNICA COM HIDRÓXIDO DE AMÔNIO E COM O POLÍMERO POLIETILENIMINA

Neste capítulo são apresentadas as metodologias das modificações da ZIF-8 comercial e sintetizada com o hidróxido de amônio e da ZIF-8 comercial com o polímero Polietilenimina (PEI). A modificação da rede metalorgânica foi realizada com o intuito de obter grupos mais reativos (NH_2) ligados as moléculas da ZIF-8 para posterior modificação com carbamato de amilose e então a obtenção da fase estacionária quiral. Essa modificação com grupos NH_2 também é realizada na sílica através do ligante APTES, ou ligantes que possuem grupos hidroxilas que servem de suporte para o carbamato de amilose, gerando assim a fase estacionária quiral (comercialmente chiralpak), a qual já é amplamente utilizada pelas indústrias farmacêuticas (CHEN *et al.*, 2007). Todos os materiais foram caracterizados da mesma forma dos materiais apresentados no Capítulo 3. Em seguida, é apresentado e discutido os resultados seguidos de uma breve conclusão.

4.1 Metodologia

4.1.1 Modificação da rede metalorgânica ZIF-8 com hidróxido de amônio

As estruturas da rede metalorgânica ZIF-8-sin e ZIF-8-com foram modificadas com hidróxido de amônio a fim de obter grupos NH_2 , para posterior modificação com carbamato de amilose (Capítulo 5). Essa modificação foi adaptada de NORDIN *et al.*, 2015. A Figura 14 mostra a representação deste grupo na forma $-\text{NH}_2$ na superfície das ZIFs, conforme esquema encontrado na literatura (REF). Primeiramente 1 g da ZIF-8 foi uniformemente disperso em uma solução de 25 ml de hidróxido de amônio (25% MERCK) e adicionou-se 10 ml de água deionizada à solução. A suspensão então foi sonicada durante 60 min, em temperatura ambiente, para quebrar os granulados de partículas antes de ser agitada vigorosamente por 24 h em temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C. As amostras foram recolhidas por centrifugação, 3000 rpm por 10 min e lavadas com água deionizada por três vezes. Em seguida, o material foi seco em estufa a vácuo a temperatura de 60 °C durante 24 h e armazenado em dessecador para

posteriores caracterizações. Essas amostras foram denominadas de ZIF-8-sin-NH₂ e ZIF-8-com-NH₂.

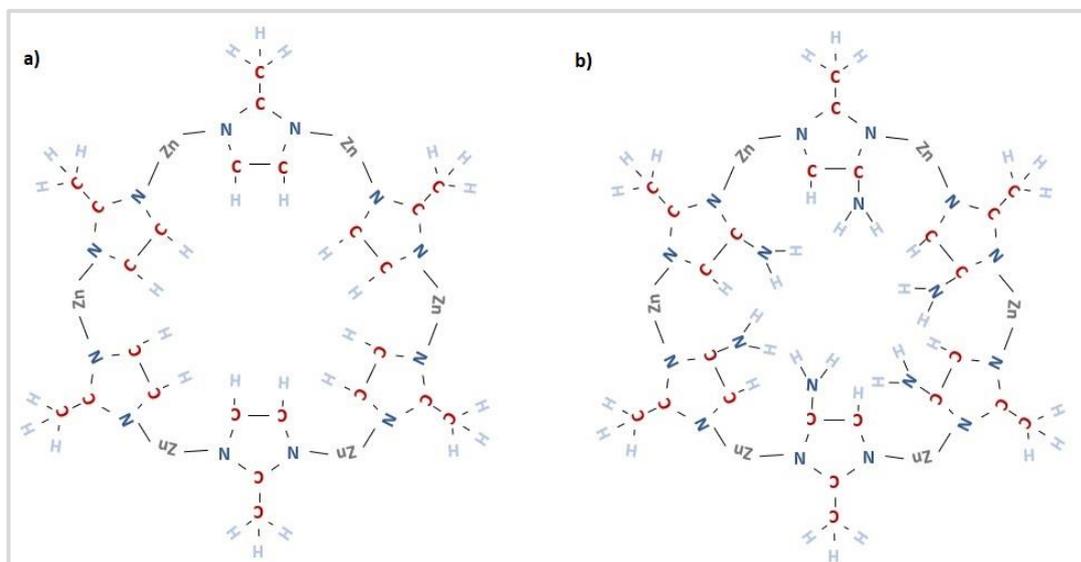


Figura 14: Representação da a) estrutura cristalina da ZIF-8 e b) uma estrutura cristalina idealizada de ZIF-8 modificada com amina (Adaptada de NORDIN *et al.*, 2015).

4.1.2 Modificação da rede metalorgânica ZIF-8 com PEI (Polietilenimina)

Com o objetivo de verificar como a estrutura da ZIF-8 se comportaria após a modificação da superfície por uma molécula com expressivo número de sítios NH₂, foi realizada a modificação com PEI (Polietilenimina), cuja massa molecular é de 600 g/mol e sua estrutura está representada na Figura 15.

Para a modificação da ZIF-8-com com o PEI foi realizado um método de impregnação úmida adaptada de XIAN *et al.*, 2015. Primeiramente 25% de PEI (Polyethylenimine branched, adquirido da Sigma Aldrich) foi adicionado a 4 ml de metanol e submetido a ultrassom por 5 min para melhorar a dissolução. Posteriormente adicionou-se a essa solução a 0,4 g de ZIF-8-com. A mistura então foi agitada por 5 min sob agitação magnética. A solução final foi seca durante a noite na capela em temperatura ambiente e por mais 12 h em estufa à 100 °C. A amostra foi denominada de ZIF-8-com-PEI.

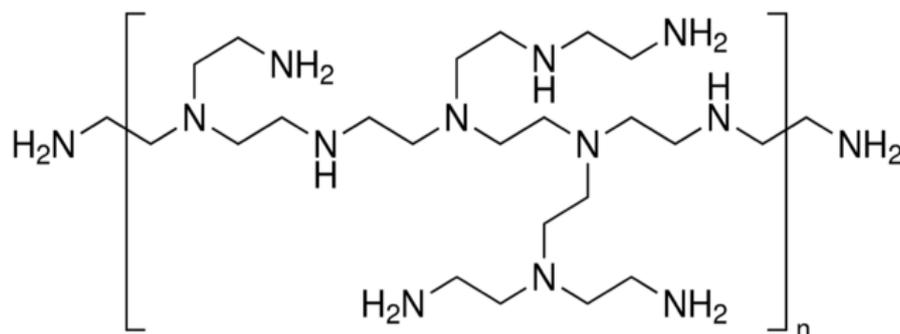


Figura 15: Representação da estrutura ramificada do PEI (Polietilenimina), (Adaptado de HUANG *et al.*, 2018).

4.1.3 Pré-tratamento do adsorvente

Antes das caracterizações dos materiais modificados foi realizado um tratamento térmico para a ativação das amostras, a fim de remover possível umidade além de substâncias não reagidas que estivessem impregnadas nos poros dos materiais. Esse procedimento foi realizado como uma atividade padrão antes de todos os experimentos. Nesse tratamento as amostras de ZIF-8-com-NH₂, ZIF-8-sin-NH₂ e ZIF-8-com-PEI foram mantidas em estufa a 100 °C por 24 h para posteriores caracterizações (ALAERTS *et al.*, 2008).

4.1.4 Caracterizações

As caracterizações desse capítulo foram realizadas seguindo a metodologia apresentada no Capítulo 3, item 3.1.4.

4.2 Resultados

4.2.1 Caracterização da rede metalorgânica ZIF-8 modificada com hidróxido de amônio

Apesar da já comprovada alta estabilidade da ZIF-8 à umidade, moagem, elevadas temperaturas e altas pressões, as caracterizações realizadas com a ZIF-8-com-NH₂ e ZIF-8-sin-NH₂ neste trabalho, Figura 16-19, evidenciaram a baixa estabilidade frente a hidróxido de amônio tanto na estrutura sintetizada como na comercial. Este fato também foi observado por CLIFFE *et al.*, (2012), MOTTILLO *et al.* (2013) e MOTTILLO *et al.* (2014) com a baixa estabilidade da ZIF-8 diante de sulfato de amônio provocando o colapso da estrutura e a reestruturação formando o que denominaram de dia-Zn(Melm)₂.

Análise de adsorção/dessorção de N₂ e Difração de raio x

Através das caracterizações realizadas neste trabalho foi possível observar que da mesma forma que ocorreu o colapso da estrutura da ZIF-8 na presença do sulfato de amônio MOTTILLO *et al.* (2014), a ZIF-8 também colapsou na presença do hidróxido de amônio como pode ser observado nas análises por isotermas de adsorção/dessorção de N₂, onde a área passou de 1189 m² g⁻¹ e 772 m² g⁻¹ para menos de 20 m² g⁻¹, Figura 16.

No DRX presente na Figura 17 comprova o colapso da estrutura onde fica evidenciado a supressão da fase da ZIF-8 e o surgimento de uma nova fase compatível com a encontrada nos trabalhos citados anteriormente, formação de Zn(Melm)₂ com uma topologia diamondoide (dia), o que TA *et al.* (2018) declarou como uma estrutura densa de zinco e pouquíssima fase da rede metalorgânica.

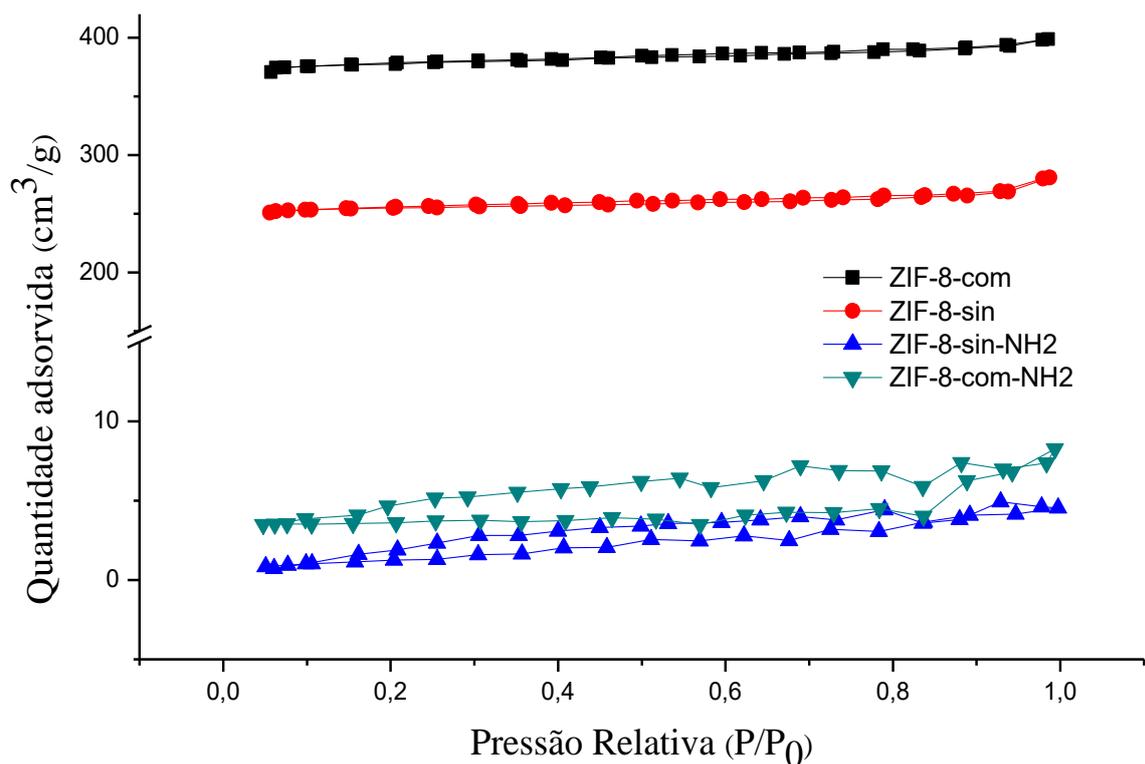


Figura 16: Isotermas de adsorção/dessorção de N₂ a 77 K da ZIF-8-sin, ZIF-8-com e das ZIF-8-sin-NH₂ e ZIF-8-com-NH₂.

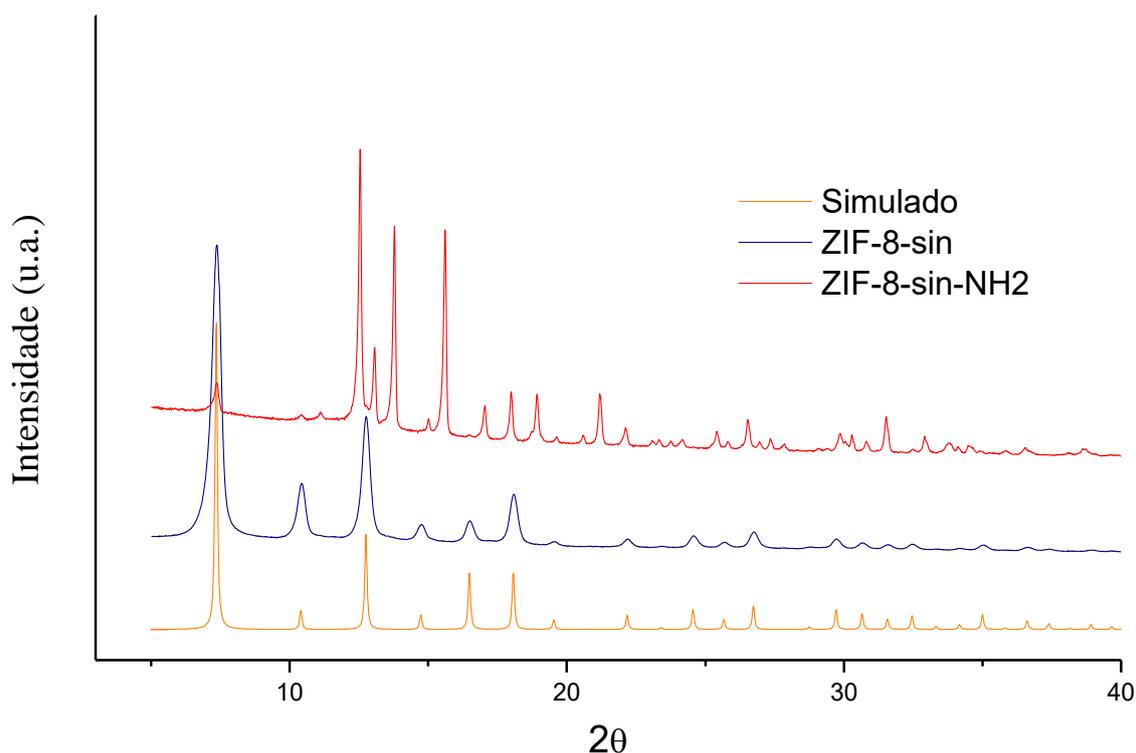


Figura 17: DRX do simulado para a rede metalorgânica ZIF-8 e das estruturas ZIF-8-sin e ZIF-8-sin-NH₂.

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR e Análise elementar CHN

Na análise de FTIR (Figura 18) esperava-se um aumento na banda entre 3000 cm⁻¹ e 3500 cm⁻¹ característico de ligações N-H representativas de grupos NH₂ que não ocorreu (WU *et al.*, 2017 e CHANG *et al.*, 2018). Esse fato também pode ser observado na comparação da análise elementar onde não ocorreu aumento na porcentagem de nitrogênio entre a ZIF-sim e ZIF-8-sin-NH₂, Tabela 11.

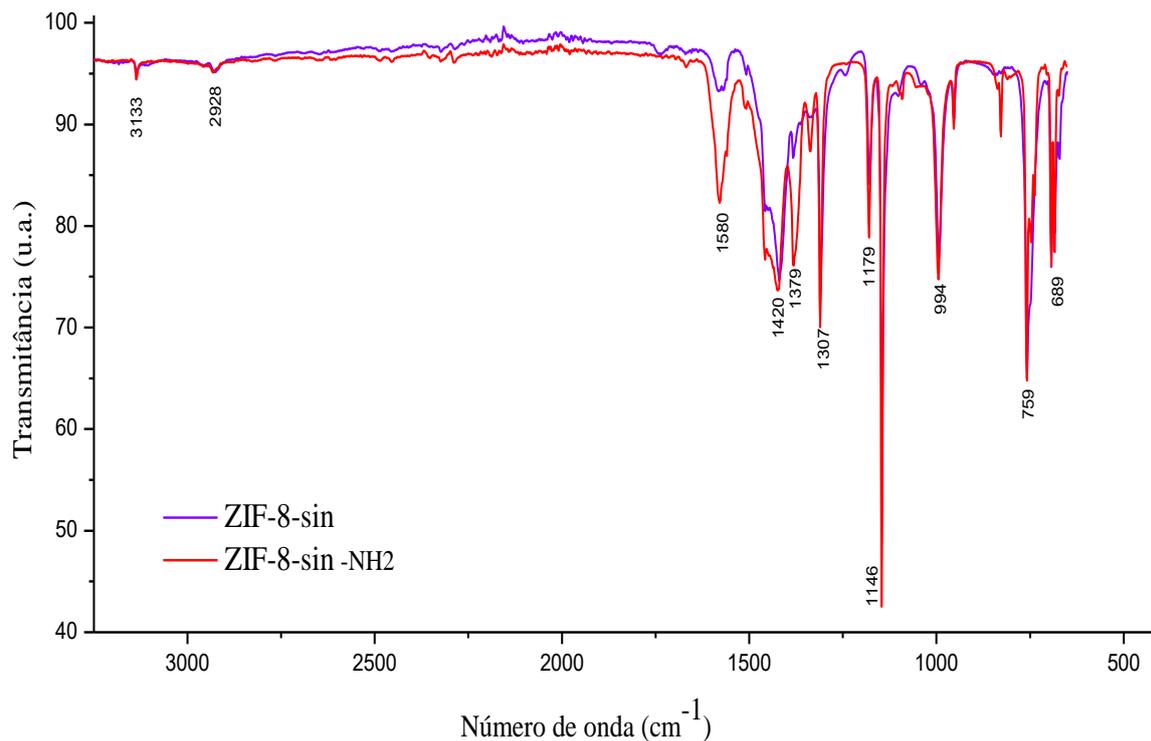


Figura 18: Espectro de infravermelho da rede metalorgânica ZIF-8-sin e ZIF-8-sin-NH₂.

