

Trabajo Fin de Máster

Preparación de nuevos
recubrimientos basados en
redes metal-orgánicas para
microextracción en fase sólida

Isaac Negrín Santamaría

Tutores: Francisco Jiménez Moreno y
Adrián Gutiérrez Serpa



FRANCISCO JIMÉNEZ MORENO, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ANALÍTICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, Y ADRIÁN GUTIÉRREZ SERPA, CONTRATADO PRE-DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

AUTORIZAN:

La presentación del trabajo de Fin de Máster titulado “Preparación de nuevos recubrimientos basados en redes metal-orgánicas para microextracción en fase sólida”, que ha sido desarrollado por Don Isaac Negrín Santamaría bajo nuestra dirección en los laboratorios de la Unidad Departamental de Química Analítica, ya que consideramos que reúne los requisitos para ser presentado y defendido ante el Tribunal designado al efecto.

La Laguna, a 01 de julio de 2021

Fdo.: Francisco Jiménez Moreno

Fdo.: Adrián Gutiérrez Serpa

C/ Padre Herrera s/n
38207 La Laguna
Santa Cruz de Tenerife. España

T: 900 43 25 26

ull.es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3617552 Código de verificación: XdAIbjpD

Firmado por: Adrián Gutiérrez Serpa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 01/07/2021 13:39:47

Francisco Jiménez Moreno
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

01/07/2021 14:22:37

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer especialmente al Dr. Francisco Jiménez Moreno por su excepcional labor, permitiendo que el entusiasmo que despertó en mí tras una clase de Ampliación de Química Analítica siga vigente casi 3 años después. A Adrián Gutiérrez Serpa, tutor y compañero tanto en los buenos como en los malos resultados. Gracias por la paciencia, la orientación y, sobre todo, las enseñanzas a lo largo de los últimos años. A la Dra. María José Trujillo Rodríguez, por su gran entrega y dedicación en esta recta final que han permitido sacar adelante este trabajo. A la Dra. Ana Isabel Jiménez Abizanda por su predisposición, su amabilidad, y su apoyo, tanto dentro como fuera del aula. A la Dra. Verónica Pino Estévez, por la implicación, la profesionalidad y la confianza depositada en mí a lo largo de esta ardua etapa. A Santi y Montse, por ser los mejores compañeros posibles con los que compartir mi estancia por los laboratorios. Agradecer sin duda al resto de miembros de MAT4LL por su simpatía, haciendo más sencilla mi integración en el grupo; por hacer más amenas las extracciones charlando de la vida, por divagar sobre música o sobre MOFs de Zr^{2+} .

A mis compañeros del máster, agradecerles el haber resistido conmigo estos últimos meses. Este máster me ha dado la posibilidad de conocer gente increíble como Adrián Conde, Cristopher Domínguez o Laura Ramos. A mis compañeros de la carrera que han continuado este camino conmigo, sois claros ejemplos de profesionales, ánimo y fuerza. Gracias a todos por compartir conmigo este tiempo.

A mi pareja, por ser un apoyo al que recurrir (con bastante frecuencia) en los malos momentos. Por los detalles, por la paciencia y por ser un pilar clave en mi desarrollo personal.

Por último, a mi familia, por el apoyo incondicional durante todo este trayecto, sobre todo a ti, Maruca, que, aunque ya no estés presente, se que habrías estado orgullosa de mí.

“Se aprende a base de palos”

Resumen

Este trabajo presenta el desarrollo y caracterización de novedosos recubrimientos para microextracción en fase sólida basados en la red metal-orgánica CIM-80(Al). Estos dispositivos fueron generados en tres etapas: (1) tratamiento del soporte de plata mediante diferentes procedimientos, (2) funcionalización del soporte y (3) crecimiento *in-situ* de CIM-80(Al). Se evaluó la eficacia de extracción de todos los recubrimientos para la determinación de un conjunto de contaminantes orgánicos usando microextracción en fase sólida en combinación con cromatografía gaseosa con detección de ionización en llama.

Abstract

This work presents the development and characterization of novel coatings for solid-phase microextraction based on the CIM-80(Al) metal-organic framework. These devices were generated in three steps: (1) silver support treatment using different procedures, (2) support functionalization, and (3) *in-situ* growth of CIM-80(Al). The extraction efficiency of all coatings was evaluated for the determination of a group of organic pollutants using solid-phase microextraction in combination with gas chromatography coupled and flame ionization detection.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Redes metal-orgánicas (MOFs).....	1
1.2. MOFs en técnicas de preparación de muestra	3
1.2.1. MOFs en extracción en fase sólida miniaturizada	5
1.3. MOFs en SPME	7
1.3.1. Características de los materiales	9
1.3.2. Técnicas de anclaje.....	10
1.4. MOFs en aplicaciones medioambientales.....	12
2. Objetivos	19
3. Experimental.....	21
3.1. Reactivos, disoluciones y materiales	21
3.2. Limpieza del material	23
3.3. Instrumentación y equipos	24
3.4. Procedimientos.....	25
3.4.1. Pretratamiento del soporte de plata	25
3.4.2. Funcionalización del soporte de plata	25
3.4.3. Preparación de las fibras de CIM-80(Al).....	26
3.4.4. Caracterización de los dispositivos	27
3.4.5. Condiciones de DI-SPME-GC-FID.....	27
4. Discusión de resultados	29
4.1. Preparación de la fibra de CIM-80(Al)	29
4.1.1. Tratamiento previo de soportes	29
4.1.2. Preparación de los recubrimientos.....	30
4.2. Selección del tratamiento previo	33
4.2.1. Estudio de fibras comerciales	33
4.2.2. Estudio de la modalidad de extracción.....	34
4.2.3. Estudio de las capacidades extractivas de las fibras de MOF	35
4.3. Optimización del método DI-SPME-GC-FID.....	37

4.3.1. Screening de las variables influyentes del proceso	37
4.3.2. Optimización mediante diseño Doehlert	39
4.3.3. Estudio de capacidad extractiva de la fibra de CIM-80(AI) bajo condiciones de compromiso de la fibra comercial.....	43
4.4. Validación parcial del método con la fibra de PDMS	43
5. Conclusiones y líneas de trabajo futuras	47
Abreviaturas	49
Referencias.....	53

1. Introducción

1.1. Redes metal-orgánicas (MOFs)

Las redes metal-orgánicas (MOFs) son estructuras cristalinas tridimensionales compuestas por centros metálicos (cationes o clústeres) unidos entre sí mediante ligandos orgánicos a través de enlaces de coordinación (1). Estos materiales poseen porosidad permanente, ultra-baja densidad, adecuada estabilidad térmica y química, y las mayores áreas superficiales conocidas, en ocasiones con valores superiores a $6000 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ (2,3). Además de estas propiedades, los MOFs pueden ser fácilmente funcionalizables y sufrir modificaciones post-síntesis para modular sus poros. Estos factores han provocado que, tan solo en el período 2020-2021, se hayan publicado más de 10000 artículos indexados en revistas del *Journal of Citation Reports* (JCR) relativos a MOFs (4).

La topología de la estructura de los MOFs y sus propiedades dependen de los componentes del material: los centros metálicos y los ligandos orgánicos. En primer lugar, los centros metálicos del MOF actúan como nodos en la red cristalina y describen la conectividad de la red. Los ligandos orgánicos (SBUs por sus siglas en inglés “*secondary building units*”), por su parte, definen la cantidad de nodos que conectan la red cristalina y el tamaño de poro (5).

La innumerable cantidad de combinaciones posibles de metales y ligandos y la posibilidad de diseñar MOFs con diferentes tamaños de poro y superficies específicas hace que se les considere como materiales cristalinos de diseño (1,6), existiendo más de 75000 estructuras teóricas de MOFs actualmente registradas en el *Cambridge Crystallographic Data Centre* (1). Dado que no existe un criterio único para su nomenclatura, en ocasiones la abreviatura de los MOFs hace alusión a la institución donde fue sintetizado por primera vez. Algunos ejemplos son el *Canary Islands Material* (CIM) (7), *Hong Kong University of Science and Technology* (HKUST) (8) o *Matériaux de l'Institut Lavoisier* (MIL) (9). Por el contrario, otras nomenclaturas hacen alusión directa a la composición del material, como la familia de los *Zeolitic Imidazolium Framework* (ZIF) (10).

A pesar de la elevada complejidad de los MOFs, como resultado de su alto grado de ordenamiento, las rutas sintéticas para su fabricación son generalmente sencillas. Hay tres aspectos principales en la síntesis de MOFs: (1) el requerimiento de contacto estrecho de metal y ligando, (2) el empleo de moduladores sintéticos para ralentizar el crecimiento del cristal y modular la disponibilidad de los ligandos en la red y (3) el tiempo de reacción.

En base este último aspecto, existen diversas metodologías para la síntesis de estos materiales. Las metodologías lentas como, por ejemplo, la evaporación lenta [11] y difusión lenta (12), emplean largos tiempos de síntesis. En la evaporación lenta, el MOF se forma progresivamente a medida que se evapora el disolvente y se concentra la disolución de los precursores. Por el contrario, durante la difusión lenta, se genera el MOF en la interfase de dos fases inmiscibles de los precursores.

Asimismo, se diferencian las metodologías de síntesis rápidas, que permiten la formación del cristal generalmente en un intervalo de tiempo inferior de 24 horas. Uno de estos métodos es la síntesis solvo(hidro)termal, método que además es el más comúnmente empleado para la preparación de MOFs (13). La síntesis en estos casos se lleva a cabo en el interior de un sistema a volumen constante y bajo condiciones de presión y temperatura controladas como, por ejemplo, en un autoclave. Los disolventes polares de naturaleza orgánica, tales como la N,N-dimetilformamida (DMF), facilitan el proceso de síntesis permitiendo una buena solubilización de los reactivos (1). Las tendencias actuales han propuesto variaciones a los procedimientos de síntesis más convencionales y que implican la sustitución de disolventes orgánicos por agua (7) o el uso de procedimientos más eficientes que permitan reducir aún más los tiempos de síntesis (5). Algunos de estos procedimientos son la síntesis asistida por microondas (14,15), sono-química (16), electroquímica (17) o mecano-química (18).

Una vez sintetizado el MOF, se realizan procedimientos de lavado y activación del material para liberar los poros de restos de disolvente y de reactivos de síntesis. Los procedimientos más habituales de limpieza y activación incluyen lavados con el propio disolvente de reacción o disolventes que se puedan eliminar más fácilmente, como metanol (19) o agua (20), y su posterior evaporación mediante el calentamiento del MOF.

Finalmente, es necesaria la etapa de caracterización que permita definir las características principales de los MOFs (21-23). Entre las técnicas de caracterización más empleadas destaca la difracción de rayos X, tanto de monocristal (XRD) como de policristal (PXRD), que permiten definir la cristalinidad del material (15).

La porosidad es otra de las características principales a estudiar en estos materiales. A través de técnicas adsorción de N₂, se pueden conocer parámetros de gran interés como las áreas superficiales o los volúmenes de poro del MOF (24).

Existen otras técnicas que se emplean ocasionalmente para el estudio de estas propiedades relevantes. Entre ellas destaca el análisis termogravimétrico (TGA), que

permite definir la estabilidad térmica del MOF, permitiendo asegurar la integridad del material bajo las distintas temperaturas de trabajo (25).

La identificación de grupos funcionales en la estructura mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) es también un estudio de interés, permitiendo identificar la existencia de grupos funcionales propios de los ligandos, o introducidos mediante funcionalizaciones (9).

La caracterización por microscopía electrónica de barrido (SEM) permite analizar la morfología de los cristales obtenidos (7). Además, el acople a detectores de energías dispersivas de rayos X (EDX) permite llevar a cabo estudios composicionales semicuantitativos, de especial interés para el estudio de superficies y análisis de composites basados en MOFs (26).

Una vez sintetizados y correctamente caracterizados, los MOFs han servido para su uso en gran variedad de aplicaciones tales como catálisis heterogénea (27), sensores (28) o, más recientemente, en el desarrollo de técnicas de preparación de muestra en Química Analítica (29).

1.2. MOFs en técnicas de preparación de muestra

La etapa de preparación de muestra constituye uno de los pilares principales dentro del campo del análisis químico. Esta etapa normalmente es resultado de la complejidad de las matrices de estudio y los bajos niveles de concentración de los analitos de interés en las muestras. En este sentido, se entiende como etapa de preparación de la muestra a las diferentes técnicas y procedimientos que permiten la eliminación de las especies que puedan ser interferentes en la determinación analítica. En ocasiones, además, estos tratamientos pueden incluir la preconcentración de los analitos de interés, puesto que se pretende conseguir, en la mayoría de las aplicaciones analíticas, métodos de alta sensibilidad, con límites de detección (LOD) del orden de los microgramos por litro o incluso los nanogramos por litro en el caso de muestras acuosas (2).

Las técnicas de preparación de muestra convencionales tales como la extracción líquido-líquido (LLE, del inglés "*liquid-liquid extraction*") y la extracción en fase sólida (SPE, del inglés "*solid-phase extraction*"), han afrontado parcialmente los problemas anteriormente señalados en relación con la complejidad de las muestras (30,31). Sin embargo, presentan otros inconvenientes adicionales como su elevado coste, el

requerimiento de cantidades elevadas de disolventes orgánicos y el empleo de procedimientos largos y complicados, que requieren de personal altamente cualificado (32). Por ello, se requiere de técnicas alternativas que solventen estas limitaciones.

El desarrollo de las técnicas de preparación de muestra se ha visto influenciado por la aparición de la Química Analítica Verde (GAC) (33). La GAC es una tendencia en Química Analítica que promueve el desarrollo de procedimientos analíticos medioambientalmente sostenibles a través de la práctica de 12 principios diferentes. Conviene señalar dos principios de la GAC:

- **Principio 11**, vinculado con la necesidad de modificar las técnicas convencionales mediante la incorporación de nuevos materiales medioambientalmente más sostenibles, nuevas configuraciones y metodologías que brinden menor toxicidad, más robustez y un menor coste.
- **Principio 5**, relacionado con la miniaturización del equipamiento, incrementando la rapidez de los ensayos, sin verse perjudicada la sensibilidad, selectividad y reproducibilidad de las metodologías.

En relación con el principio 11 de la GAC, dentro de los materiales de extracción de naturaleza sólida introducidos en las técnicas de preparación de muestra, se ha de señalar indiscutiblemente la importancia de los MOFs (10). Los MOFs han sido empleados como materiales de extracción por sí solos, así como en combinación con otros tipos de novedosos materiales, donde las propiedades de ambos se unifican o se explotan de forma que se consiga un efecto sinérgico. Muchos de estos materiales híbridos forman composites de dos o más materiales donde cada parte del mismo juega un papel clave en el rendimiento del material (5).

En lo que respecta al principio 5 de la GAC, las técnicas de extracción miniaturizadas son una alternativa a las técnicas más convencionales. En el caso particular de que el material de extracción sea un MOF (o composite basado en MOFs), las técnicas miniaturizadas más empleadas han sido la extracción en fase sólida miniaturizada (μ SPE) (34), así como sus variantes miniaturizada dispersiva (D- μ SPE) (13) y miniaturizada dispersiva magnética (M-D- μ SPE) (35), y la microextracción en fase sólida (SPME) en sus distintas configuraciones (1). A continuación, se señalarán los aspectos principales relativos al uso de MOFs con estas técnicas.

1.2.1. MOFs en extracción en fase sólida miniaturizada

La μ SPE es una técnica que nace como una modificación de la SPE convencional y que se caracteriza por requerir de pequeñas cantidades de sorbente (del orden de unos pocos miligramos de MOF), y de muestra (2). La Figura 1 describe las etapas del proceso extractivo por μ SPE: la extracción y la desorción. Este procedimiento es análogo al desarrollado en SPE, pero generalmente en un sistema (cartucho o disco) de dimensiones más pequeñas. La incorporación de MOFs a la μ SPE aporta a la técnica unas mejores prestaciones en comparación con los materiales de extracción convencionales, permitiendo, por ejemplo, análisis más selectivos mediante la funcionalización de las estructuras (13).