Tabela 11: Análise elementar (CHN) e propriedades texturais das amostras ZIF-8-sin e ZIF-8-sin-NH₂.

AMOSTRAS	ANÁLISE ELEMENTAR			PROPRIEDADES TEXTURAIS	
	% C	% H	% N	ABET (m ² /g)	V _{MP} (cm ³ /g)
ZIF-8-sin	42,53	4,88	24,59	772	0,38
ZIF-8-sin-NH ₂	42,44	4,60	24,48	12	0,004

Análise termogravimétrica

Com a análise termogravimétrica, Figura 19, esperava-se uma perda de massa próximo a 200 °C caracterizado pela remoção dos grupos aminas, essa perda de massa não foi observada comprovando os resultados encontrados nas caracterizações anteriores. As amostras modificadas tiveram uma menor diminuição de massa entre as temperaturas de 0 °C à 200 °C, podendo ter

ocorrido no processo de secagem pós modificação a liberação de resíduos de solventes e materiais não reagidos (WANG *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2017 e TA *et al.*, 2018).

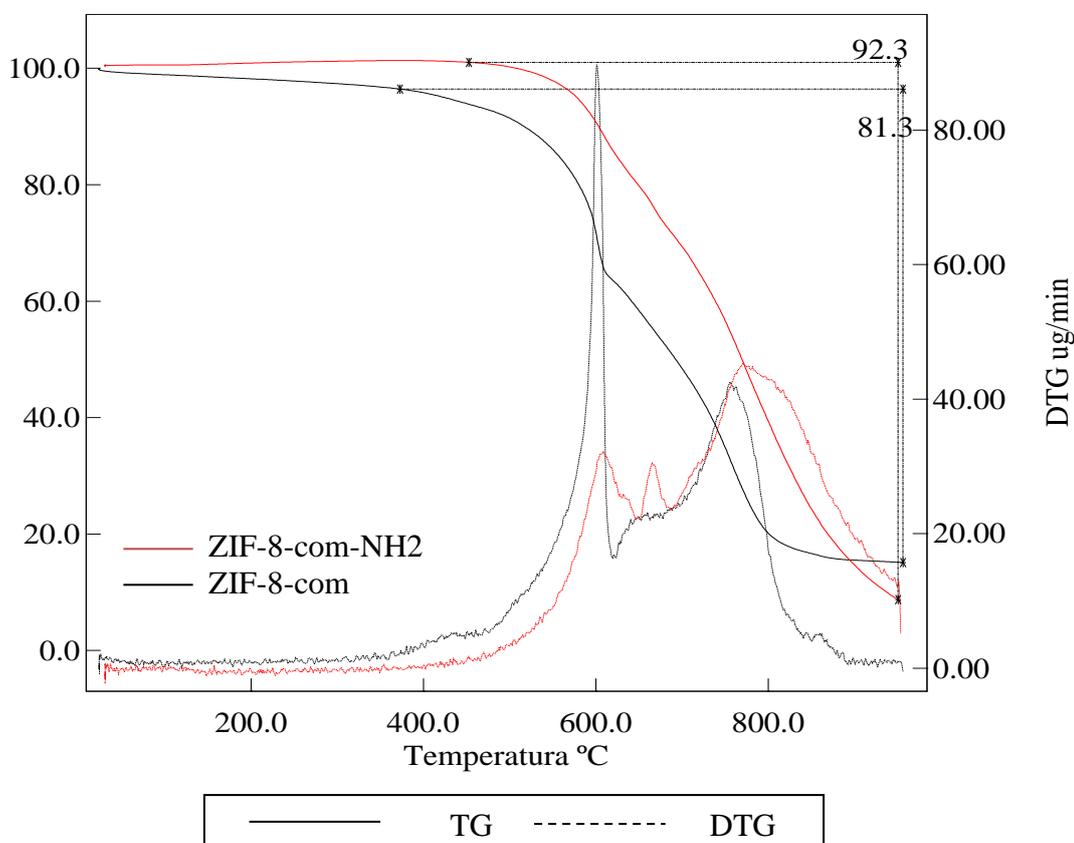


Figura 19: Curva TG da ZIF-8-com (preto) e ZIF-8-com-NH₂ (vermelho) obtida na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em atmosfera dinâmica de N₂ (150 ml min⁻¹).

4.2.2 Caracterização da rede metalorgânica ZIF-8 modificada com PEI

Frente a detecção da desestruturação da ZIF-8 na presença de sais de amônio e tendo em vista as modificações já relatadas na literatura com sucesso utilizando polímeros ZHANG *et al.* (2016) e WU *et al.* (2017) e aminossilano como ligantes (CHAKRABORTY *et al.*, 2017), a ZIF-8 comercial foi então modificada com o polímero PEI.

Isoterma de Adsorção/Dessorção de N₂

As características texturais foram analisadas por isotermas de adsorção/dessorção de N₂, Figura 20. Pode-se observar um comportamento similar das isotermas que absorveram alta quantidade de nitrogênio em pressão relativa baixa. Na amostra de ZIF-8 modificada com PEI

ocorreu uma diminuição da área superficial, passando de 1189 g cm^{-2} na amostra sem modificação (ZIF-8-com) para 992 g cm^{-2} na amostra com 30 % de PEI (ZIF-8-com-PEI). A diminuição da área superficial era esperada por conta da impregnação do PEI na ZIF-8, essa diminuição de área superficial também foi encontrada por XIAN *et al.* (2015) em que a área da ZIF-8 passou de $1150 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ para $425 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ quando modificada com o PEI, a perda de área maior observada por XIAN *et al.*, 2015 em relação ao nosso trabalho pode ser causada pela maior ramificação da cadeia do polímero PEI utilizado por eles. Os polímeros PEI disponíveis comercialmente diferenciam-se de acordo com a ramificação de sua cadeia, diferenciando assim a massa molecular do material (LIN *et al.*, 2013).

O volume de poros para a ZIF-8-com-PEI foi de $0,53 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ e a amostra apresentou isoterma tipo I, que por THOMMES *et al.* (2015) é característica de materiais microporosos, que possuem superfícies relativamente pequenas como zeólitas, Figura 20. (XIAN *et al.*, 2015 e HUANG *et al.*, 2018).

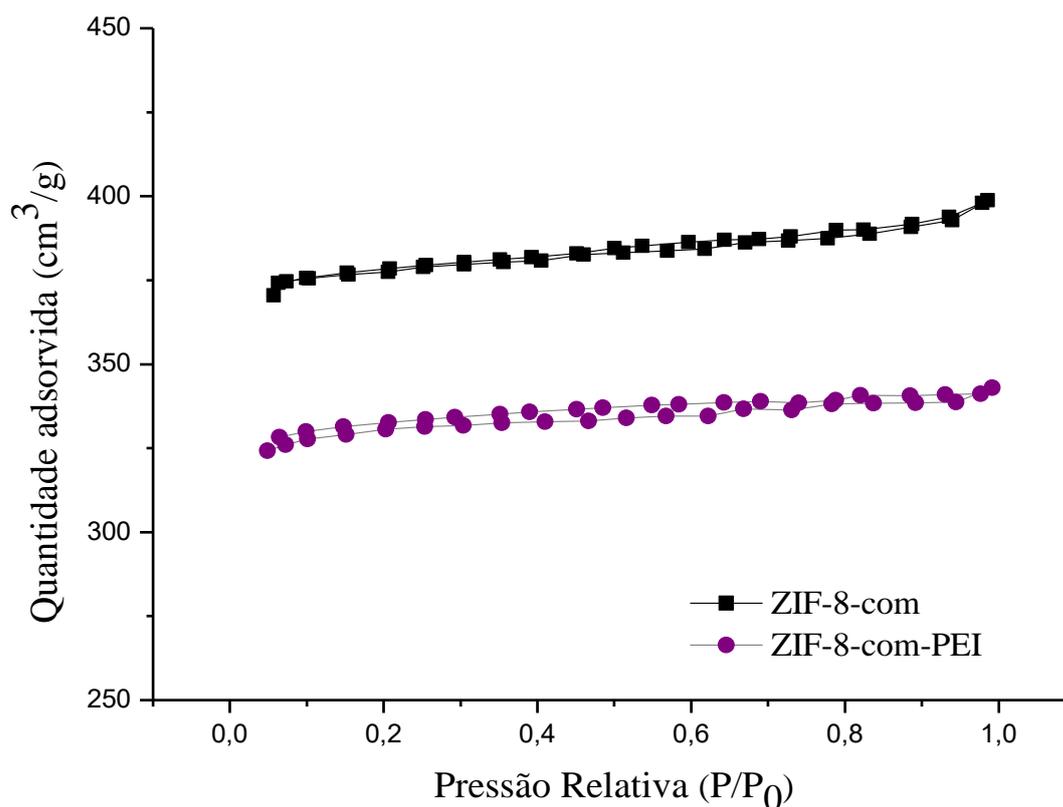


Figura 20: Isotermas de adsorção/dessorção de N₂ das amostras ZIF-8-com e ZIF-8-com-PEI.

Difração de raio X

A cristalinidade da ZIF-8-com e da ZIF-8-com-PEI foram identificadas por DRX e comparadas com o padrão simulado retirado da base de dados do The Cambridge Crystallographic Data Centre, utilizando a inscrição CCDC 602542, como pode-se visualizar na Figura 21. Pode-se observar formato de pico de difração similares sem fases anormais e/ou amorfas.

Assim como no capítulo 3, item 3.2.3, os picos apresentaram-se intensos implicando em uma alta cristalinidade tanto da ZIF-8-com como da amostra modificada com o PEI, ZIF-8-com-PEI. A presença dos picos de Bragg característicos da ZIF-8 estão de acordo com a literatura nos quais os planos cristalinos $7,30^\circ$, $10,35^\circ$, $12,70^\circ$, $14,80^\circ$, $16,40^\circ$ e 18° estão relacionados com a rede cristalina dos planos (110), (200), (211), (220), (310) e (222), respectivamente (YAN *et al.*, 2017 e LIN *et al.*, 2017).

Fica evidenciado que a estrutura da rede metalorgânica fica bem preservada após o ancoramento do PEI o que sugere uma boa resistência da ZIF-8 na presença de polímeros. Além disso pode-se observar que os picos característicos da ZIF-8 diminuíram com o implemento do PEI, o que XIAN *et al.* (2015) e POKHREL *et al.* (2018) consideraram que pode ser atribuído a uma forte ligação do PEI ao ZIF-8, especificamente aos sítios do Zinco (LARRAZA *et al.*, 2012).

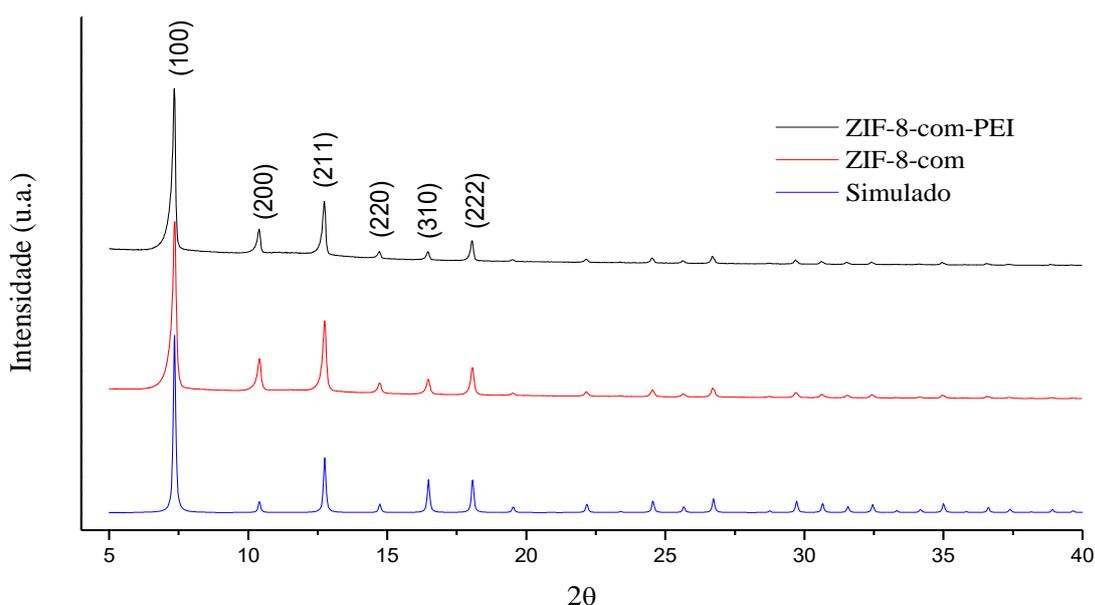


Figura 21: Padrão de difração do simulado da rede metalorgânica ZIF-8, da estrutura ZIF-8-com e ZIF-8-com-PEI.

Análise Termogravimétrica

Na Figura 22, estão representadas as curvas de TG-DTG do PEI, da ZIF-8-com e da ZIF-8-com-PEI. Na curva de TG-DTG do polímero PEI é possível identificar um único estágio de decomposição entre 250 °C e 450 °C, proveniente das quebras das ligações e, assim ocorrendo a decomposição total da parte orgânica que compõe o material (LARRAZA *et al.*, 2012; LIN *et al.*, 2013 e HUANG *et al.*, 2018).

A análise detalhada da curva da ZIF-8-com foi relatada no Capítulo 3, item 3.2.2. Nesta é possível identificar uma estabilidade térmica próxima a 400 °C. A variação de massa acima de 350 °C está atribuída ao colapso dos grupos orgânicos e a perda próxima a 600 °C está relacionado com a formação do óxido de zinco (ZnO) (WU *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2018).

De acordo com a curvas de TG-DTG da ZIF-8-com-PEI pode-se observar perda de massa de 2,5 % até 150 °C que está relacionado com a umidade presente na amostra, com o caráter hidrofílico que a PEI gera na ZIF-8. A perda de massa entre 200 °C e 400 °C, 21 %, pode ser associado a decomposição do polímero PEI não reagido na reação. O maior estágio de decomposição ocorre em duas etapas entre 500 °C e 650 °C, cerca de 53% . A primeira etapa correspondente ao PEI ligado a estrutura da ZIF-8, visto que uma vez ligado a estrutura demanda maior energia para quebra das ligações e sua degradação, ocorrendo assim em temperaturas mais altas que a faixa de decomposição do precursor puro, que na curva de TG do PEI ocorre entre 250 °C e 450 °C. O segundo estágio é relativo decomposição da parte orgânica da ZIF-8 e por fim decomposição da rede metalorgânica para formar o óxido de zinco (ZnO), (XIAN *et al.*; 2015; GAO *et al.*, 2018 e POKHRE *et al.*, 2018).

Estes resultados é um indicativo do ancoramento do polímero visto que se não tivesse ocorrido a ligação com o PEI, este estaria apenas misturado na amostra e teria se degradado em temperaturas menores, coincidindo com a análise térmica do precursor puro. Para melhor comprovação do ancoramento foram realizadas as análises por FTIR e análise elementar CHN.