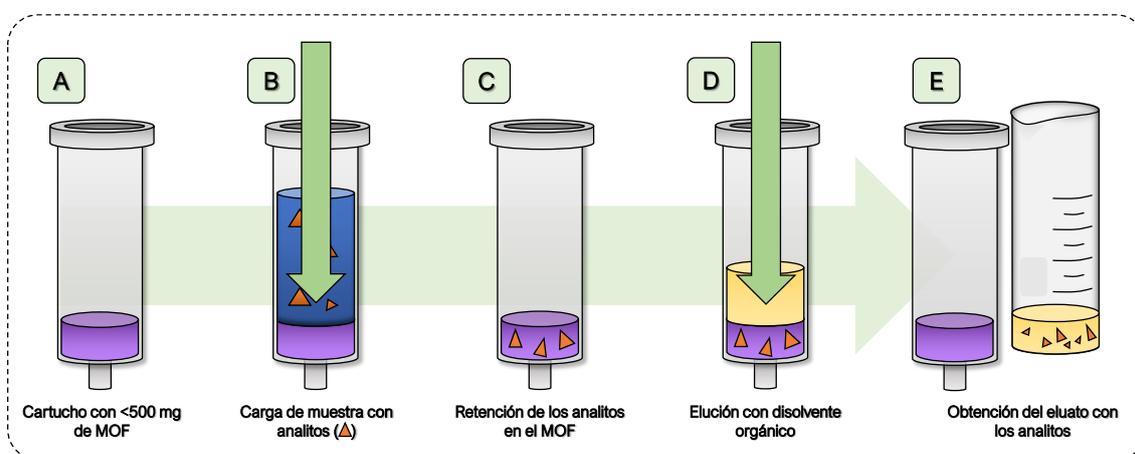


Figura 1. Procedimiento de μ SPE, siendo **A)** requerimiento de material de extracción (MOF), **B)** carga de la muestra en el cartucho de extracción, **C)** los analitos quedan retenidos en el MOF, **D)** elución de los analitos con un pequeño volumen disolvente orgánico (menor al volumen de carga de la muestra para asegurar preconcentración), **E)** obtención del eluato orgánico con los analitos que inicialmente estaban en la muestra.

La D- μ SPE, por su parte, se fundamenta en la dispersión del material de extracción en la muestra, generalmente favorecida por la aplicación de agitación vigorosa. La Figura 2 muestra el esquema general del proceso extractivo. Las elevadas áreas superficiales y porosidad de los MOFs les confieren especial interés en esta modalidad, permitiendo interacciones analito-MOF fuertes, incrementando así la eficacia del proceso empleando cortos tiempos de extracción (2).

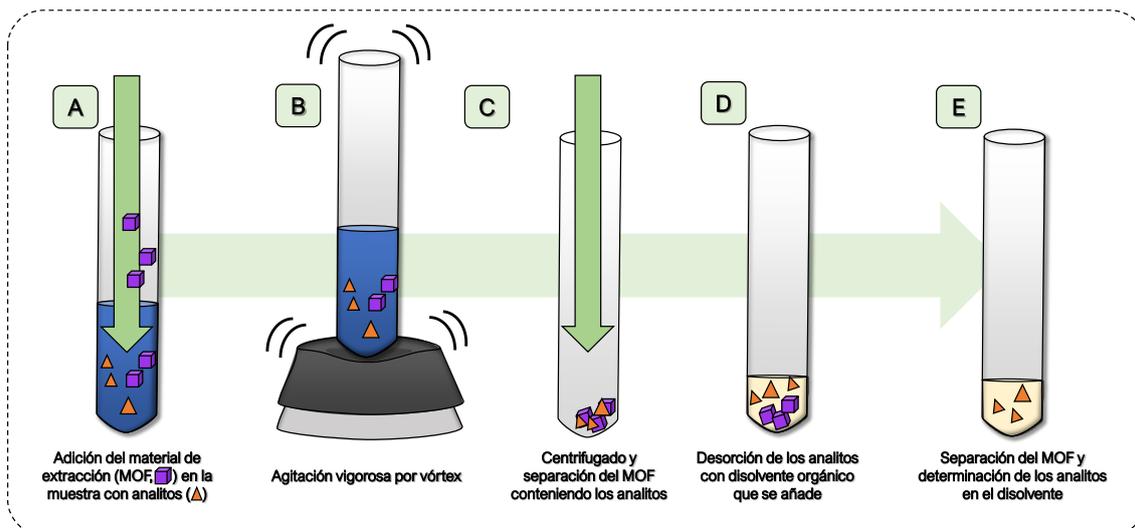


Figura 2. Procedimiento de D- μ SPE, siendo **A)** adición del material de extracción a la muestra, **B)** extracción de los analitos en el MOF mediante agitación, **C)** eliminación de la muestra por centrifugado y decantación, **D)** desorción de los analitos mediante adición de un disolvente orgánico, **E)** separación del MOF y uso del disolvente de desorción conteniendo los analitos en la determinación posterior.

Por último, la M-D- μ SPE es una variante de la D- μ SPE en la que el material de extracción presenta un componente magnético. Con este tipo de materiales se consigue simplificar la etapa de aislamiento del material gracias del uso de imanes (evitando así pasos de centrifugación y/o filtración). La Figura 3 muestra el esquema del procedimiento. Es común el uso de MOFs formando composites con materiales magnéticos como pueden ser las nanopartículas magnéticas, aunando las propiedades de ambos materiales (36).

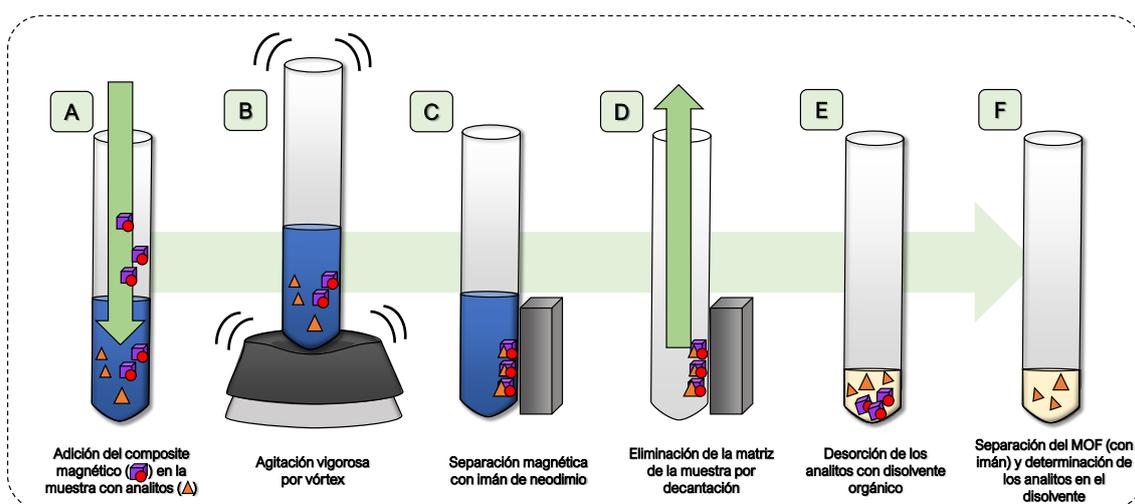


Figura 3. Procedimiento de M-D- μ SPE, siendo **A)** la adición del material de extracción (MOF) **B)** extracción de los analitos en el MOF, **C)** retención del material mediante un campo magnético, **D)** simple decantado de la muestra, **E)** desorción de los analitos con

disolvente orgánico, F) separación del MOF (con un imán) y uso del disolvente de desorción conteniendo los analitos en la determinación posterior.

1.3. MOFs en SPME

La SPME es una técnica de microextracción desarrollada por Pawliszyn y colaboradores en 1989 (37). En su modo más convencional, se basa en el uso de un soporte sólido (por ejemplo, un capilar de sílice o un alambre metálico) sobre el que se recubre un pequeño volumen (en el orden de los microlitros) de material de extracción sólido o líquido muy viscoso a modo de una fibra capilar. Este dispositivo se monta en un sistema que asemeja una micro-jeringa. Aunque Supelco (actualmente Sigma-Aldrich - Merck KGaA) fue la casa comercial que explotó la patente de la técnica en sus inicios (38), actualmente otras empresas comercializan fibras de SPME con distintos tipos de recubrimientos poliméricos y diversos grosores. Algunos ejemplos de casas comerciales son Agilent Technologies (39), PAL (40) y Gerstel (41).

La Figura 4 muestra un esquema del procedimiento de SPME, que se basa en dos etapas: la extracción y la desorción. En la extracción, la fibra de SPME se expone a la muestra, ya sea directamente (modalidad de inmersión directa, DI) (24) o al espacio en cabeza formado en el vial donde se encuentra la muestra (modo de espacio en cabeza, HS) (42). Por tanto, el modo de DI-SPME es indicado para la determinación de analitos no volátiles y semivolátiles presentes muestras líquidas. El modo de HS-SPME, sin embargo, es indicado para la extracción de analitos volátiles o semivolátiles y facilita el análisis directo (sin etapas de pretratamiento) de muestras gaseosas, líquidas o sólidas. La extracción de los analitos de interés en todos los casos se consigue porque se establece un equilibrio de reparto de los analitos entre la muestra y la fibra de SPME.