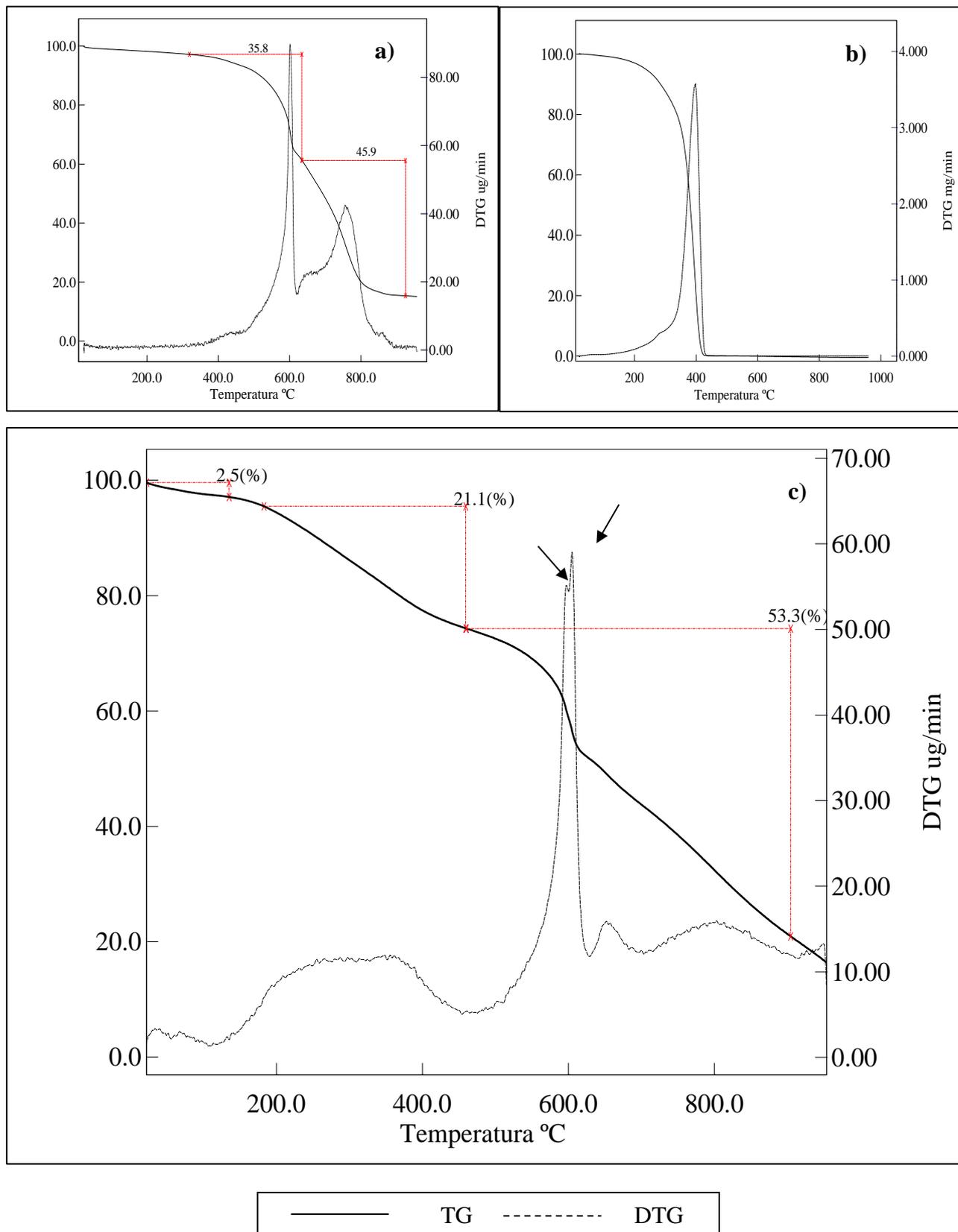


Figura 22: Curva TG a) ZIF-8-com, b) polímero PEI e c) ZIF-8-com-PEI obtida na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera dinâmica de N_2 (150 ml min^{-1}).

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR

Para comprovação do ancoramento do polímero PEI à estrutura da rede metalorgânica, foi realizado a espectroscopia de infravermelho da ZIF-8-com e da ZIF-8-com-PEI que está representado na Figura 23. O surgimento de uma banda na região entre 3700-2700 cm^{-1} , vibrações O-H, são picos característicos que ficam intensos devido a superfície hidrofílica do PEI. Pode-se perceber a presença de bandas de absorção intensas com picos característicos do PEI na região próxima a 2928 cm^{-1} e 1661 cm^{-1} , relativos as vibrações de alongamento –NH- e vibração de flexão de NH_2 , respectivamente. Foi possível observar também a continuidade das vibrações das ligações provenientes da estrutura metalorgânica, sem surgimento de novas ligações. Os resultados da caracterização com FTIR confirmaram o ancoramento do PEI na superfície da ZIF-8 (LIN *et al.*, 2013; XIAN *et al.*, 2015; ABDELHAMEED *et al.*, 2018 e HUANG *et al.*, 2018).

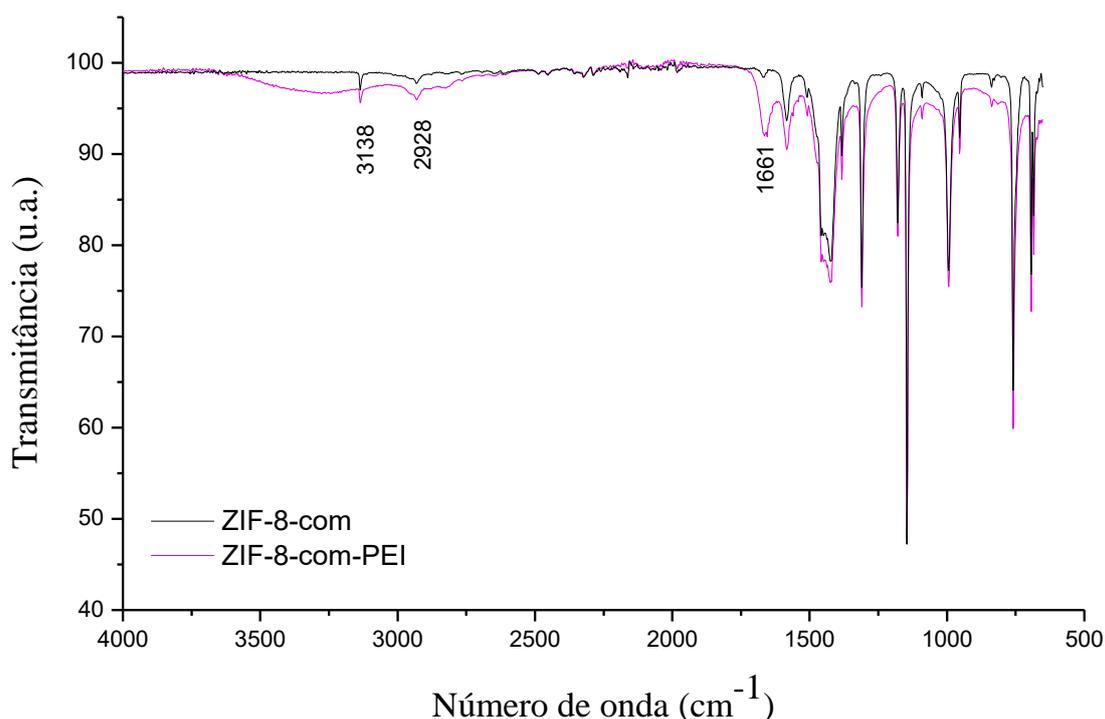


Figura 23: Espectro de infravermelho da rede metalorgânica ZIF-8-com e ZIF-8-com-PEI.

Análise Elementar CHN

Os valores experimentais proveniente da análise elementar da ZIF-8-com e da ZIF-8-com-PEI estão expostos na Tabela 12. As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio para a ZIF-8-com foram de 41,72 %, 4,51 % e de nitrogênio 24,47 %, respectivamente. Para o composto ZIF-8-com-PEI, foi possível observar um aumento nos percentuais de carbono, passando para 43,96 %, como também os percentuais de hidrogênio e nitrogênio, 5,70 % e 24,94 % respectivamente. Esses aumentos eram esperados visto a implementação do polímero PEI constituído por cadeias ramificadas de carbono ligadas a agrupamentos NH₂ (POKHREL *et al.*, 2018). No trabalho de ABDELHAMEED *et al.*, 2018 a adição de 10% do polímero PEI a estrutura de algodão bruto eleva a porcentagem de nitrogênio de 1,09 % para 1,65 %, no estudo de ZANG *et al.*, 2016 a adição do PEI a celulose bruta resultou no aumento da porcentagem de nitrogênio de 0,09 % para 0,43 %.

O alto percentual de carbono era esperado e está em conformidade visto que, a ZIF-8 é formada por íons metálicos ligados a estrutura orgânica (2-metilimidazol). O percentual de nitrogênio alto já era previsto, uma vez que cada molécula do 2-metilimidazol estão presentes dois átomos de nitrogênio (BISWAL *et al.*, 2013).

Tabela 12: Análise elementar (CHN) da ZIF-8 sintetizada e ZIF-8-com-PEI.

AMOSTRAS	ANÁLISE ELEMENTAR		
	% C	% H	% N
ZIF-8-com	41,72	4,51	24,47
ZIF-8-com-PEI	43,96	5,70	24,94

4.2 Conclusão parcial

Neste capítulo foi realizado a modificação da ZIF-8 sintetizada e comercial com o hidróxido de amônio e da ZIF-8 comercial com o polímero PEI, todas as amostras caracterizadas. Pôde-se observar na modificação com o hidróxido de amônio a baixa estabilidade da ZIF-8 na presença de sais de amônio com a supressão da fase da ZIF-8 e o aparecimento de uma nova fase

densa com zinco, observado no DRX. O colapso da estrutura e a reestruturação também levou à diminuição drástica da área superficial e não foi observado o ancoramento do grupo NH_2 . As caracterizações apresentadas com relação a modificação com o polímero PEI foram bastante positivas, comprovando o ancoramento do PEI a estrutura da ZIF-8.

Capítulo 5

5. SÍNTESE DO CARBAMATO DE AMILOSE, OBTENÇÃO DA FASE ESTACIONÁRIA QUIRAL E DETECÇÃO DAS BASES DE TROGER POR CLAE

Neste capítulo estão descritas as metodologias da síntese do composto opticamente ativo, carbamato de amilose, além da obtenção da fase estacionária quiral, oriunda da funcionalização da ZIF-8-com-PEI com o carbamato. Posteriormente, está descrita a metodologia do empacotamento da coluna cromatográfica e a aplicação em CLAE para identificação dos enantiômeros (base de Troger). Todos os materiais foram caracterizados por análise de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) realizada no Laboratório de Pesquisa em Alimentos (LPA/ITP/UNIT), análise de isoterma de adsorção e dessorção de N₂ realizada no laboratório de Catalise e Materiais (LCEM/ITP/UNIT), análise termogravimétrica (TGA) realizadas no Laboratório de Síntese de Materiais e Cromatografia (LSINCROM/ITP/UNIT), análise elementar CHN realizada no laboratório localizado no Grupo de Pesquisa em Petróleo e Energia da Biomassa (PEB/UFS) e análise de DRX realizada no Laboratório de Preparação de Materiais e Magnetismo (GPMAT/UFS). Por fim, é apresentado e discutido os resultados, seguido de uma breve conclusão.

5.1 Metodologia

5.1.1 Síntese do carbamato de amilose (*tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose*)

A síntese do tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose foi adaptada de YAMAMOTO, 2012 e FERRAILOLO, 2009. Foram adicionados 50 mL de piridina anidra (SIGMA ALDRICH: pyridine anhydrous, 99,8%) e 1 g do polissacarídeo amilose (SIGMA ALDRICH: amylose from potato) em balão de 3 bocas. A amilose foi previamente seca em estufa com circulação de ar por 24 h a temperatura de 60 °C. Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C sob agitação por 24 h em um sistema com refluxo em ambiente inerte. Posteriormente, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se 3 mL do isocianato 3,5-dimetilfenil, (SIGMA ALDRICH: 3,5-Dimethylphenyl) pelo septo contido no balão. Novamente a mistura reacional foi aquecida e agitada por mais 72 h a temperatura de 100 °C. Resfriou-se a reação à temperatura ambiente e,

após o resfriamento foi adicionado, ao precipitado, 300 mL de metanol (SIGMA ALDRICH: anidro, 99,8%) e agitou-se durante 1 h, então, o produto precipitado foi filtrado à vácuo. Esse produto foi lavado com metanol, repetidas vezes até a eliminação da piridina, verificando a mudança de cor. O carbamato, tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose (Tris-CA), foi seco em estufa (60 °C) durante 24 h e armazenado em dessecador para posteriores caracterizações.

5.1.2 Preparo da ZIF-8-com-PEI funcionalizadas com carbamato de amilose

Para a modificação da amostra ZIF-8-com-PEI com carbamato de amilose (tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose) foi adaptado do trabalho de FERRAILOLO *et al.*, 2009 e LOURENÇO *et al.*, 2010. Inicialmente, 2,7 g da ZIF-8-com-PEI foi adicionada em um balão volumétrico contendo 40 ml de tetrahidrofurano (THF) (SIGMA ALDRICH, 99%) e a suspensão foi então refluxada por 30 min a 80 °C. Em seguida, resfriou-se a mistura até temperatura ambiente. Em um outro balão foi adicionado 0,675 g de tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose em 20 ml de uma mistura contendo THF:N,N-dimetilacetamida em uma razão de (5:1 v/v) até total solubilização do carbamato de amilose. Posteriormente, a suspensão do CA foi adicionada no balão volumétrico contendo a rede metalorgânica. Os solventes foram evaporados lentamente em rotaevaporador com banho de gelo e então o precipitado foi seco em estufa a vácuo com temperatura de 60 °C por 24 h. O produto seco foi peneirado cuidadosamente a fim de uniformizar o tamanho das partículas. O material final foi denominado de ZIF-8-com-PEI-CA.

5.1.3 Pré-tratamento do adsorvente

Antes das caracterizações foi realizado uma ativação do material, um tratamento térmico que visa remover dos poros possível umidade e/ou substâncias líquidas orgânicas indesejadas. O procedimento para os materiais seguiu mesmo padrão das amostras anteriores, seguindo recomendações de trabalhos antecedentes. Esse procedimento foi realizado como uma atividade padrão antes de todos os experimentos. Nesse tratamento as amostras de ZIF-8-com-PEI e ZIF-8-com-PEI-CA foram mantidas em estufa a 100 °C por 24 h para posteriores caracterizações. (ALAERTS *et al.*, 2008).

5.1.4 Caracterizações

Para o Tris-CA, foram realizadas análises térmicas (TG), FTIR e análise elementar (CHN). A metodologia dessas caracterizações está apresentada no Capítulo 3, item 3.1.4. Com um respaldo na análise térmica que foi utilizado o porta amostra de platina visto que a amostra estava reagindo com o porta amostra de cerâmica.

Para a ZIF-8-com-PEI-CA foram realizadas análises por difração de raio X, análises térmicas (TG), FTIR, análise de adsorção/dessorção de N₂ e análise elementar (CHN). Todas as caracterizações dessas amostras estão apresentadas na metodologia presente no Capítulo 3, item 3.1.4. Na análise térmica foi utilizado porta amostra de platina para evitar reação da amostra com o porta amostra de cerâmica e na análise de adsorção/dessorção de N₂ foi realizado um pré-tratamento em uma célula de vidro (Tipo: Sample Cell bulb 9mm P/N 74064) durante 6 h sob vácuo a temperatura de 120 °C.

5.1.5 Empacotamento da coluna

Após obter a fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA foi realizado o empacotamento da coluna. A fase estacionária quiral foi suspensa em 30 mL de metanol e então sonicada durante 5 min e empacotada em coluna de aço inoxidável (6 cm de comprimento x 4,6 mm de diâmetro interno) sob vácuo, utilizando metanol como líquido de deslocamento (Adaptado de QIN *et al.*, 2015).

A coluna embalada, representada na Figura 24, foi pré-ativada em estufa por 100°C e condicionada em metanol durante 2 h utilizando um fluxo de 0,5 mL.min⁻¹ no cromatográfico líquido Shimadzu® (LC-20AT), então pronta para testes com as bases de Troger (Adaptado de ERRLING *et al.*, 2018).



Figura 24: Coluna empacotada contendo a fase estacionária quiral ZIF-8-com-PEI-CA.

5.1.6 Aparato e procedimento experimental para separação em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

CLAE é uma técnica cromatográfica amplamente utilizada na ciência da separação. O núcleo da CLAE é o material de separação preenchido na coluna, fase estacionária.

Aparato experimental

Para esses estudos foi utilizado um sistema CLAE cujo esquema básico é apresentado na Figura 25.

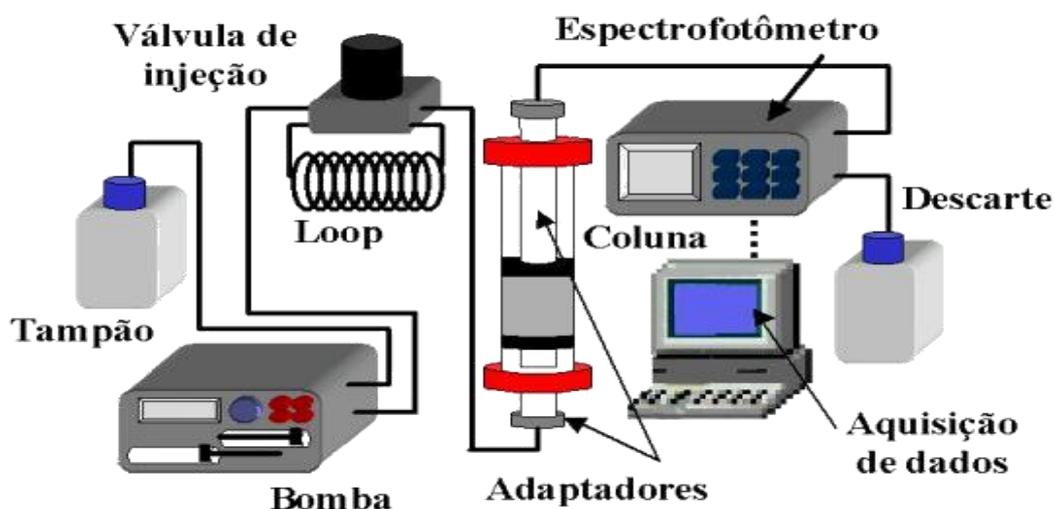


Figura 25: Esquemática do aparato de bancada (CLAE) utilizado.