La etapa de desorción puede ser de dos tipos: desorción térmica (43) y desorción con disolvente orgánico (21). La desorción térmica es indicada cuando se emplea cromatografía de gases (GC) como técnica posterior de separación de los analitos previo a la determinación. Esta modalidad se basa en la introducción de la fibra de SPME en el inyector del cromatógrafo, el cual se encuentra a elevadas temperaturas. En estos casos, se consigue la completa eliminación de disolventes orgánicos, por lo que se considera que la técnica es *solvent-free* (5). En la desorción con disolvente orgánico, la fibra se expone a un volumen pequeño de disolvente, el cual es posteriormente inyectado en el instrumento de análisis por cromatografía líquida (LC), GC o electroforesis capilar (CE).

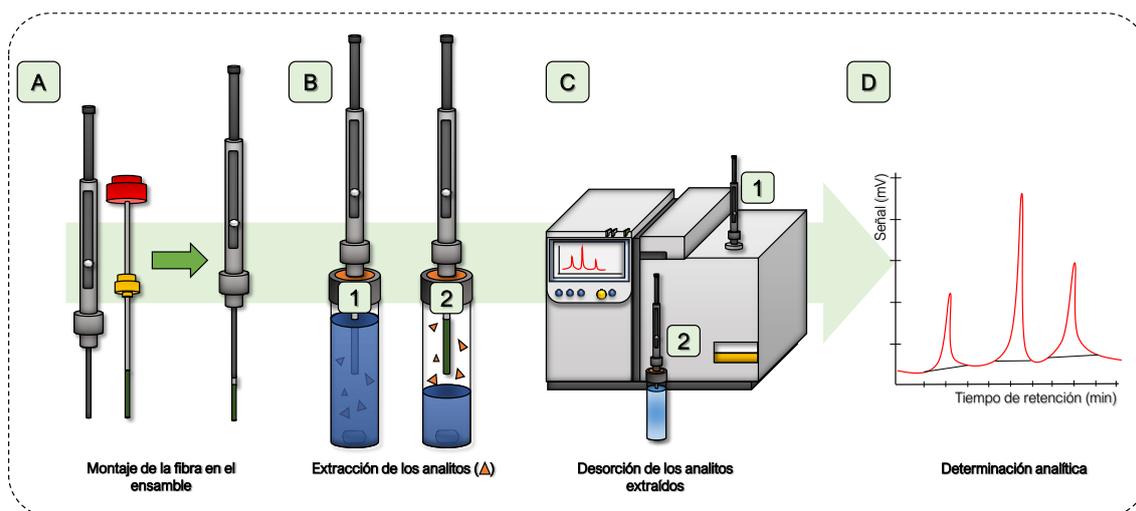


Figura 4. Procedimiento de SPME, siendo **A)** montaje de la fibra en el ensamblaje, **B)** extracción de los analitos en el MOF en modalidad DI (1) o HS (2), **C)** desorción térmica (1) o mediante disolvente (2) de los analitos, **D)** determinación analítica de los compuestos en la muestra.

La SPME presenta diversas ventajas como técnica de microextracción. En primer lugar, aunque es una técnica no exhaustiva, se alcanzan elevados niveles de preconcentración debido a los pequeños volúmenes de material de extracción empleados. Además, permite realizar análisis *on-site*, es una técnica automatizable y rápida y permite la reutilización de las fibras de SPME, con tiempos de uso de hasta 300 ciclos de extracción/desorción en el caso de fibras convencionales (5).

Por otro lado, los soportes de sílice, que son los que se usaron inicialmente en las fibras comerciales de Supelco, son frágiles. Además, la mayoría de los recubrimientos comerciales disponibles se basan en polímeros como, por ejemplo, el poliacrilato (PA), el polidimetilsiloxano (PDMS) o combinaciones (por ejemplo, carboxen-PDMS – CAR-PDMS – o divinilbenzeno/CAR-PDMS – DVB/CAR-PDMS). Estos polímeros presentan limitaciones en cuanto a polaridad y selectividad. En los últimos años, la SPME ha evolucionado en aras de mejorar estas dos limitaciones de robustez y selectividad. Por un lado, se han desarrollado numerosas modificaciones a partir de los soportes de sílice. Alternativas más robustas de soportes que se han introducido en SPME son soportes metálicos como el acero (44), el cobre (45), el nitinol (7) o la plata (46).

La evolución de la SPME también se ha enfocado hacia la incorporación de novedosos materiales como recubrimientos. Estos materiales permiten mejorar la selectividad y la sensibilidad de la técnica. En este sentido, los MOFs (o composites

basados en MOFs) presentan características adecuadas para su uso en SPME, debido especialmente a sus estructuras de tipo cristalino (1).

1.3.1. Características de los materiales ideales en microextracción en fase sólida

En la sección anterior se planteó la necesidad de disponer de nuevos materiales de extracción en SPME y sobre la posibilidad del empleo de MOFs. De hecho, los materiales de SPME deben presentar una serie de características básicas para que su uso en esta técnica sea viable (1, 5). A continuación, se resumen algunas de estas características y las ventajas del empleo de MOFs en SPME:

- **Estabilidad química:** la estabilidad química es un factor determinante cuando se trabaja en DI-SPME, donde el material de extracción entra en contacto con la matriz de la muestra. El empleo de pH extremos y la presencia de sales disueltas u otras especies interferentes puede causar el deterioro de las fibras de SPME en esta modalidad. Los MOFs compuestos de Zn^{2+} , Zr^{4+} o metales trivalentes como Al^{3+} , Fe^{3+} o Cr^{3+} , muestran gran estabilidad en medios acuosos (1).
- **Estabilidad térmica:** los materiales de extracción en SPME deben ser estables térmicamente, especialmente cuando la técnica requiere de desorción térmica previa a su aplicación en GC. La mayoría de MOFs presentan la ventaja de poseer estabildades térmicas superiores a las temperaturas de desorción habitualmente empleadas en el inyector del GC (<350 °C). De igual forma, es necesario realizar un estudio previo de la estabilidad térmica del MOF de cara a asegurar que la estructura del material no se vea comprometida por el empleo de estas temperaturas (5).
- **Uniformidad del recubrimiento de SPME:** los recubrimientos de SPME deben disponerse de forma uniforme sobre el soporte sólido para conseguir resultados analíticos reproducibles, especialmente en el caso de materiales de extracción sólidos como son los MOFs, que extraen analitos vía un mecanismo de adsorción. En ese sentido, los MOFs preparados por crecimiento *in-situ* en el soporte, que se discutirán en la sección 1.3.2, suelen ser presentar ventajas respecto a otros procedimientos de preparación. Además, los MOFs presentan ventajas con respecto a otros materiales como los polímeros, que pueden sufrir procesos de hinchamiento durante la extracción que pueden llegar incluso, a deteriorar el material (1).

- **Área superficial y volumen de poro:** en el caso particular de que el recubrimiento de SPME sea un MOF, la estructura interna (área y volumen de poro) es uno de los aspectos más importantes, de los que dependerá la capacidad extractiva del dispositivo. La elección adecuada del MOF deberá permitir la entrada de forma selectiva de los analitos de interés al interior de las cavidades. Estos parámetros pueden modularse a través de funcionalizaciones y modificaciones de los ligandos, permitiendo sintetizar recubrimientos con una elevada selectividad (5).

1.3.2. Técnicas de anclaje del MOF al soporte

Los procesos de preparación y anclaje del recubrimiento de MOF al soporte son etapas cruciales que definen aspectos como la morfología, la homogeneidad o la robustez del recubrimiento. El proceso de preparación de las fibras de MOF-SPME se inicia con la selección del soporte (generalmente sílice fundida (47) o alambres metálicos como acero inoxidable (SSW, del inglés *stainless steel wire*) (1,48). Tras esto, en la mayoría de los casos se realizan tratamiento(s) o acondicionamiento(s) del soporte con objeto de obtener superficies rugosas, incrementando el área superficial y mejorando la posterior fijación del MOF. En base al tratamiento aplicado se obtendrán recubrimientos de SPME con distintas características (5). Algunas técnicas de tratamiento del soporte son el lavado con HF (47), HNO₃ (49) o agua regia (HCl:HNO₃, 3:1) (50).