As separações por CLAE foram realizadas em um sistema Cromatográfico líquido Shimadzu ® (LC-20AT) constituído por um detector de índice de refração (RID-20A), um detector UV/VIS (SPD-20A) e um forno de coluna (CTO-20A), utilizado para controlar a temperatura da coluna durante a separação por CLAE, Figura 26.

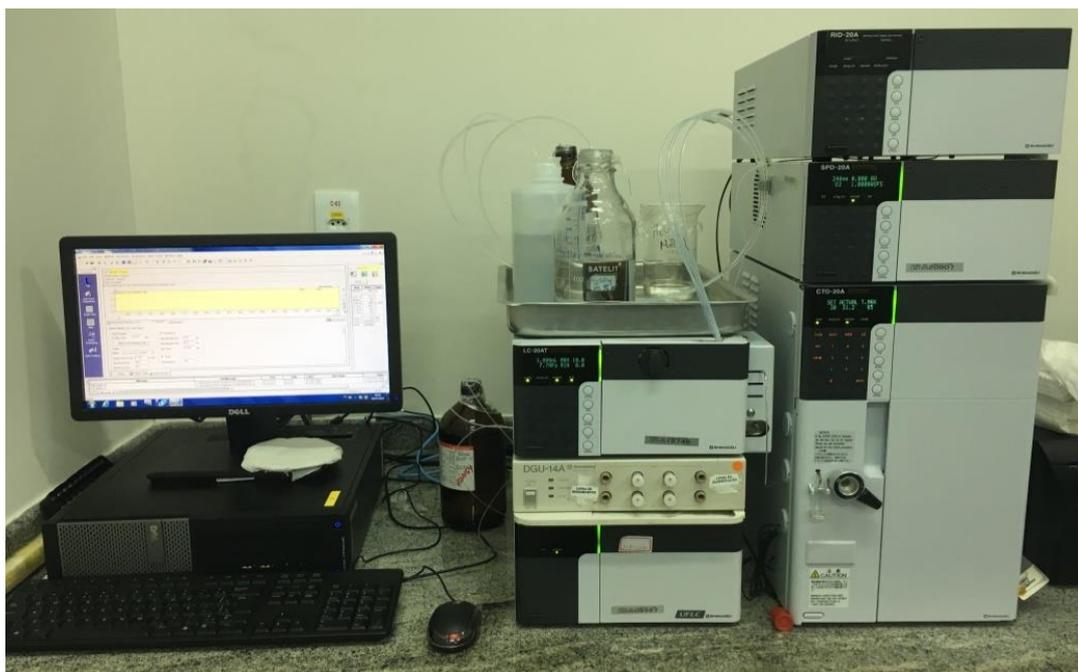


Figura 26: Unidade experimental utilizada para os testes de adsorção/separações quirais.

Procedimento experimental para a detecção de enantiômeros em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Antes das experiências cromatográficas, a coluna contendo a fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA foram equilibradas com metanol em fluxo de $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ até atingir uma linha base estável.

A fim de verificar a viabilidade e eficácia da fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA, na identificação de misturas racêmicas, foram utilizadas como padrão as bases de Troger. Estas foram adquiridas da empresa Sigma Aldrich, a base de Troger 98 %, 2,8-Dimethyl-6*H*,12*H*-5,11-methanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocine, e ambos os seus enantiômeros: enantiômero (5*S*, 11*S*) e enantiômero (5*R*, 11*R*), ilustrados na Figura 27.

As análises por CLAE foram realizadas à temperatura de $27 \text{ }^{\circ}\text{C}$ no modo isocrático de eluição, utilizando fase móvel de metanol puro e metanol com 2-propanol na razão de 10:1 v/v, as quais foram filtradas à vácuo e degaseificadas em banho ultrassônico. A taxa de fluxo foi de $1,0 \text{ mL min}^{-1}$ e um comprimento de onda de 308 nm. O volume da amostra injetada foi de $20 \text{ }\mu\text{L}$, a partir de uma solução contendo as bases de Troger, 50 ppm. De acordo com a metodologia indicada por (AHMED *et al.*, 2015).

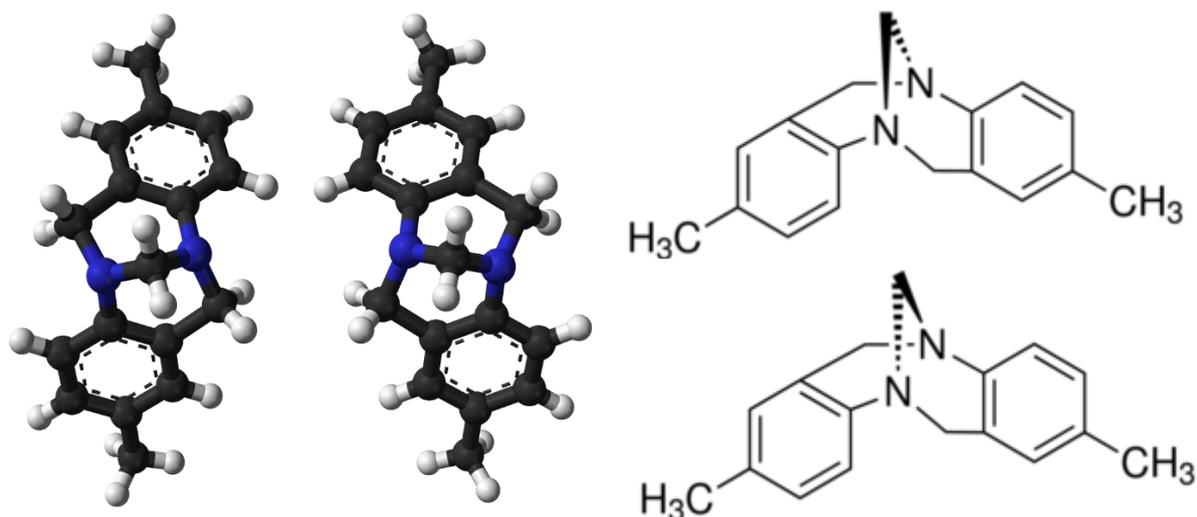


Figura 27: Representação ilustrativa das Bases de Troger. (Adaptado de RIGOL *et al.*, 2013 e da fornecedora Sigma Aldrich).

5.2 Resultados

5.2.1 Caracterização do carbamato de amilose (*tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose*)

Na reação da amilose com o isocianato 3,5-dimetilfenil para a formação do Tris-CA algumas novas ligações são formadas, como grupamentos carbonílicos e ligações N-H, e estas podem ser observadas por espectroscopia no infravermelho. Na Figura 28 pode-se observar um esquema das ligações presentes na formação do carbamato.

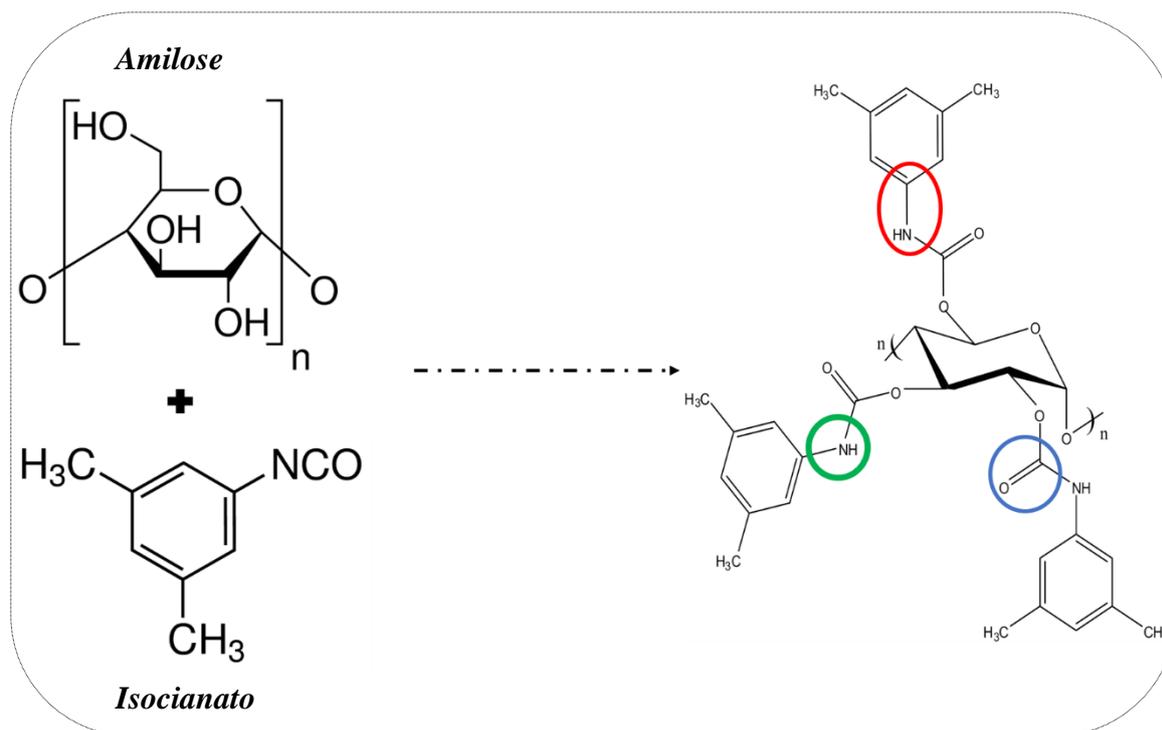


Figura 28: Ilustração da formação do Tris-3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose a partir dos precursores amilose e isocianato.

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR

No espectro de infravermelho da amilose, Figura 29, pode-se perceber uma banda intensa em 3292 cm^{-1} característica da presença de grupos hidroxila (CHEN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2018). Após a derivação da amilose para a síntese do polissacarídeo, Tris-CA, o espectro de infravermelho apresenta banda de absorção de forte intensidade em 1703 cm^{-1} , características da presença de grupamentos carbonílicos (C=O). É possível também observar a bandas na região de 1050 cm^{-1} a 1300 cm^{-1} que podem ser atribuídas as vibrações das ligações C-O-C do anel de polissacarídeos (SANTOS *et al.*, 2012). Além disso observa-se a deformação axial da ligação N-H na presença da banda 3292 cm^{-1} . As bandas próximas a 1612 cm^{-1} e 1554 cm^{-1} foram atribuídas, à carbonila do derivado de ureia e à deformação angular da ligação N-H, respectivamente (FERRAILOLO *et al.*, 2009; LOURENÇO *et al.*, 2010).

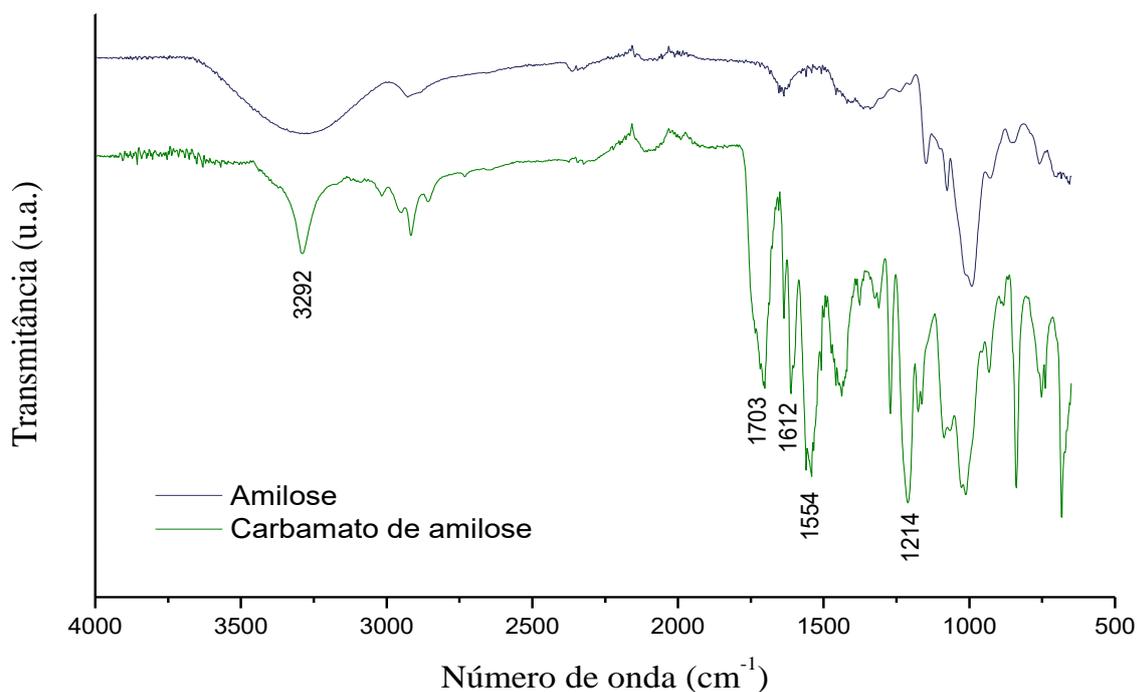


Figura 29: Espectro de infravermelho (FTIR) das amostras de amilose e tris (3,5)-dimetilfenilcarbamato de amilose.

Na Tabela 13 estão descritos os resultados experimentais observados no espectro de FTIR para o tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose encontrados neste trabalho e comparados com resultados encontrados por FERRAIOLO (2009) e LOURENÇO (2010). De acordo com os dados apresentados, pode-se perceber que os valores de número de onda encontrados neste trabalho estão bastante próximos aos valores relatados na literatura o que comprova o sucesso da síntese do tris 3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose.

Análise Elementar CHN

Ainda na Tabela 13, verifica-se os resultados obtidos pela análise elementar da porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio do Tris-CA. Na literatura as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio são 65 %, 6,2 % e 6,7 %, respectivamente e neste trabalho os valores encontrados foram 64,86 % C, 6,42 % H e 6,84 % N. Os resultados mostram que houve derivações quase completas dos grupos hidroxila presentes na amilose para a formação do carbamato de amilose e os percentuais similares aos encontrados na literatura confirmam a síntese do Tris-CA (FERRAIOLO *et al.*, 2009; LOURENÇO *et al.*, 2010 e FRANCO *et al.*, 1998).

Tabela 13: Principais adsorções do FTIR e análise elementar (CHN) do Tris-CA sintetizado.

	Número de onda (cm ⁻¹)				Análise Elementar (CHN)		
	O-H	C=O	N-H	C-O	% C	% H	% N
Este trabalho	3289	1701	1562	1214	64,86	6,42	6,84
FERRAILOLO <i>et al.</i> , 2009	3294	1720	1562	1220	64,54	6,09	7,62
LOURENÇO <i>et al.</i> , 2010	3282	1756	X	1230	65,20	5,98	6,44

Análise Termogravimétrica

As curvas de TG-DTG do Tris-CA sintetizado e dos seus precursores estão apresentadas na Figura 30. Na curva TG-DTG da amilose ilustrada na Figura 30-a, pode-se perceber uma perda de massa em torno de 100 °C relativa a umidade presente na amostra, cerca de 8,4 % e, um principal estágio de decomposição entre 200 °C e 400 °C, relativo a decomposição da estrutura orgânica que é composta a amilose, caracterizando assim uma estabilidade térmica da amilose cerca de 180 °C (CHEN *et al.*, 2016 e TAGHIZADEH *et al.*, 2018). Na curva TG-DTG do isocianato presente na Figura 30-b, pode-se perceber uma total decomposição do material até 190 °C, ocorrendo em um único estágio de decomposição com perda de massa de 99,8 % entre 90 °C e 190 °C (MATSUURA *et al.*, 2018).

Na curva TG-DTG do Tris-CA observado na Figura 30-c, constata-se uma perda de massa de 1,8 % que pode estar relacionada principalmente a desidratação da amilose e solventes residuais. Entre as temperaturas de 180 °C e 400 °C ocorre o principal estágio de decomposição térmica do Tris-CA, em dois principais estágios. O primeiro estágio está relacionado a decomposição do isocianato ligado a estrutura da amilose, seguido da quebra das ligações da amilose e assim ocorrendo o segundo estágio, decomposição da amilose reagida. Esses dados estão de acordo com a literatura que cita a decomposição do Tris-CA entre 200-360 °C (TENG *et al.*, 2017 e ZHANG *et al.*, 2018).

Na Figura 31, está exposto a comparação das curvas TG-DTG do carbamato de amilose e seus precursores. É possível observar na análise termogravimétrica que os precursores puros foram decompostos em temperaturas mais baixas que na análise do carbamato de amilose sintetizado. Este fato indica que se necessitou de mais energia para quebrar as ligações e

decompor o composto sintetizado, se não tivesse ocorrido esse aumento na temperatura de decomposição, provavelmente não ocorreria a formação do Tris-Ca e os precursores seriam decompostos em temperaturas similares a eles puros, ou seja, não se obtém apenas mistura física. (MANARA *et al.*, 2015).

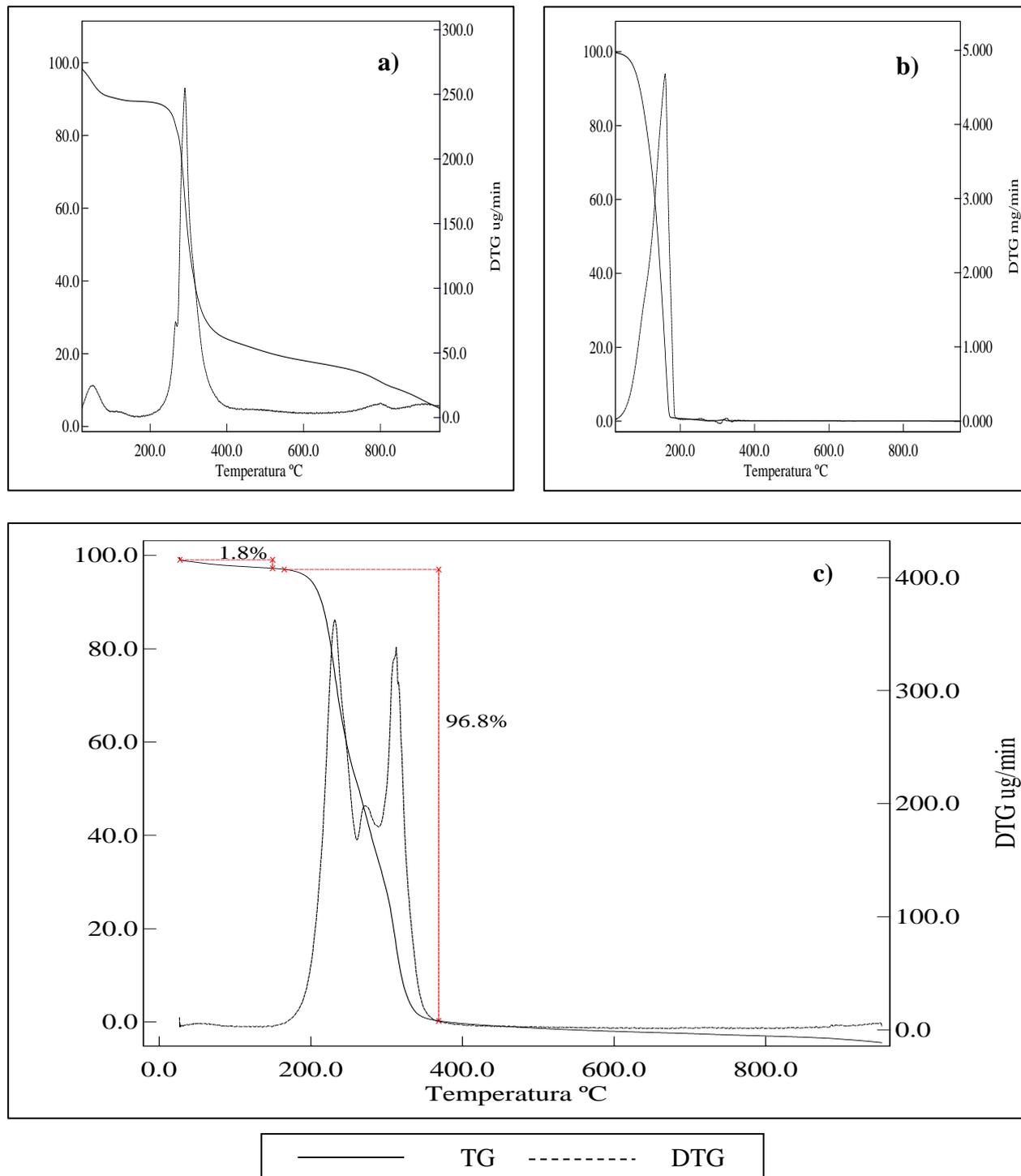


Figura 30: Curva TG **a)** amilose, **b)** isocianato e **c)** carbamato de amilose (CA), obtida na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera dinâmica de N_2 (150 ml min^{-1}).

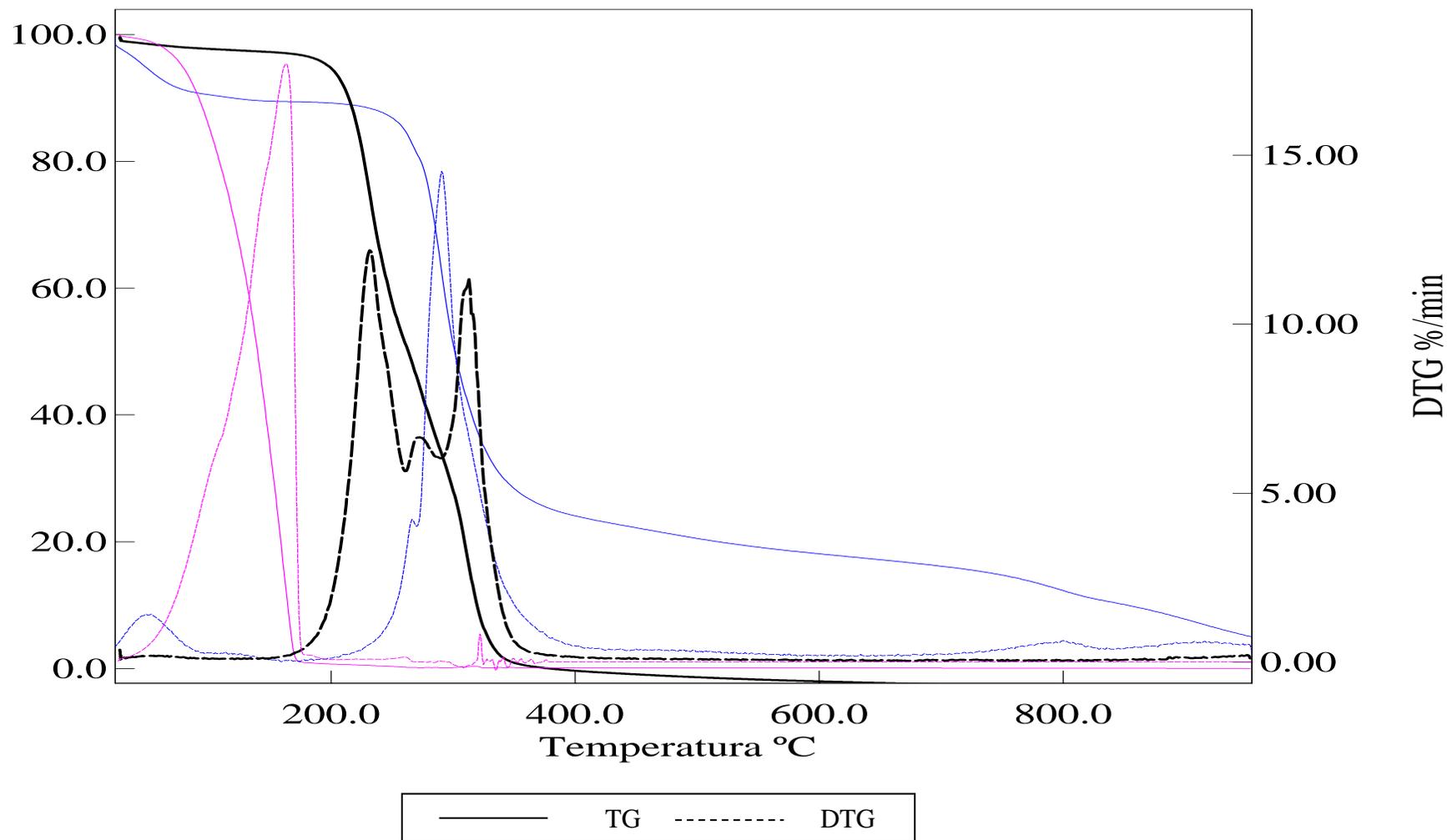


Figura 31: Curva TG do carbamato de amilose (Tris-CA) e seus precursores, obtida na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera dinâmica de N_2 (150 ml min^{-1}), (Rosa: Isocianato, Azul: Amilose, Preto: Carbamato de amilose).

5.2.2 Caracterizações da ZIF-8-com-PEI-CA

Isoterma de Adsorção/Dessorção de N₂

Foram realizadas análises por isotermas de adsorção/dessorção de N₂ na amostra da ZIF-8-com-PEI-CA para observar as características texturais. Pode-se perceber na Figura 32, que absorveu alta quantidade de nitrogênio em pressão relativa baixa, comportamento esse similar as isotermas da ZIF-8-com e ZIF-8-com-PEI. Na amostra da ZIF-8-com-PEI-CA pode-se observar uma diminuição da área superficial, passando de 992 g cm⁻² na amostra da ZIF-8-com-PEI para 630 g cm⁻². A diminuição da área superficial era esperada, pois foi realizado o ancoramento do Tris-CA na superfície da ZIF-8-com-PEI.

A amostra apresentou isoterma tipo I, característica de materiais microporosos, sem presença de histerese. O volume de poros para a ZIF-8-com-PEI-CA foi de 0,31 cm³ g⁻¹ calculada através do método DFT (THOMMES *et al.* 2015).

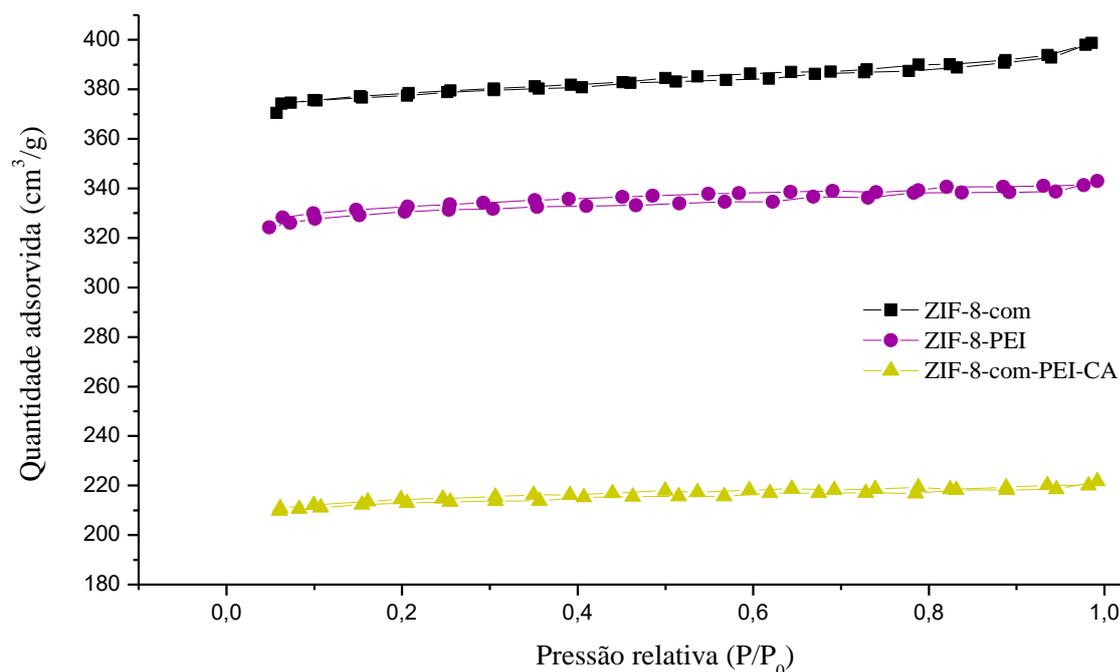


Figura 32: Isotermas de adsorção/dessorção de N₂ das amostras ZIF-8-com, ZIF-8-com-PEI e ZIF-8-com-PEI-CA.

Difração de raio X

A cristalinidade da fase estacionária quiral (ZIF-8-com-PEI-CA) foi identificada por DRX conforme Figura 33. Pode-se observar formato de pico de difração similares com a ZIF-8-com sem fases anormais, porém com os picos um pouco alargados o que era esperado e condiz com a aglomeração de um composto amorfo na superfície da ZIF-8 (ZHANG *et al.*, 2018).

É importante salientar que os padrões de difração encontrados no compósito ZIF-8-com-PEI-CA indicam que o ancoramento dos compostos orgânicos na estrutura metalorgânica ZIF-8 não destruíram sua estrutura cristalina. Em concordância com os padrões discutidos no capítulo 3, item 3.2.3, os picos apresentaram-se intensos comprovando a integridade da alta cristalinidade da ZIF-8 depois de modificada. Observa-se os picos de Bragg característicos da ZIF-8 de acordo com os planos cristalinos $7,30^\circ$, $10,35^\circ$, $12,70^\circ$, $14,80^\circ$, $16,40^\circ$ e 18° que estão relacionados com a rede cristalina dos planos (110), (200), (211), (220), (310) e (222), respectivamente (AMEUR, *et al.*, 2018; YAN *et al.*, 2017 e LIN *et al.*, 2017).

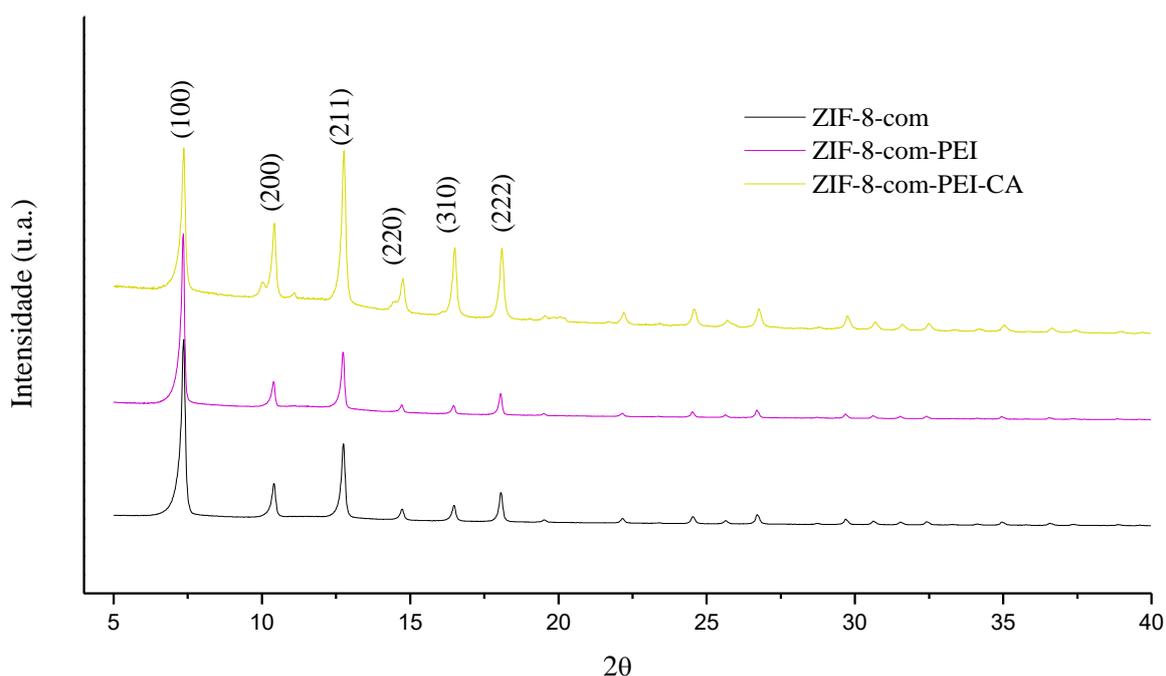


Figura 33: Perfil de difração da estrutura ZIF-8-com, ZIF-8-com-PEI e ZIF-8-com-PEI-CA.

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier – FTIR

A Figura 34 mostra o espectro de FTIR da ZIF-8-com-PEI-CA e os espectros da ZIF-8-com e ZIF-8-com-PEI para correlações.

A banda presente na região entre 3700-2700 cm^{-1} característica da superfície hidrofílica do PEI diminuiu, como pode ser observado na Figura 34. Essa diminuição pode ser justificada com a reação dos grupos NH_2 presentes na superfície PEI com o carbamato de amilose, acarretando a diminuição do caráter hidrofílico no composto ZIF-8-com-PEI-CA (LIN *et al.*, 2013; XIAN *et al.*, 2015 e ABDELHAMEED *et al.*, 2018).

Pode-se constatar um aumento de intensidade na vibração na região próximo a 1637 cm^{-1} , o que POKHREL *et al.* (2018) relata ser atribuída possivelmente ao estiramento C=O, indicando a ligação do Tris-CA com a ZIF-8-com-PEI (PETIT *et al.*, 2018). Além disso, a vibração C-O-C (1270 cm^{-1}), características do Tris-CA também pode ser detectado na amostra ZIF-8-com-PEI-CA (WU *et al.*, 2016; HUANG *et al.*, 2018 e ROJEK *et al.*, 2019).