Una vez el soporte ha sido acondicionado, el siguiente paso es la preparación del MOF y su integración o anclaje en el soporte. Estos procedimientos pueden realizarse en etapas sucesivas o simultáneas. Además, el anclaje MOF al soporte acondicionado puede ser el resultado de procesos físicos o químicos. En el primer caso, el MOF se sintetiza en una primera etapa tal y como se señaló en la sección 1.1. Tras esto, se pone en contacto con el soporte acondicionado, quedando el MOF retenido debido a la acción de procesos físicos. Los procedimientos de anclaje físico más utilizados son la adhesión física mediante resinas poliméricas (50), mediante procesos sol-gel (51) o electrodeposición del polímero (52) y el recubrimiento capa a capa (25). La adhesión física a través de pegamentos poliméricos resulta la técnica más sencilla. Este procedimiento consiste en el impregnado del soporte acondicionado con el pegamento adhesivo y su posterior contacto con el polvo de MOF, quedando retenido en su superficie. En otros casos, se utiliza una disolución de los reactivos precursores de un polímero (sol) en el que el MOF es dispersado y en el que

se introduce el soporte acondicionado. El MOF queda retenido en el polímero que resulta del procedimiento sol-gel. Se presenta en la Figura 5 el esquema del proceso.

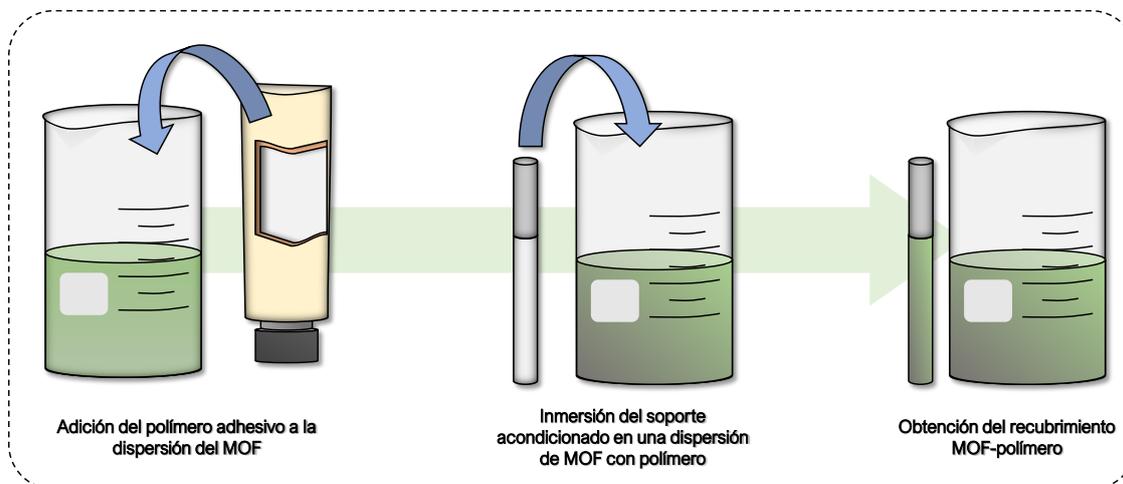


Figura 5. Procedimiento de anclaje del recubrimiento de MOF al soporte de SPME usando un procedimiento sol-gel en el que el MOF fue dispersado.

Los procedimientos de recubrimiento capa a capa (LBL, del inglés “*layer-by-layer*”) se caracterizan por la generación de recubrimientos de MOF por etapas. Para ello, el soporte funcionalizado se sumerge en disoluciones de metal y ligando, de forma alternada por un tiempo definido, repitiéndose este proceso varias veces permitiendo la generación de un recubrimiento homogéneo, con un grosor controlado (53). En la Figura 6 se esquematiza el proceso de preparación del recubrimiento.

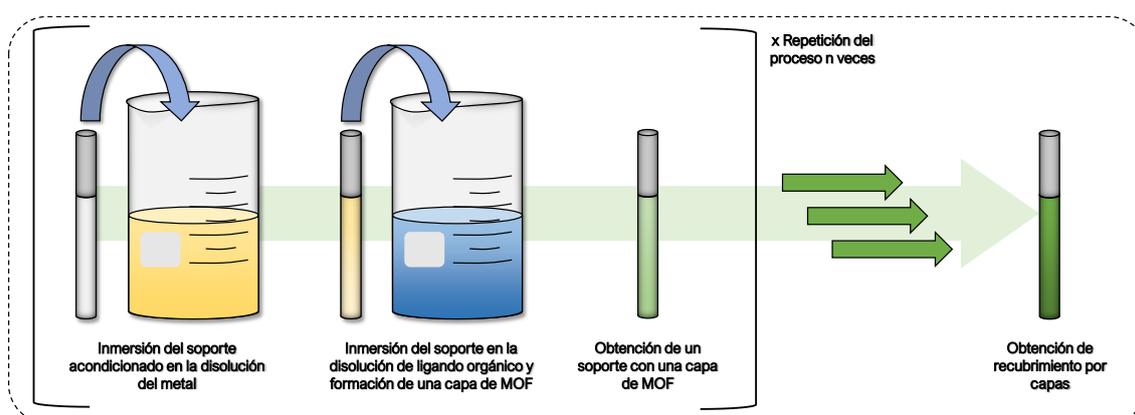


Figura 6. Procedimiento de anclaje del recubrimiento de MOF al soporte de SPME utilizando el procedimiento de capa a capa (LBL, del inglés “*layer by layer*”). El valor “n” indica el número de veces que se repite el proceso de recubrimiento, que se corresponde con el número de capas del mismo.

Por otro lado, el método de crecimiento *in-situ* se caracteriza por la generación del MOF directamente sobre el soporte (10). Para ello, el soporte es previamente funcionalizado para que contenga un grupo funcional en su superficie que permita la formación de centros de nucleación a partir de los cuales crezca la estructura tridimensional del MOF. Por lo tanto, se generan fibras en las que el MOF se encuentra enlazado químicamente al soporte. Para que esto ocurra, el soporte es acondicionado, funcionalizado y, finalmente sumergido en una disolución de la sal metálica y el ligando orgánico precursores del MOF, los cuales se hacen reaccionar bajo las condiciones adecuadas (6). En la Figura 7 se muestra un esquema del proceso descrito. Algunas modificaciones propuestas en los últimos años plantean el uso del propio alambre metálico como centro metálico parte del MOF (8) o la creación espejos de plata sobre el soporte antes del crecimiento del MOF (54).

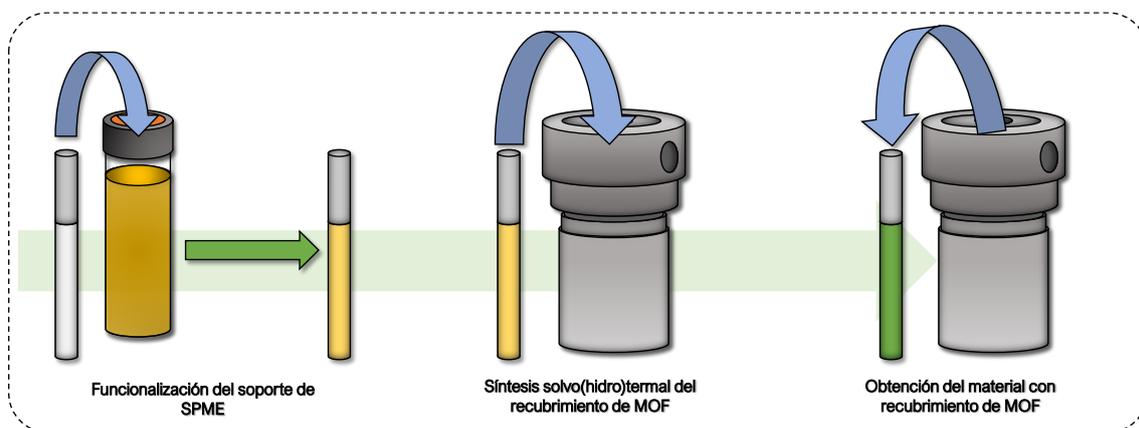


Figura 7. Procedimiento síntesis del recubrimiento de MOF y anclaje químico al soporte de SPME vía el método de crecimiento *in-situ*.

1.4. MOF-SPME en aplicaciones ambientales

Las aplicaciones analíticas de monitorización medioambiental en general son largas y requieren de una o varias etapas de preparación de muestra. Esto es debido a la complejidad de las muestras analizadas y los bajos niveles de concentración de los analitos estudiados. En los últimos años, se ha producido un aumento significativo de las aplicaciones de MOF-SPME en esta área, en parte debido a sus ventajas en lo que se refiere a sensibilidad, selectividad y simplicidad del procedimiento. La Tabla 1 recoge algunos ejemplos representativos de métodos de MOF-SPME publicados en los últimos dos años para la determinación de diversas familias de contaminantes (7,10,24,26,42,43,47-49,51,52,55-59).

Tabla 1. Aplicaciones de fibras de SPME con recubrimientos de MOF con fines medioambientales.

MOF	Soporte	Preparación de la fibra de SPME	Analito ^a / Muestra	Acondicionamiento del soporte ^b	Método analítico ^c	LOD ^d / LOQ ^e (ng·L ⁻¹)	RSD _{intra-día} ^f / RSD _{inter-fibra} ^g	RR ^h (%)	Ref.
UiO-66(Zr)	SSW ⁱ	Electro-deposición	VOCs/ resinas de intercambio iónico	PEDOT ⁱ	HS-SPME-GC-FID	30/ -	12,0/ 12,3	84,5–117	52
PUM210	Silice	Adhesión física	PAHs/ agua subterránea	Pegamento epoxi	DI-SPME-GC-MS	3,7/ -	16/ -	85–117	47
UiO-66-OH(Zr)	SSW ⁱ	Adhesión física	PBDEs/ extractos de leche	Silicona	DI-SPME-GC-MS	0,35/ 0,75	6,7/ -	74,7–118	43
Zr-MOF	SSW ⁱ	Adhesión física sol-gel	NSAID/ agua de río	Óxido de grafeno + fosfato de aluminio y cromo	DI-SPME-GC-FID	30/ 100	3,5/ 5,7	97–99	51
MIL-101(Cr)	SSW ⁱ	Electro-deposición	MTBE ⁱ / suelo	Polipirrol	HS-SPME-GC-FID	0,01/ 0,4 (ng·g ⁻¹)	8/ 26	88–117	49

Tabla 1 (continuación).

MOF	Soporte	Preparación de la fibra de SPME	Analito ^a / Muestra	Acondicionamiento del soporte ^b	Método analítico ^c	LOD ^d / LOQ ^e (ng·L ⁻¹)	RSD _{intra-día} ^f / RSD _{inter-fibra} ^g	RR ^h (%)	Ref.
ZIF-67(Co)	Ni-Cr	Adhesión física	Pesticidas/ agua	Silicona	DI-SPME-IMS	150/ 500	-/ 6	–	26
ZIF-8(Zn)	SSW ⁱ	Adhesión física	BTEX/ agua de río	Silicona	HS-SPME-GC-MS	0,21/ 0,70	8,1/ 7,3-	79,4–113	48
UiO-66-NH ₂ (Zr)	SSW ⁱ	Adhesión física	PCPs/ agua de río	Silicona	HS-SPME-GC-MS	2,1/ 7,1	6,0/ 5,8	82–115,6	42
MIL-101(Cr)	SSW ⁱ	Capa a capa	cVMS/ agua residual	Polisulfona	DI-SPME-GC-MS	60/ 300	-/ -	–	55
ZIF-67(Co)	Nitinol	Crecimiento in-situ	PAHs/ agua helada	-	DI-SPME-LC-UV	0,042/ 0,13	5,8/ 8,5	95,6–103	56
NH ₂ -MIL-125- (Ti)	SSW ⁱ	Adhesión física	Pesticidas/ agua	g-C ₃ N ₄	DI-SPME-GC-MS	7,5 / 23	11,7/ -	82,6–118	24

Tabla 1 (continuación).

MOF	Soporte	Preparación de la fibra de SPME	Analito ^a / Muestra	Acondicionamiento del soporte ^b	Método analítico ^c	LOD ^d / LOQ ^e (ng·L ⁻¹)	RSD _{intra-día} ^f / RSD _{inter-fibra} ^g	RR ^h (%)	Ref.
CIM-80(Al)	Nitinol	Crecimiento in-situ	PCPs/ agua residual y marina	APTES	HS-SPME-GC-MS	19/ 19	20/-	81,6–118	57
UiO-66(Zr)	SSW ⁱ	Crecimiento in-situ	PCPs/ agua de río	Espejo de plata y MAA	HS-SPME-GC-MS	0,040/ 0,13	9,3/ 9,3	90,2–102	58
MIL-101(Cr)	SSW ⁱ	Electro-deposición	Aldehídos/ fluido biológico	Fe ₃ O ₄ y PANI	HS-SPME-GC-FID	0,01/ 0,1	7,1/ 15,7	–	59
ZIF-8(Zn)	SSW ⁱ	Deposición por vapor químico y crecimiento in-situ	PCPs / agua	2-metilimi-dazol	HS-SPME-GC-FID	2,0/ -	16/ 23	–	10

Tabla 1 (continuación).

MOF	Soporte	Preparación de la fibra de SPME	Analito ^a / Muestra	Acondicionamiento del soporte ^b	Método analítico ^c	LOD ^d / LOQ ^e (ng·L ⁻¹)	RSD _{intra-día} ^f / RSD _{inter fibra} ^g	RR ^h (%)	Ref.
CIM-80(AI)	Nitinol	Crecimiento in-situ	PAHs/ orina y café	-	DI/HS- SPME-GC- MS	3,0/ 10	21/ -	78,7–107	7

^a Analitos: **BTEX**: compuestos homólogos del benceno, **cVMS**: metilsiloxano cíclico volátil, **MTBE**: metil tert-butil éter, **NSAID**: antiinflamatorios no esteroideos, **PAH**: hidrocarburos aromáticos policíclicos, **PBDE**: polibromo difenil éter, **PCP**: producto de cuidado personal, y **VOC**: compuestos orgánicos volátiles.

^b Acondicionamiento del soporte: **APTES**: (3-aminopropil)triextoxisiloxano, **MAA**: ácido mercaptoacético, **PANI**: polianilina y **PEDOT**: poli(3,4-etilendioxtiofeno).

^c Técnica analítica: **DI**: inmersión directa, **FID**: detector de ionización en llama, **GC**: cromatografía de gases, **HS**: espacio en cabeza, **IMS**: espectrometría de movilidad iónica, **LC**: cromatografía líquida, **MS**: espectrometría de masas, **SPME**: microextracción en fase sólida y **UV**: detector ultravioleta.

^d Límite de detección.

^e Límite de cuantificación.

^f Desviación estándar relativa, calculada mediante experiencias realizadas durante el mismo día.

^g Desviación estándar relativa, calculada mediante experiencias realizadas con diferentes fibras de SPME de la misma naturaleza.

^h Recuperación relativa.

ⁱ Alambre de acero inoxidable.

Entre los MOFs más empleados destacan el UiO-66(Zr) (58) así como sus variables funcionalizadas UiO-66-OH(Zr) (43) y UiO-66-NH₂(Zr) (42). Destaca de igual manera el uso del MIL-101(Cr) (49,55,59), el NH₂-MIL-125(Ti) (24), el ZIF-8(Zn) (10,48) y el ZIF-67(Co) (26,56). También, se encuentra entre los MOFs más empleados el CIM-80(Al) (7,57).

En lo que respecta a los soportes, destaca el empleo de alambres de acero inoxidable (10,24,42,43,48,49,51,52,55,58,59), que da a lugar a fibras de SPME más robustas en comparación con fibras basadas en soportes de sílice (47). Asimismo, se han descrito otras alternativas también de mayor robustez basadas en aleaciones metálicas como Ni-Cr (26) o nitinol (7,56,57), que presentan además ventajas para su acondicionamiento y funcionalización antes de su recubrimiento con el MOF.

En cuanto a los métodos de preparación de fibras de SPME, destaca por su simplicidad el procedimiento de adhesión física usando pegamentos poliméricos o siliconas (24,26,42,43,47,48), pero que poseen desventajas desde el punto de vista operativo a la hora de asegurar reproducibilidad inter-batch. También, se han descrito gran variedad procesos de crecimiento *in-situ* del MOF en el soporte (7,10,56-58), que dan lugar a fibras más estables. Otros métodos menos usados incluyen los procedimientos sol-gel (51), la electrodeposición de un polímero en el que se ha dispersado el MOF (49,52,59) y los procedimientos de capa a capa (55).

En lo que respecta al tipo de analitos, las familias más estudiadas han sido los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) (7,47,56) y compuestos derivados de productos de higiene personal (PCPs, del inglés *Personal Care Products*) (10,42,57), fundamentalmente dado el interés de su monitorización medioambiental.