Foi possível observar também a continuidade das vibrações das ligações provenientes da estrutura metalorgânica (ZIF-8). Os resultados da caracterização com FTIR confirmaram o ancoramento do Tris-CA na superfície da ZIF-8-com-PEI sem desestruturação da amostra (TA *et al.*, 2017 e XU *et al.*, 2018).

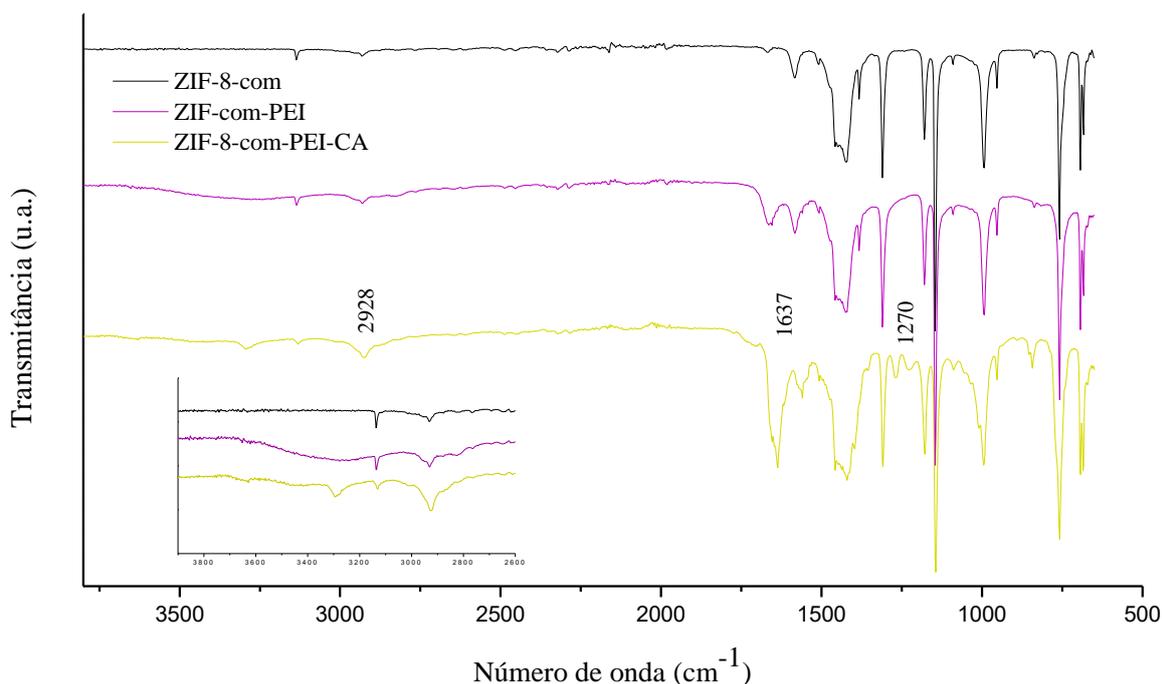


Figura 34: Espectro de infravermelho (FTIR) das amostras ZIF-8-com, ZIF-8-com-PEI e ZIF-8-com-PEI-CA.

Análise Termogravimétrica

A curva de TG-DTG da fase estacionária (ZIF-8-com-PEI-CA) está apresentada na Figura 35. Pode-se observar uma perda de massa na temperatura de até 180 °C, referente a umidade e à evaporação de resíduos de solventes residuais presente na amostra, cerca de 4,8 %. Em seguida ocorre um estágio de decomposição com perda de massa de aproximadamente 23,7 %, entre 180 °C e 400 °C, o que condiz com a quebra da ligação e decomposição do Tris-CA. Pode-se constatar também, uma perda de massa cerca de 22,5 % entre 500 °C e 650 °C que pode estar relacionada principalmente ao colapso da parte orgânica da estrutura metalorgânica e decomposição do polímero PEI ligado a ela. Por fim, a perda de massa entre 650 °C e 900 °C está atribuída a decomposição da rede metalorgânica para formar o óxido de zinco (ZnO). Pode-se perceber uma resistência térmica maior da ZIF-8 em comparação a análise térmica de sua estrutura sem modificação, presente no capítulo 3 item 3.2.2., esse fato pode ser associado a funcionalização da amostra demandando energia maiores para as decomposições (LI *et al.*, 2019; ROJEK *et al.*, 2019 e CATAURO *et al.*, 2019).

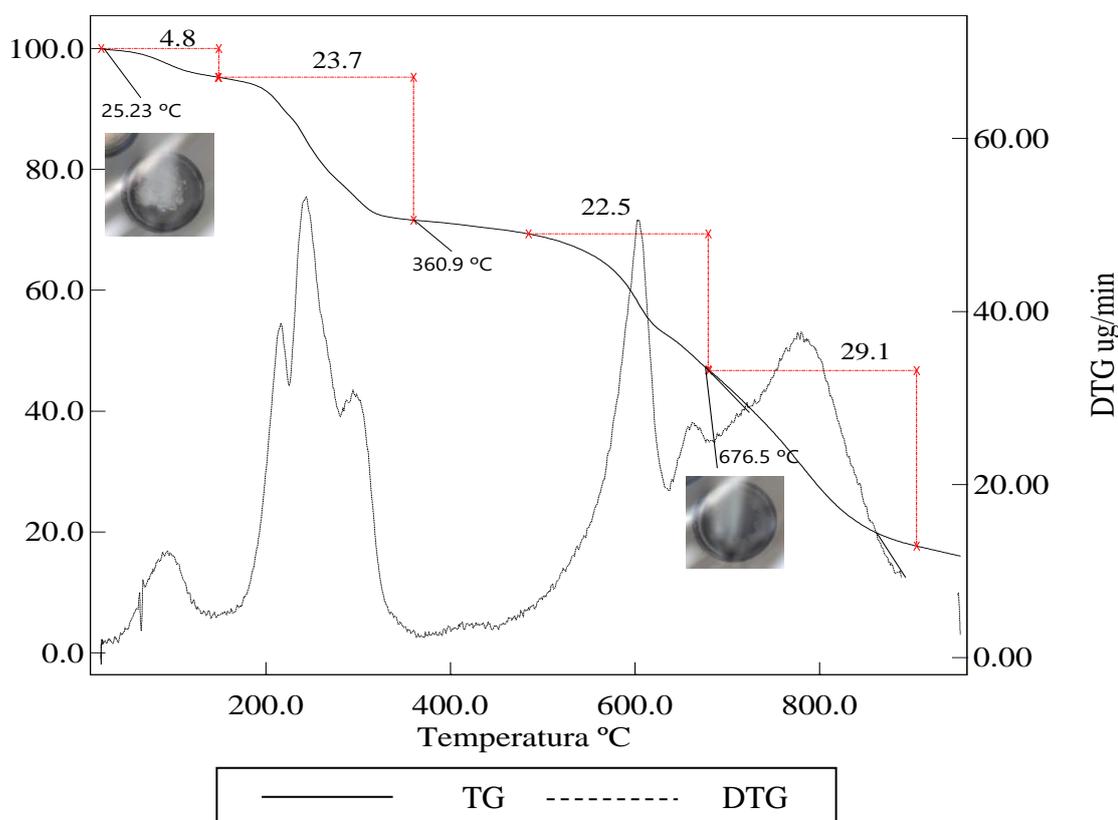


Figura 35: Curva TG da ZIF-8-com-PE-CA obtida na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em atmosfera dinâmica de N₂ (150 ml min⁻¹).

Análise Elementar CHN

Na Tabela 14, estão dispostos os valores experimentais de carbono, hidrogênio e nitrogênio da fase estacionária (ZIF-8-com-PEI-CA) e da amostra ZIF-8-com-PEI para eventuais correlações. As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio para a ZIF-8-com-PEI-CA foram de 49,03 %, 6,12 % e de 18,47 %, respectivamente. O aumento no percentual de carbono e hidrogênio em relação a ZIF-8-com-PEI está em conformidade com o esperado para esse material, visto que a estrutura do Tris-CA é composta principalmente de átomos de carbono e hidrogênio em sua estrutura, contendo cerca de 34 átomos de carbono e 32 átomos hidrogênio na célula unitária. Além de carbono e hidrogênio a estrutura unitária do Tris-CA também é composta por oxigênio e apenas 3 átomos de nitrogênio, assim ocorrendo uma diminuição em termos de porcentagem de nitrogênio na amostra da ZIF-8-com-PEI-CA de 24,74 % para 18,47 % (SUN *et al.*, 2018).

Tabela 14: Análise elementar (CHN) da ZIF-8-com-PE-CA.

AMOSTRAS	ANÁLISE ELEMENTAR		
	% C	% H	% N
ZIF-8-com-PEI	42,96	5,70	24,74
ZIF-8-com-PEI-CA	49,03	6,12	18,47

Após realizadas as caracterizações da ZIF-8-com-PEI-CA, pode-se dizer que foi obtida uma fase estacionária quiral com propriedades óticas para separação de compostos enantioméricos. Desta forma, a seguir serão apresentados os resultados referentes a aplicação da coluna cromatográfica, empacotada com a fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA, com o intuito de observar a detecção das bases de Troger por CLAE.

5.2.3 Detecção de enantiômeros em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Os perfis de eluição da mistura racêmica na coluna ZIF-8-com-PEI-CA estão apresentados na Figura 36. Para verificação na detecção dos enantiômeros foram utilizados fase móvel de metanol e fase móvel contendo metanol/2-propanol com comprimento de onda de 308 nm (ARAÚJO *et al.*, 2008 e TATAR *et al.*, 2014). Pela análise dos cromatogramas, a presença do

aditivo 2-propanol (10:1 v/v) na fase móvel melhorou a detecção dos enantiômeros, Figura 36-c O primeiro pico corresponde ao enantiômero (5*S*,11*S*)-(+)-2,8-Dimethyl-6*H*,12*H*-5,11-methanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocine e o segundo ao (5*R*,11*R*)-(-)-2,8-Dimethyl-6*H*,12*H*-5,11-methanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocine (HUTHMANN *et al.*, 2001; MIHLBACHLER *et al.*, 2002 e JARZEBSKI *et al.*, 2015).

Percebe-se que a coluna conseguiu identificar os dois enantiômeros, mas o tempo de retenção está próximo, necessitando de otimizações no processo de separação por CLAE para melhores resultados. Algumas medidas de otimização como variação da concentração do aditivo, modificação da fase móvel e temperaturas mais baixas poderiam melhorar essa detecção dos enantiômeros (SINGH *et al.*, 2006).

A presença de picos com caudas pode estar relacionada a diversos fatores como: configuração do detector, vazão alta para a coluna, existências de espaços vazios no início da coluna ou criando caminhos preferenciais, valores de injeções altos, bloqueios parciais do fluxo na entrada da coluna, entre outros (NETO *et al.*, 2009). Algumas medidas cabíveis podem ser tomadas visando um estudo de otimização, como: utilizar fase reversa, utilizar pré coluna, testar injeções menores, utilizar filtros entre a injeção e a coluna. Na literatura recomenda-se filtro de 5 µm e injeções de 10 µL para colunas de baixos comprimentos, uma vez que, colunas menores tornam-se mais intolerantes a valores de injeção, 20 µL (NETO *et al.*, 2009 e CHEN *et al.*, 2018).

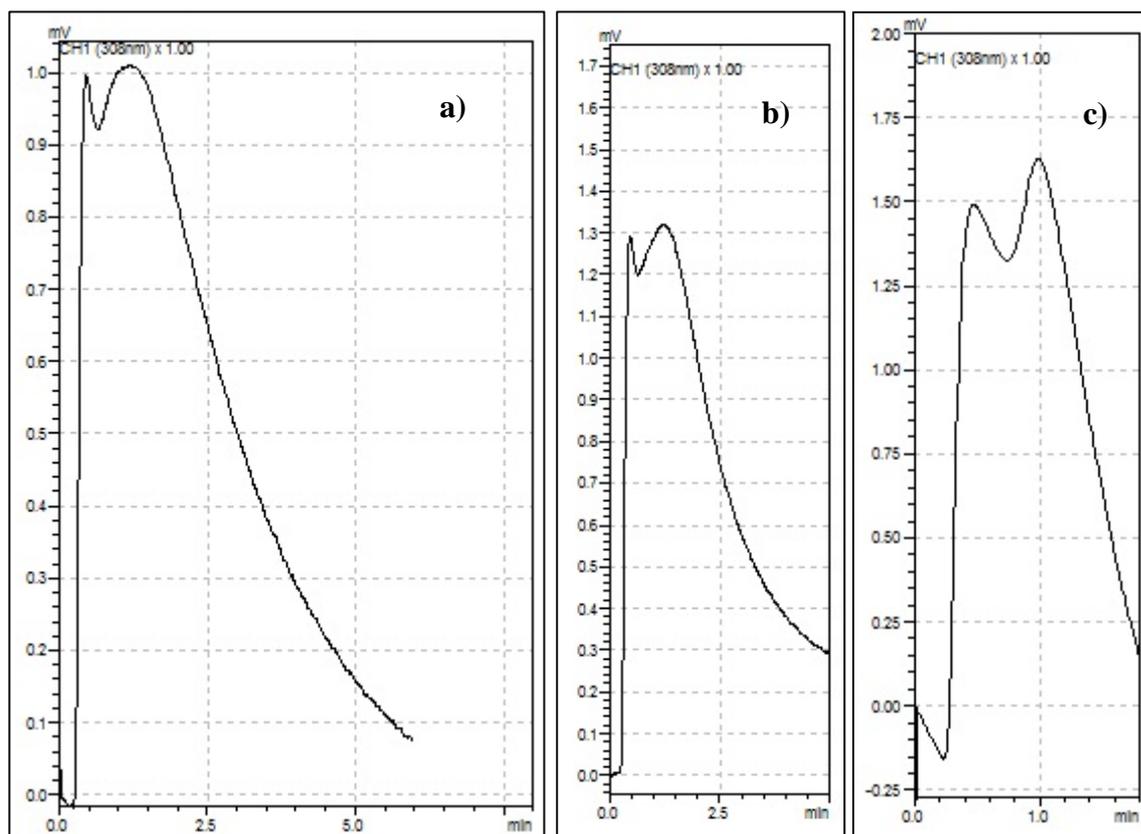


Figura 36: Perfis de eluição de mistura racêmica, Base de Troger, na coluna contendo a fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA. Condições experimentais: $T = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$; $V_{\text{injeção}} = 20\text{ }\mu\text{L}$; $Q = 1,0\text{ mL/min}$ (6 cm x 4,6 mm). A) $\lambda=308\text{ nm}$ e FM: metanol; B) duplicata $\lambda= 308\text{nm}$ e FM: metanol; C) $\lambda=308\text{ nm}$ e FM: metanol/2-propanol (10/1).

A obtenção da fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA sintetizada neste trabalho apresenta características de fase estacionária quiral pois conseguiu detectar ambos compostos das bases de Troger, enantiômero (5S, 11S) e enantiômero (5R, 11R), evidenciando o alcance do objetivo desse trabalho. Contudo, a metodologia de separação por CLAE e a coluna cromatográfica ainda precisam ser otimizadas visando uma melhor separação de misturas racêmicas.

5.3 Conclusão parcial

Neste capítulo foi realizado a síntese do Tris-CA, a obtenção da fase estacionária quiral ZIF-8-com-PEI-CA e as análises em CLAE para averiguação da detecção dos enantiômeros de uma mistura racêmica contendo as bases de Troger. Pode-se concluir com a análise elementar CHN, FTIR e análise termogravimétrica que a síntese do Tris-CA foi bem sucedida. Além disso, com as caracterizações da ZIF-8-com-PEI-CA pode-se dizer que foi possível obter uma fase

estacionária quiral sem a desestruturação da ZIF-8. Nas análises em CLAE foi possível observar a detecção dos dois enantiômeros mesmo não apresentando uma boa separação, o que pode ser melhorado com a otimização do processo.

Capítulo 6

6. CONCLUSÃO

Ao final do trabalho apresentado, pode-se concluir:

Foi possível confirmar a síntese da rede metalorgânica ZIF-8 que teve características similar à estrutura da ZIF-8 comercial (Basolite Z1200) com elevadas áreas superficiais, perfis de difração de raio X condizente com a base de dados The Cambridge Crystallographic Data Centre e alta estabilidade térmica, de acordo com a análise termogravimétrica.

As análises de FTIR evidenciaram também o sucesso da síntese com as mesmas vibrações das ligações correspondente à comercial, o que foi comprovado com a análise elementar (CHN) em que as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio estão de acordo com a literatura.

Na modificação da estrutura metalorgânica sintetizada e comercial com o hidróxido de amônio, ficou evidenciada a baixa estabilidade da ZIF-8 na presença de sais de amônio com a supressão da fase da ZIF-8 e o aparecimento de uma nova fase densa com zinco. O colapso da estrutura e a reestruturação também levou à diminuição drástica da área superficial e volume dos poros e também foi observado a modificação do perfil da curva termogravimétrica. Na espectroscopia de infravermelho e análise elementar CHN não se pode observar o ancoramento do grupo NH_2 .