Los PAHs son compuestos orgánicos lipofílicos constituidos por anillos aromáticos fusionados, que se forman a través de combustiones incompletas de materia orgánica o combustibles fósiles. Las elevadas emisiones de estos compuestos debido a medios de transporte, industria, etc. ha ocasionado su elevada presencia en el medioambiente, detectándose en matrices como agua (56), suelo (60), o alimentos (45). A los PAHs se les considera como un grupo de contaminantes persistentes pues su presencia en el medioambiente y efectos nocivos para la salud se conocen desde hace décadas (con algunas excepciones, cuya presencia en el medio se ha detectado más recientemente). De hecho, diversos organismos, tales como la Unión Europea (61) o la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) (62), han regulado su presencia en diversas matrices

medioambientales. En lo que respecta a la salud, son compuestos carcinogénicos, mutagénicos y tóxicos, y tienden a bioacumularse en los tejidos grasos (63).

Por otra parte, el término PCP engloba a gran variedad de compuestos entre los que destacan los compuestos usados como conservantes (parabenos), así como fragancias (*musk*), desinfectantes, repelentes de insectos, o filtros UV, entre otros (42). Estos compuestos se añaden como ingredientes en gran variedad de productos ampliamente usados en la vida cotidiana, tales como champús, cosméticos, perfumes, cremas solares, etc (57). Además de que muchos de estos productos entran en contacto directo con la piel, su uso excesivo ha causado su elevada presencia en agua (64) y particularmente en aguas residuales (65). Del mismo modo, se les considera contaminantes de preocupación emergente (CECs, del inglés "*contaminants of emerging concern*", o contaminantes emergentes) porque, aunque se conocen desde hace varias décadas, solo recientemente han sido evaluados sus posibles efectos nocivos para la salud, tales como su posible toxicidad y carácter de disruptor endocrino. En lo que se refiere a su normativa, es escasa en lo que respecta a muestras medioambientales. Actualmente, el único PCP regulado en la UE es el *musk* xileno, que podría ser incluido en la lista de sustancias peligrosas prioritarias en los próximos años (66).

Conviene señalar que en los últimos años también se han determinado otras familias de analitos mediante MOF-SPME como los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) (52), los polibromo difenil éteres (PBDEs) (43), antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) (51), metil tert-butil éter (MTBEs) (49), compuestos homólogos del benceno (BTEX) (48), metilsiloxanos cíclicos volátiles (cVMS) (55), pesticidas (24,26) o aldehídos (59).

En lo que respecta al modo de trabajo con MOFs en SPME, se observa un número similar de estudios que utilizan HS-SPME (7,10,42,48,49,52,57-59), y DI-SPME (7,24,26,43,47,51,55,56). La mayoría de estos trabajos usa desorción térmica y GC (7,10,24,26,42,43,47-49,51,52,55,57-59). De hecho, se ha referenciado un único trabajo en el que se emplea desorción líquida acoplada a LC (56).

La incorporación de MOFs en técnicas microextractivas ha permitido alcanzar bajos LODs y LOQs, llegando a niveles de hasta a 30 ng·L⁻¹ y 100 ng·L⁻¹, respectivamente (51). La reproducibilidad de las metodologías se evaluó en términos de desviación estándar relativa (RSD) intra-día e inter-fibra, obteniéndose valores inferiores a 19 % (10,49) y 26 %, respectivamente, con recuperaciones relativas adecuadas, desde 74,7 % (43) hasta el 118 % (24,43,57).

2. Objetivos

La gran versatilidad de los MOFs y sus interesantes propiedades justifican el interés en su empleo como materiales sorbentes en técnicas de microextracción analítica. La mayoría de las aplicaciones descritas en la bibliografía relativas a la preparación de fibras de SPME basadas en MOFs, utilizan métodos de adhesión física con resinas poliméricas. De hecho, existen muy pocos estudios en los que el MOF se ancle químicamente al soporte usando métodos como el de crecimiento *in-situ* y ninguno utiliza alambres de plata como soporte para las fibras. Por todo ello, el objetivo principal de este trabajo de investigación es el de desarrollar fibras de SPME con recubrimientos de CIM-80(Al) generados a través de un crecimiento *in-situ* sobre soportes de plata.

Para alcanzar este objetivo principal, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- El empleo de distintos tratamientos o acondicionamientos del soporte de plata, como son la abrasión química (mediante HNO₃ o NH₃) o la abrasión física (mediante lijado).
- La evaluación de la morfología (rugosidad) del soporte de plata acondicionado, empleando para ello SEM como técnica de caracterización de superficie.
- La obtención de un recubrimiento de CIM-80(Al) sobre los soportes acondicionados empleando para ello el método de crecimiento *in-situ*.
- La caracterización de los recubrimientos de CIM-80(Al) generados mediante SEM y PXRD, estudiando la homogeneidad del recubrimiento y la cristalinidad del recubrimiento obtenido, respectivamente.
- El desarrollo de un método de SPME-GC-FID para la determinación de un grupo de contaminantes orgánicos, entre los que se incluyen tres PAHs y cinco PCPs.
- La realización de un estudio comparativo de la eficacia extractiva de las diferentes fibras de MOF-SPME obtenidas con los diversos tratamientos.

- La comparación de la eficacia extractiva de las fibras de MOF-SPME con fibras comerciales. Para ello, se ha realizado un diseño experimental enfocado a la obtención de las variables más importantes que afectan al método de SPME con fibras comerciales, de forma que permita analizar si las fibras de MOF son competitivas en unas condiciones favorables para la fibra comercial seleccionada.
- La validación parcial del método de DI-SPME-GC-FID con la fibra comercial PDMS.

Con la realización de este trabajo Fin de Máster (TFM), se pretende alcanzar los siguientes objetivos relacionados con la titulación del Máster en Química:

- La mejora en habilidades para el manejo de fuentes de información y bases de datos a través de búsquedas bibliográficas sobre un tema de interés en el campo de la Química Analítica como es el desarrollo en técnicas de preparación de muestra con nuevos materiales.
- La integración de los conocimientos adquiridos durante máster para la resolución de problemas científicos e interpretación de resultados. Este objetivo se ha llevado a cabo mediante la participación en un grupo de investigación multidisciplinar enfocado al desarrollo racional de novedosos materiales para monitorización ambiental.
- Reflexionar sobre las responsabilidades éticas en lo que respecta al empleo de metodologías analíticas sostenibles.
- La mejora en aspectos como la autonomía, el trabajo en equipo, la autocrítica y el pensamiento racional.

3. Experimental

3.1. Reactivos, disoluciones y materiales

En esta sección se describen los reactivos, disoluciones y materiales empleados en la realización del presente TFM. Los reactivos y materiales del presente trabajo han sido adquiridos a diferentes casas comerciales de amplio reconocimiento en el ámbito científico.

Los analitos estudiados comprenden un conjunto de 3 PAHs y 5 PCPs. Los estándares sólidos de PAHs: acenafteno (Ace, 99 %), pireno (Py, 99 %) y fluoreno (Flu, 98 %) fueron suministrados por Aldrich (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos (EE. UU.)). Los estándares líquidos de los compuestos de higiene personal: etilhexil 4-metoxicinamato (EHMC, 98 %), homosalato (HMS, 99 %), metil-antranilato (MA, 98,5 %), padimato-O (OD-PABA, 98 %) y 2-etilhexilsalicilato (EHS, 98 %) fueron suministrados por Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemania). Las estructuras y propiedades de los analitos se recogen en la Tabla 2 (67).

Tabla 2. Estructuras químicas y características físicoquímicas de los compuestos estudiados.

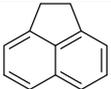
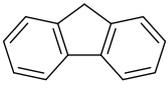
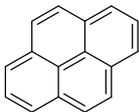
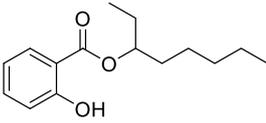
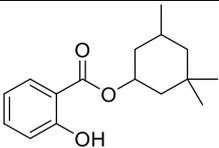
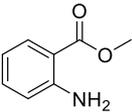
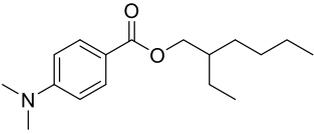
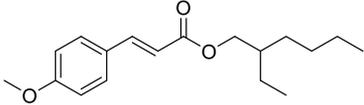
Analito (abreviatura)	Estructura química	Familia	Peso molecular (g·mol ⁻¹)	pK _a	Log K _{ow} ^b
Acenafteno (Ace)		PAHs	154,21	-	3,73
Fluoreno (Flu)		PAHs	166,22	-	4,32
Pireno (Py)		PAHs	202,25	-	5,00
Etilhexilsalicilato (EHS)		PCPs	250,33	8,13	5,93

Tabla 2 (continuación).