Na modificação da ZIF-8-com com o PEI (Polyethylenimine) apresentou uma diminuição da área superficial. A modificação pode-se ser evidenciada com a análise de FTIR e o surgimento de novas ligações com as bandas características do NH_2 . A análise elementar CHN confirma o ancoramento do PEI com o aumento na porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio na estrutura da ZIF-8.

Nas análises por difração de raio X percebe-se que não ocorreu desestruturação da ZIF-8 na presença do polímero PEI. Constata-se o ancoramento do PEI com as análises termogravimétricas, em que as variações de massa são atreladas a decomposição do polímero.

Através das caracterizações pode-se comprovar a síntese do tris-3,5-dimetilfenilcarbamato de amilose com os valores das porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio através da

análise elementar e as bandas vibracionais investigadas por FTIR de acordo com dados reportados na literatura. Pela análise termogravimétrica pode-se averiguar a síntese uma vez que a análise termogravimétrica do Tris-CA necessitou de energias maiores para a quebra das ligações em relação aos precursores puros.

Na obtenção da fase estacionária quirál pode-se observar com as análises de difração de raio X que não ocorreu a desestruturação da estrutura da ZIF-8

Na análise de adsorção/dessorção de N₂ verificou-se uma diminuição da área superficial, essa diminuição está atrelada ao ancoramento do Tris-CA na superfície da ZIF-8-com-PEI. Com a análise por FTIR, pode-se constatar que o Tris-CA está presente na estrutura do material ZIF-8-com-PEI-CA.

Nas análises realizadas em CLAE foi possível observar a detecção dos dois enantiômeros relativos a mistura racêmica da base de Troger. A implementação do 2-propanol na fase móvel melhorou a detecção dos enantiômeros mesmo não apresentando uma boa separação, o que pode ser melhorado com a otimização do processo no estudo de diferentes proporções do 2-propanol, averiguação de diferentes fases móveis, estudo da interferência da temperatura e diferentes vazões, entre outros.

6.1 Sugestão de trabalhos futuros

- Caracterizar a fase estacionária ZIF-8-com-PEI-CA por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Microscopia eletrônica de transmissão (TEM);
- Realizar estudo de cobertura da ZIF-8-com-PEI-CA, variando as relação massa/massa;
- Otimizar o processo de análise por CLAE incluindo estudo de composição da fase móvel, dimensão da coluna, temperatura e fluxo;

Capítulo 7

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- ABDELHAMEED, R.; EL-ZAWAHRY, M.; EMAM, H. Efficient removal of organophosphorus pesticides from wastewater using polyethylenimine-modified fabrics. *Polymer*, v. 155, p. 225-234, 2018.
- AHUJA, S. Overview of Chiral Separations. Chiral Separation Methods for pharmaceutical and biotechnological products. *New Jersey: John Wiley & Sons*, v. 15, p. 946, 2012.
- AHMED, A. Y. B. H.; GHFAR, A. A.; WABAIDUR, S. M.; ALOTHMAN, Z. A.; KHAN, M. R.; AL-SHAALAN, N. H. Tuning Morphology of Nanostructured ZIF-8 on Silica Microspheres and Applications in Liquid Chromatography and Dye Degradation. *Food Chem.*, v. 7, p. 18054–18063, 2015.
- ALAERTS L.; MAES M.; JACOBS P. A.; DENAYER J. F. M.; DE VOS D. E. Activation of the metal–organic framework MIL-47 for selective adsorption of xylenes and other difunctionalized aromatics. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, v. 10, p. 2979-2985, 2008.
- AMEUR, S.; BELHADJLTAIEF, H.; BARHOUMI, A.; DUPONCHEL, B.; LEROY, G.; AMLOUK, M.; GUERMAZI, H. Physical investigations and photocatalytic activities on ZnO and SnO₂ thin films deposited on flexible polymer substrate. *Vacuum*, v. 155, p. 546-552, 2018.
- ARAÚJO, J.; RODRIGUES, R.; EUSÉBIO, M.; MOTA, J. On-line enantiomeric analysis using high-performance liquid chromatography in chiral separation by simulated moving bed. *Journal of Chromatography A*, v. 1189, p. 292–301, 2008.
- AWADALLAH, A.; HILLMAN, F.; MUHTASEB, S.; JEONG, H. On the nanogate-opening pressures of copper-doped zeolitic imidazolate framework ZIF-8 for the adsorption of propane, propylene, isobutane, and n-butane. *Journal of Materials Science*, v. 7, p. 54, 2018.
- BALL, D. W.; Físico-Química, Vol. 2; Thomson: São Paulo, SP, 2006.

-
- BISWAL, B.; SHINDE, D.; PILLAI, V.; BANERJEE, R. Stabilization of graphene quantum dots (GQDs) by encapsulation inside zeolitic imidazolate framework nanocrystals for photoluminescence tuning. *Nanoscale*, v. 5, p. 10556–10561, 2013.
- BONATO, P. S.; JABOR, V. A. P.; GAITANI, C. M. , Análise enantioselectiva de fármacos: contribuições da cromatografia líquida de alta eficiência e eletroforese capilar. *Química Nova*. v. 28, n. 4, p. 683-691, 2005.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 73 de 7 de abril de 2016, dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2016a.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014, dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014b.
- CASTRIGNANÒ, E.; KANNAN, A. M.; FEIL, E. J.; KASPRZYK-HORDERN, B. Enantioselective fractionation of fluoroquinolones in the aqueous environment using chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, *Chemosphere*, v. 206, p. 376-386, 2018.
- CATAURO, M.; TRANQUILLO, E.; DELL'ERA, A.; TUFFI, R.; CIPRIOTI, S. Thermal behavior and structural study of ZrO₂/poly(ϵ -caprolactone) hybrids synthesized via sol-gel route. *Ceramics International*, v. 45, p. 2771-2778, 2019.
- CHAKRABORTY, A.; LAHA, S.; KAMALI, K.; NARAYANA, C.; ESWARAMOORTHY, M.; MAJI T. In Situ Growth of Self-Assembled ZIF-8–Aminoclay Nanocomposites with Enhanced Surface Area and CO₂ Uptake. *ACS - Inorg. Chem*, v. 56, p. 9426–9435, 2017.
- CHEN, X.; YAMAMOTO, C.; OKAMOTO, Y. Polysaccharide derivatives as useful chiral stationary phases in high-performance liquid chromatography. *Pure Appl. Chem.*, v. 79, p. 1561–1573, 2007.
- CHEN, B., YANG Z., ZHU, Y., XIA, Y., “Zeolitic imidazole framework materials: recent progresses in synthesis and applications”. *Journal of Materials Chemistry A*, v. 2, p. 16811-16831, 2014.

- CHEN, O.; YU, H.; WANG, L.; ABDIN, Z.; YANG, X.; WANG, X.; ZHOU, W.; ZHANG, H.; CHEN X. Synthesis and characterization of amylose grafted poly(acrylic acid) and its application in ammonia adsorption. *Carbohydrate Polymers*, v. 153, p. 429–434, 2016.
- CHEN, D.; MENG, Y.; ZHU, Y.; WU, G.; YUAN, J.; QIN, M.; XIE, G. Qualitative and Quantitative Analysis of C-glycosyl-flavones of *Iris lactea* Leaves by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Molecules*, v. 23, p. 3359, 2018.
- CHEN, X.; KANG, Y.; ZENG, S. Analysis of stereoisomers of chiral drug by mass spectrometry. *Review Article*, v. 30, p. 609-618, 2018.
- CHRISTODOULOU, E. An Overview of HPLC Methods for the Enantiomer Separation of Active Pharmaceutical Ingredients in Bulk and Drug Formulations. *Current Organic Chemistry*, v. 14, p. 2337-2347, 2019.
- CLIFFE, M.; MOTTILLO, C.; STEIN, R.; BUČARB, D.; FRIŠČIĆ, T. Accelerated aging: a low energy, solvent-free alternative to solvothermal and mechanochemical synthesis of metal-organic materials. *Chem. Sci.*, v 3, p. 2495-2500, 2012.
- CRAVILLON, J.; MÜNZER, S.; LOHMEIER, S-J.; FELDHOFF, A.; HUBER, K.; WIEBCKE, M. Rapid room-temperature synthesis and characterization of nanocrystals of a prototypical zeolitic imidazolate framework. *Chemistry of Materials*, v. 21, p. 1410-1412, 2009.
- COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. Fundamentos de Cromatografia. Campinas, SP: Editora da UNICAMP, p. 456, 2006.
- CORREIA, M.; FREITAS, J.; FREITAS, J.; FILHO, J. Investigação do Fenômeno de Isomeria: Concepções Prévias dos Estudantes do Ensino Médio e Evolução Conceitual. *Revista Ensaio*, v. 12, n. 2, p. 83-100, 2010.
- DIAS, R. M. Separação cromatográfica quiral do O,PDiclorodifenildicloroetano (mitotano) em fase estacionária O,O-Bis[4-terc-butilbenzoil]-N,Ndialil-L-tartardiamida. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, p. 134, Dissertação (Mestrado), 2007.
- DIPSHI, S.; POONAM, M.; RAVI, B. Superiority of thin-layer chromatography over high-performance liquid chromatography in enantioseparation. *Journal of Planar Chromatography*, v. 32, 2019.

-
- DOLENSKY, B.; ELGUERO J.; KRÁL V.; PARDO C.; VALIK, W. Current Troger's Base Chemistry. *Elsevier*, v. 93, p. 1-56, 2007.
- EHRLING S.; KUTZSCHER C.; FREUND P.; MULLER P.; SENKOVSKA I.; KASKEL S. MOF@SiO₂ core-shell composites as stationary phase in high performance liquid chromatography. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 263, p.268-274, 2018.
- EVANS, J.; GARAI, B.; REINSCH, H.; LI, H.; DISSEGNA, S.; BON, V.; SENKOVSKA, I.; FISCHER, R.; KASKEL, S.; JANIÁK, C.; STOCK, N.; VOLKMER, D. Metal–organic frameworks in Germany: From synthesis to function. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 380, p. 378–418, 2019.
- FERRAILOLO, A. F. Caracterização e aplicação da fase estacionária quiral tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilose na separação preparativa dos enantiômeros do omeprazol. 2009. Tese (Doutorado em Engenharia Química) UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP, Campinas, 2009.
- FRANCOTTE, E. R. Chiral stationary phases for preparative enantioselective chromatography. In: *Preparative Enantioselective Chromatography*. 1st ed. *Oxford: Blackwell Publishing*, Chap., v. 3, p. 48-77, 2005.
- FRANCO, P.; SENSO, A.; MINGUILLON, C.; OLIVEROS, L. 3,5-Dimethylphenylcarbammates of amylose, chitosan and cellulose bonded on silica gel Comparison of their chiral recognition abilities as high-performance liquid chromatography chiral stationary phases. *Journal of Chromatography A*, v. 796, p. 265–272, 1998.
- GAO, Y.; QIAO, Z.; ZHAO, S.; WANG, Z.; WANG, J. In situ synthesis of polymer grafted ZIFs and application in mixed matrix membrane for CO₂ separation. *Journal of Materials Chemistry A*, v. 6, p. 3151-3161, 2018.
- GENG, Z.; SONG, Q.; YU, B.; CONG, H. Using ZIF-8 as stationary phase for capillary electrophoresis separation of proteins. *Talanta*, V. 188, p. 493-498, 2018.
- GHANEM, A.; WANG, C. Enantioselective separation of racemates using CHIRALPAK IG amylose-based chiral stationary phase under normal standard, non-standard and reversed phase high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, v. 1532 p. 89–97, 2018.

- GOSWAMI, S.; GHOSH, K.; DASGUPTA, S. Troger's Base Molecular Scaffolds in Dicarboxylic Acid Recognition. *Journal of Organic Chemistry*. v. 65, p. 1907–1914, 2000.
- HENDON, C.; RIETH, A.; KORZYŃSKI, M.; DINCĂ, M. Grand Challenges and Future Opportunities for Metal-Organic Frameworks. *ACS Cent Sci.*, v. 3, p. 554-563, 2017.
- HONICKE, I.; SENKOVSKA, I.; BON, V.; BABURIN, I.; BČNISCH, N.; RASCHKE, S.; EVANS, J.; KASKEL, S. Balancing Mechanical Stability and Ultrahigh Porosity in Crystalline Framework Materials. *Angew. Chem. Int.*, v. 57, p. 13780–13783, 2018.
- HOOP, M.; WALDE, C.; RICCÒ, R.; MUSHTAQ, F.; TERZOPOULOU, A.; CHEN, X.; MELLO, A.; DOONAN, C.; FALCARO, P.; NELSON, B.; LUIS, J.; PANÉ, S. Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications. *Applied Materials Today*, v. 11, p. 13–21, 2018.
- HUANG, A.; FENG B. Facile synthesis of PEI-GO@ZIF-8 hybrid material for CO₂ capture. *International Journal of Hydrogen Energy*. v. 43, p. 2224-2231, 2018.
- HUTHMANN, E.; JUZA, M. Modification of a commercial chiral stationary phase Influences on enantiomer separations using simulated moving bed chromatography. *Journal of Chromatography A*, v. 908, p. 185–200, 2001.
- HWANG, S.; CHI, W.; LEE, S.; IM, S.; KIM, J.; KIM, J. Hollow ZIF-8 Nanoparticles Improve the Permeability of Mixed Matrix Membranes for CO₂/CH₄ Gas Separation. *Journal of Membrane Science*, v. 480, p. 11-19, 2015.
- JARDIM, I. C. S. F.; COLLINS, C. H.; GUIMARÃES, L. F. L. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. In: Fundamentos de Cromatografia. Editora da UNICAMP: Campinas, 2006. cap. IX, p. 273-398, 2006.
- JARZEBSKIA A.; BANNWARTH C.; TENTEN C.; BENKHÄUSER, C.; SCHNAKENBURG G.; GRIMME S.; LÜTZEN, A. Synthesis, Chiral Resolution, and Absolute Configuration of Functionalized Tröger's Base Derivatives: Part III. *Synthesis*, v. 47, p. 3118–3132, 2015.
- KIM, K. BANERJEE, M., YOON, M., DAS, S., “Chiral metal-organic porous materials: synthetic strategies and applications in chiral separation and catalysis, *Topics in Current Chemistry*, v. 291, p. 115-125, 2010.

-
- LARRAZA, I.; LÓPEZ-GÓNZALEZ, M.; CORRALES, T.; MARCELO, G. Hybrid materials: Magnetite–Polyethylenimine–Montmorillonite, as magnetic adsorbents for Cr(VI) water treatment. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 385, p. 24–33, 2012.
- LI J. R.; KUPPLER R. J.; ZHOU H.C. Selective gas adsorption and separation in metal–organic frameworks. *Chem. Soc. Reviews*, v. 38, p. 1477–1504, 2009.
- LI, J. R., SCULLEY, J.; ZHOU, H. C., “Metal Organic Frameworks for Separations”, *Chemical Reviews*, v. 112, p. 869-932, 2012.
- LI, G.; CHAI, K.; ZHOU, L.; TONG, Z.; JI, H. Easy fabrication of aromatic-rich cellulose-urethane polymer for preferential adsorption of acetophenone over 1-phenylethanol. *Carbohydrate Polymers*, v. 206, p. 716–725, 2019.
- LIN, Y.; YAN, Q.; KONG, C.; CHEN, L. Polyethyleneimine Incorporated Metal-Organic Frameworks Adsorbent for Highly Selective CO₂ Capture. *Scientific Reports*, v. 3, p. 1859, 2013.
- LIN, K-Y. A.; CHANG, H-A. Zeolitic Imidazole Framework-67 (ZIF-67) as a heterogeneous catalyst to activate peroxymonosulfate for degradation of Rhodamine B in water. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, v. 53, p. 40–45, 2015.
- LIN L.; LIU H.; ZHANG X. ZnO-template synthesis of rattle-type catalysts with supported Pd nanoparticles encapsulated in hollow ZIF-8 for liquid hydrogenation. *Chem. Eng. Journal*, v. 328, p. 124-132, 2017.
- LIU, M.; BINBIN, F.; XIUFENG, S. Ru/ZIF-8 with a chiral modifier for asymmetric hydrogenation of acetophenone. *Catalysis Communications*, v. 42, p. 20-24, 2013.
- LIU, D.; WU, Y.; XIA, Q.; LI, Z.; XI, H. Experimental and molecular simulation studies of CO₂ adsorption on zeolitic imidazolate frameworks: ZIF-8 and amine-modified ZIF-8. *Adsorption*, v. 19, p. 25–37, 2013.
- LONG J. e YAGUI O. M. The pervasive chemistry of metal–organic frameworks. *Chem. Soc. Reviews*, v. 38, p. 1213-1214, 2009.
- LOURENÇO, T. C.; CASSIANO, N. M.; CASS, Q. B., fases estacionárias quirais para cromatografia líquida de alta eficiência, *Química Nova*, v. 33, p. 2155-2164, 2010.

- MA, X.; LI, L.; WANG, S.; LU, M.; LI, H.; MA, W.; KEENER, T. Ammonia-treated porous carbon derived from ZIF-8 for enhanced CO₂ adsorption. *Applied Surface Science*, v. 369, p. 390-397, 2016.
- MANARA, P.; VAMVUKA, D.; SFAKIOTAKIS, S.; VANDERGHEM, C.; RICHEL, A.; ZABANIOTOU, A. Mediterranean agri-food processing wastes pyrolysis after pre-treatment and recovery of precursor materials: A TGA-based kinetic modeling study. *Food Research International*, v. 77, p. 44-55, 2015.
- MASON, S. F.; VANE, G. W.; SCHOFIELD, K.; WELLS, R. J.; WHITEHURST, J. S. J. The absolute configuration of 1S,5S(-)-argemonine and of 1R,3R-(+)-Troger's base. *Tetrahedron Letters*, v. 8, p. 137-141, 1967.
- MATSUURA, Y.; SAKATANI, T.; KADO, Y.; TAKAHASHI, Y.; MURAMOTO, Y.; FUKUNISHI, S.; SATOSHI MINAMI. Modification of polysilane with methacrylate having a protected isocyanate. *European Polymer Journal*, v. 108, p. 219–224, 2018.
- McMURRY, J., Livro: Química Orgânica vol. 1 e vol. 2. Editora CENGAGE Learning. Tradução da 6ª Edição Norte Americana, 2008.
- MIHLBACHLER, K.; KACZMARSKI, K.; SEIDEL-MORGENSTERN, A.; GUIOCHON, G. Measurement and modeling of the equilibrium behavior of the Troger's base enantiomers on an amylose-based chiral stationary phase. *Journal of Chromatography A*, v. 955, p. 35–52, 2002.
- MOTTILLO, C.; LU, Y.; PHAM, M.; CLIFFE, M.; DOB, T.; FRIŠČIĆ, T. Mineral neogenesis as an inspiration for mild, solvent-free synthesis of bulk microporous metal–organic frameworks from metal (Zn, Co) oxides. *Green Chem.*, v. 15, p. 2121–2131, 2013.
- MOTTILLO, C.; FRIŠČIĆ, T. Carbon Dioxide Sensitivity of Zeolitic Imidazolate Frameworks. *Angew. Chem. Int.*, v. 53, p. 1 – 5, 2014.
- NAU, C.; STRICHARTZ GR. Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology*, v. 97, p. 497-502, 2002.
- NETO, A. Problemas com o formato dos picos em cromatografia líquida. *Scientia Chromatographica*, v. 1, n° 3, 2009.

-
-
- NEWBRONNER, E.; GLENDINNING, C.; ATKIN, K.; WADMAN, R. The health and quality of life of Thalidomide survivors as they age – Evidence from a UK survey. *Plos One*, v. 14, 2019.
- NORDIN, N.; RACHA, S.; MATSUURA, T.; MISDAN, N.; AIMIE, N.; SANI, A.; ISMAIL, F.; MUSTAFA, A. Facile modification of ZIF-8 mixed matrix membrane for CO₂/CH₄ separation: synthesis and preparation. *RSC Advances*. v. 5, p. 43110–43120, 2015.
- OKAMOTO Y.; ABURATANI R.; FUKUMOTO T.; HATADA K. Direct Optical Resolution of Carboxylic Acids by Chiral HPLC on Tris(3,5-dimethylphenylcarbamate)s of Cellulose and Amylose. *Chem. Lett.*, v. 17, p. 1125-1128, 1988.
- OLIVEIRA, T. E.; Análise computacional da interação entre novas bases de tróger fluorescentes e o oligonucleotídeo(B-DNA) via docking e dinâmica molecular. Dissertação, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, 2012.
- ORDONEZ, J.; BALKUS, K.; FERRARIS, J.; MUSSELMAN, I. Molecular sieving realized with ZIF-8/Matrimid mixed-matrix membranes. *Journal of Membrane Science*, v. 361, p. 28–37, 2010.
- PAN, Y.; HERYADI D.; ZHOU F.; ZHAO L.; LESTARI G.; SU H.; LAI Z. Tuning the Crystal Morphology and Size of Zeolitic Imidazolate Framework-8 in Aqueous Solution by Surfactants. *CrystEngComm - Royal Society of Chemistry*, v. 13, p. 6937-6940, 2011.
- PEPLOW, M. Swiss-cheese-like materials called metal–organic frameworks have long promised to improve gas storage, separation and catalysis. Now they are coming of age. *Nature*, v. 520, p. 148-150, 2015.
- PERALTA, G.; CHAPLAIS, A.; SIMON-MASSERON, K.; BARTHELET, C.; CHIZALLET, A.; QUOINEAUD, G.; PIRNGRUBER, J. Comparison of the behavior of metal-organic frameworks and zeolites for hydrocarbon separations. *Am. Chem. Soc.*, v. 134, p. 8115–8126, 2012.
- PETIT, T.; PUSKAR, L. FTIR spectroscopy of nanodiamonds: *Methods and interpretation. Diamond & Related Materials*, v. 89, p. 52–66, 2018.

- POKHREL, J.; BHORIA, N.; ANASTASIOU, S.; TSOUFIS, T.; GOURNIS, D.; ROMANOS, G.; KARANIKOLOS, G. CO₂ adsorption behavior of amine-functionalized ZIF-8, graphene oxide, and ZIF-8/ graphene oxide composites under dry and wet conditions. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 267, p. 53-67, 2018.
- PRELOG, V.; WIELAND, P. Über Cyclohepteno-2,3-pyridin. *Helv. Chim. Acta*, v. 27, p. 1127, 1944.
- QIN W.; SILVESTRE M. E.; BRENNER-WEISS G.; WANG Z.; SCHMITT S.; HÜBNER J.; FRANZREB M. Insights into the separation performance of MOFs by highperformance liquid chromatography and in-depth modelling. *Sep. and Puri. Technology*, v. 156, p. 249-258, 2015.
- QU, Q.; XUAN, H.; ZHANG, K.; CHEN, X.; DING, Y.; FENG, S.; XU, Q. Core-shell silica particles with dendritic pore channels impregnated with zeolite imidazolate framework-8 for high performance liquid chromatography separation. *Journal of Chromatography A*, v. 1505, p. 63-68, 2017.
- RAMISETTI, N.; ARNIPALLI, M.; NIMMU, N.; BONDIGALLA, R. UHPLC Determination of Besifoxacin Enantiomers on Immobilized Amylose Tris(3,5-dichlorophenylcarbamate) Chiral Stationary Phase. *Chromatographia*, v. 80, p. 1509-1515, 2017.
- RAMOS. A. L.; TANASEB. S.; ROTHENBERG, G. Redes Metalorgânicas e suas Aplicações em Catálise. *Química Nova*, v. 37, p. 123-133, 2014.
- RIGOL, S.; BEYER, L.; HENNIG, L.; SIELER, J.; GIANNIS, A. Hunlich Base: (Re)Discovery, Synthesis, and Structure Elucidation after a Century. *Organic letters*, v. 15, p. 1418-1420, 2013.
- ROCÍO-BAUTISTA P.; PINO V.; PASÁN J.; LÓPEZ-HERNÁNDEZ I.; AYALA J. H.; RUIZ-PÉREZ C.; AFONSO A. M. Insights in the analytical performance of neat metal-organic frameworks in the determination of pollutants of different nature from waters using dispersive miniaturized solid-phase extraction and liquid chromatograph. *Talanta*, v. 179, p. 775-783, 2018.
- ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M. FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide with excipientes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 208, p. 285-293, 2019.

- SEO, J.; WHANG, D.; LEE, H.; JUN, S.; OH, J.; JEON, Y.; KIM, K. A homochiral metal±organic porous material for enantioselective separation and catalysis. *Nature*, v. 404, 2000.
- SCHEJN, A.; ABOULAICH, A.; BALAN, L.; FALK, V.; LALEVÉE, J.; MEDJAHDI, G.; ARANDA, L.; MOZET K.; SCHNEIDER, R. Cu²⁺-doped zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-8): efficient and stable catalysts for cycloadditions and condensation reactions. *Catalysis Science e technology*, v. 5, p. 1829-1839, 2015.
- SLVA J.; ABSOLON C. Separação cromatográfica do O,P'- diclorodifenildicloroetano (mitotano) em fase estacionária quiral tris-3-cloro-4- metilfenilcarbamato de celulose e tris-3,5 dimetilfenilcarbamato de amilose. Campinas: 148 Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. v. 121 p. 2010.
- SILVA, A. G. A.; COLLINS, C. H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. São Paulo, 2011.
- SILVA, V. M. Metal organic frameworks: De novos agentes de remoção a degradação de fármacos. 2012. Dissertação (Mestrado em ciências de materiais) Universidade Federal de Pernambuco -UFP, Recife, 2012.
- SILVA, P. Lanthanide-Organic Frameworks for Optical and Catalytic Applications, Tese de Doutorado em Química, Universidade de Aveiro, Portugal. 2013.
- SINGH, A.; KEDOR-HACKMANN, E.; SANTORO, M. Cromatografia líquida com fase quiral aplicada na separação enantiomérica de fármacos cardiovasculares. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n° 4, 2006.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. livro: Química Orgânica. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012, 1 v.
- SRIVASTAVA, M.; ROY, P.; RAMANAN, A. Hydrolytically stable ZIF-8@PDMS core-shell microspheres for gas-solid chromatographic separation. *RSC Adv.*, v. 6, p. 13426-13432, 2016.
- SUN, Y.; WU, Q.; SHI, X.; GAO, J.; DONG, S.; ZHAO, L. Nano-amylose-2,3-bis(3,5-dimethylphenylcarbamate)-silica hybrid sol immobilized on open tubular capillary column for capillary electrochromatography enantioseparation. *Electrophoresis*, v. 8, p. 1-10, 2018.

- TA, D.; NGUYEN, H.; TRINH, B.; LE, Q.; TA, H.; NGUYEN, H. Preparation of Nano-ZIF-8 in Methanol with High Yield. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, v. 96, p. 1518-1531, 2018.
- TAGHIZADEH, M.; ABDOLLAHI, R.; SAVANI, S. Thermal and mechanical properties of graphene oxide nanocomposite hydrogel based on poly (acrylic acid) grafted onto amylose. *Polymer Degradation and Stability*, v. 147, p. 151-158, 2018.
- TATAR, A.; VALÍK, M.; NOVOTNÁ, J.; HAVLÍK, J.; DOLENSKÝ, B.; KRÁL, V.; URBANOVÁ, M. Preparation and Enantioselectivity Binding Studies of a New Chiral Cobalt(II)porphyrin-Tröger's Base Conjugate. *Chirality*, v. 26, p. 361-367, 2014.
- TENG, Y.; YU, G.; FU, Y.; YIN, C. The preparation and study of regenerated cellulose fibers by cellulose carbamate pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*. v. 107, p. 383-392, 2017.
- THOMMES, M.; KANEKO, K.; NEIMARK, V. A.; SING, W. S. K. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, v. 87, p. 9-10, p.1051-1069, 2015.
- TSAI, C.; LANGNER, E. The effect of synthesis temperature on the particle size of nano-ZIF-8. *Microporous and Mesoporous Materials*. V. 221, p. 8-13, 2016.
- XIAN, S.; XU, F.; MA, C.; WU, Y.; XIA, Q.; WANG, H.; LI, Z. Vapor-enhanced CO₂ adsorption mechanism of composite PEI@ZIF-8 modified by polyethyleneimine for CO₂/N₂ separation. *Chemical Engineering Journal*, v. 280, p. 363–369, 2015.
- XU, B.; XU, W.; LIU, Y.; CHEN, R.; LI, W.; WU, Y.; YANG, Z. Surface modification of α -zirconium phosphate by zeolitic imidazolate frameworks-8 and its effect on improving the fire safety of polyurethane elastomer. *Polym Adv Technol*. P. 1–11, 2018.
- WANG, Y.; XU, Y.; MA, H.; XU, R.; LIU, H.; LI, D.; TIAN, Z. Synthesis of ZIF-8 in a deep eutectic solvent using cooling-induced crystallisation. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 195, p. 50-59, 2014.
- WANG, F.; TANG, Y. H.; ZHANG, J. Achievement of Bulky Homochirality in Zeolitic Imidazolate-Related Frameworks. *Inorg. Chem. ACS Publications*, v. 23, p. 11064-11066, 2015.

-
- WANG, X.; ZHU, Y.; LIU, J.; LIU, C.; CAO, C.; SONG, W. Chiral metal-organic framework hollow nanospheres for high efficiency enantiomer separation. *Chemistry - An Asian Journal*, v. 13, p. 1535-1538, 2018.
- WU, S.; LIN, A.; HSIEH, H.; TSUI, H. Elucidation of adsorption mechanisms of solvent molecules with distinct functional groups on amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate)-based sorbent. *Journal of Chromatography A*, v. 1460, p. 123-134, 2016.
- WU, M.; GUO, X.; ZHAO, F.; ZENG, B. A Poly(ethyleneglycol) Functionalized ZIF-8 Membrane Prepared by Coordination-Based Post-Synthetic Strategy for the Enhanced Adsorption of Phenolic Endocrine Disruptors from Water. *SCiEntifiC RePorts*, v. 7, p. 8912, 2017.
- YAN, X.; YANG, Y.; WANG, C.; HU, X.; ZHOU, M.; KOMARNENI, M. Synthesis of pore-expanded mesoporous ZIF-8/silica composites in the presence of swelling agent. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, v. 81, p. 268–275, 2017.
- YAGHI, O.M.; LI G., LI, H. Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework. *Nature*, v. 378, p. 703-706, 1995.
- YAMAMOTO, C.; YASHIMA, E.; OKAMOTO, Y. Structural Analysis of Amylose Tris (3 , 5-dimethylphenylcarbamate) by NMR Relevant to Its Chiral Recognition Mechanism in HPLC cellulose and amylose show a high chiral recognition. v. 124, p. 12583–12589, 2012.
- YASHIMA, E. Polysaccharide-based chiral stationary phases for high-performance liquid chromatographic enantioseparation. *Journal of Chromatography A*. v. 906, p. 105-125, 2001.
- ZEID, R. L. Regulatory and Development Considerations of Chiral Compounds. In: AHUJA, S. (Ed.). *Chiral Separation Methods for pharmaceutical and biotechnological products*. New Jersey: John Wiley & Sons, p. 9-34, 2011.
- ZENG, Q.; WEN, Q.; XIANG, Y.; ZHANG, L. Chromatographic enantioseparation of chiral sulfinamide derivatives on polysaccharide-based chiral stationary phases. *Journal of Chromatography A.*, v. 1571, p. 240-244, 2018.
- ZHANG, N.; ZANG, GL.; SHI, C.; YU, HQ.; SHENG, GP. A novel TEMPO-mediated oxidized cellulose nanofibrils modified with PEI: Preparation, characterization, and application for Cu(II) removal. *Journal of Hazardous Materials*, v. 5, p. 8-11, 2016.

-
-
- ZHANG, H.; WANG, Y. Poly(vinyl alcohol)/ZIF-8-NH₂ Mixed Matrix Membranes for Ethanol Dehydration via Pervaporation. *Separations: Materials, Devices and processes*, v. 62, 2016.
- ZHANG, L.; GUAN, P.; ZHANG, Z.; DAI, Y.; HAO, L. Physicochemical characteristics of complexes between amylose and garlic bioactive components generated by milling activating method. *Food Research International*, v. 105, p. 499–506, 2018.
- ZHANG, Q., CUI, Y., QIAN, G., “Goal directed design of metal-organic frameworks for liquid phase adsorption and separation”, *Coordination Chemistry Reviews*, v. 378, p. 310-332, 2018.
- ZHANG, X.; FENG, Y.; WANG, Z.; JIA, M.; YAO, J. Fabrication of cellulose nanofibrils/UiO-66-NH₂ composite membrane for CO₂/N₂ separation. *Journal of Membrane Science*, v. 568, p. 10-16, 2018.
- ZHAO, F.; WU, M.; YE, H.; ZENG, B. High-Quality Metal–Organic Framework ZIF-8 Membrane Supported on Electrodeposited ZnO/2-methylimidazole Nanocomposite: Efficient Adsorbent for the Enrichment of Acidic Drugs. *Nature*, 2015.
- ZHAO, J.; LI, H.; HAN, Y.; LI, R.; DING, X.; FENG, X.; WANG, B. Chirality from substitution: enantiomer separation via a modified metal–organic framework. *J. Mater. Chem. A*, v. 3, p. 12145–12148, 2015.
- ZHONG, LI.; YANG, Q.; QIAN, X. H. Synthesis, antitumor evaluation and DNA photocleaving activity of novel methylthiazonaphthalimides with aminoalkyl side chains. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, v. 15, p. 3143-3146, 2005.
- ZHU, Y., CISTON, J., ZHENG, B., MIAO, X., CZARNIK, C., PAN, Y., SOUGRAT, R.. Unravelling surface and interfacial structures of a metal – organic framework by transmission electron microscopy. *Nature Materials*, v. 16, p. 4–9, 2017.