Analito (abreviatura)	Estructura química	Familia	Peso molecular (g·mol ⁻¹)	pK _a	Log K _{ow} ^b
Homosalato (HMS)		PCPs	262,34	8,10	5,95
Metil antralinato (MA)		PCPs	151,16	2,19	2,18
Padimato-O (OD-PABA)		PCPs	277,40	2,39	5,41
2-etilhexil 4- metoxicinamato (EHMC)		PCPs	290,40	^a -	5,92

^aFamilia: **PAHs**: hidrocarburos aromáticos policíclicos, **PCPs**: productos de higiene personal.

^bLogaritmo del coeficiente de reparto octanol-agua a 25 °C.

A partir de estos estándares se preparan disoluciones con concentraciones entre 1000-3500 mg·L⁻¹, utilizando acetonitrilo (ACN) HiPerSolv Chromanorm® de calidad HPLC LC-MS adquirido a VWR (Llinars del Vallés, España) como disolvente. Todos los estándares se conservaron en nevera y en ausencia de luz. Estos estándares se utilizaron para la preparación de dos estándares conteniendo todos los analitos, con concentraciones intermedias de 10 mg·L⁻¹ y 3 mg·L⁻¹, respectivamente, también utilizando ACN como disolvente. El estándar de 3 mg·L⁻¹ se utilizó a su vez para preparar los estándares acuosos (en agua Milli-Q) asegurando en todo caso que la cantidad de ACN en estos estándares acuosos no supere nunca el 3 % (v/v). El agua Milli-Q empleada en la preparación de los estándares acuosos se toma diariamente de un sistema de purificación de agua Millipore gradient A10 (Watford, UK).

Los alambres de plata (99,9 % en pureza) de 0,125 mm de diámetro, empleados como soportes, han sido adquiridos a la compañía Goodfellow (Hamburgo, Alemania). Reactivos como el ácido nítrico concentrado (69% v/v) y el amoníaco concentrado (25% v/v) fueron comprados en las casas comerciales Fluka Analytical (Steinheim, Alemania) y

Sigma-Aldrich, respectivamente, para el tratamiento de la superficie de los soportes de plata destinado a eliminar la capa de óxido. El ácido mercaptoacético (MAA) (98 % v/v) y el etanol absoluto de calidad para análisis (99,9 % v/v), adquiridos a Sigma Aldrich, fueron empleados para la preparación de la disolución etanoica de agente funcionalizante 0,58 mM.

El nitrato de aluminio nonahidratado (98 % en pureza), el ácido mesacónico (99 % en pureza) y la urea (99 % en pureza) empleados en la síntesis del recubrimiento de CIM-80(Al), fueron adquiridos a Sigma-Aldrich. Los reactores empleados en la síntesis fueron suministrados por Parr Instrument Company (Molina, EE. UU.). El MOF sintetizado requiere de lavados con una disolución 0,1 M de acetato sódico (99 % en pureza).

Las fibras comerciales de PDMS, 100 μm y PA, 85 μm , ensambles y ensambladores o “holders” metálicos para el montaje de las fibras, fueron adquiridos a Supelco (Bellefonte, EE. UU.). El proceso de microextracción por inmersión directa (DI-SPME) se lleva a cabo en un vial de vidrio de color topacio de 20 mL para SPME con *septums* de teflón (PTFE)/goma, que fueron suministrados por Agilent Technologies (Santa Clara, EE. UU.). La agitación en el vial se lleva a cabo mediante un agitador magnético (10mm \times 4,5 mm) y el control de temperatura mediante un bloque térmico para viales de 20 mL; ambos adquiridos a Sigma-Aldrich.

El montaje de las fibras de MOF con soporte de plata en los ensambles se realiza mediante la aplicación de pegamentos epoxi J-B. Weld (Texas, EE. UU.) en el interior de la cánula.

3.2. Limpieza del material

El material de vidrio se lava en primer lugar con abundante agua del grifo y jabón para eliminar la mayor parte de los residuos. A continuación, se sumerge en una disolución ácida ($\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}$, 1:10) durante 24 h. El material se enjuaga a continuación con agua del grifo y agua desionizada, como mínimo 3 veces en ambos casos. Finalmente, el material volumétrico se deja secar al aire, mientras que el material no volumétrico se seca en mufla a 550 °C durante 3 horas.

El material de plástico (tapas, agitadores magnéticos y *septums*) se enjuaga con abundante agua del grifo, agua del grifo y jabón, etanol y agua desionizada, sometiéndose a ultrasonidos durante 3 minutos en cada etapa para asegurar una correcta limpieza.

El material metálico se enjuaga con abundante agua del grifo y jabón, aclarándose finalmente con agua destilada un mínimo de 3 veces.

3.3. Instrumentación y equipos

Se empleó una balanza analítica Mettler (Toledo, España) para el pesado. El horno Nabertherm GmbH® (Lilienthal, Alemania) se empleó en la síntesis solvotermal de la red metal-orgánica CIM-80(Al). Para la preparación de las diferentes disoluciones se usó un baño de ultrasonidos Bransonic® (Danbury, EE. UU.), que facilitaba la solubilización de los reactivos.

La caracterización de los materiales preparados se realizó a través de los Servicios Generales de Apoyo a la Investigación (SEGAI). El difractómetro PANalytical Empyrean (Países Bajos) se empleó para la caracterización PXRD de los recubrimientos preparados. El estudio superficial de los alambres pretratados y los dispositivos de SPME se llevó a cabo por SEM con el microscopio electrónico ZEISS EVO 15 (Munich, Alemania).

El procedimiento de DI-SPME se realiza bajo temperatura y agitación controlada en una placa térmica con agitación magnética IKA® WERKE RCT basic (Staufen, Alemania) acoplada a una sonda de temperatura Sensoterm II suministrada por de JP Selecta (Barcelona, España).

Para la determinación y separación de los analitos, se empleó un cromatógrafo de gases Varían 450-GC acoplado a un detector de ionización de llama (FID), con una columna capilar FactorFour™ de 30 m adquirido de la casa comercial Agilent Technologies (Amstelveen, Países Bajos).

Para la preparación de estándares de los analitos se hizo uso de micropipetas de con intervalos de 0,5 µL a 10 µL, de 10 µL a 100 µL y de 100 µL a 1000 µL, adquiridas a las casas comerciales Eppendorf™ y Thermo Scientific.

Para el tratamiento de los datos se ha hecho uso de los siguientes *softwares*: Microsoft Office Word v. 2016 para la redacción de la memoria; Microsoft Office Excel v. 2016 para el tratamiento estadístico y elaboración de gráficos; Microsoft Office PowerPoint v. 2016 para la elaboración de figuras; Statgraphics Centurion XV.I para la desarrollo del plan de screening, obtención de superficies de respuesta y optimización multivariante; FullProf Suite para el estudio y normalizado de difractogramas de PXRD del MOF sintetizado; ChemDraw 18.0 para la representación de moléculas con el formato ACS

Document 1996; Mercury 4.3.1 para el estudio de las estructuras tridimensionales de las redes metal-orgánicas. Los archivos de visualización de los MOFs se han descargado de la *Cambridge Crystallographic Data Centre* (68).

3.4. Procedimientos

3.4.1. *Pretratamiento del soporte de plata*

En este trabajo se plantean diversas estrategias para la eliminación de la capa de óxido superficial depositada sobre la superficie del alambre de plata, dada su tendencia natural para pasivarse. Se describe el empleo de pretratamientos químicos, mediante HNO_3 y NH_3 , y pretratamientos físicos, mediante la abrasión por lijado, exponiendo la superficie de plata, obteniéndose una mayor adherencia para la posterior formación del recubrimiento deseado.

Para la abrasión química, el alambre de plata (1 cm) se sumerge en HNO_3 concentrado o NH_3 concentrado durante un minuto, disolviendo el recubrimiento de óxido sobre el alambre. Seguidamente, los soportes se lavan con abundante agua destilada y etanol (en este orden). Por el contrario, la abrasión física se lleva a cabo mediante el lijado del hilo de plata 20 veces, evitando aplicar una presión excesiva que provoque la rotura del soporte. Al igual que en los casos anteriores, se lava con abundante agua desionizada y etanol en este orden) para retirar los posibles restos de óxido.

3.4.2. *Funcionalización del soporte de plata*

Para permitir la formación *in-situ* del recubrimiento de CIM-80(Al), la funcionalización del soporte de plata se lleva a cabo mediante ácido mercaptoacético (MAA). A partir del reactivo comercial, se prepara una disolución de MAA 0,58 mM, a través de un estándar intermedio de concentración 0,1 M (69). El alambre de plata pretratado se sumerge durante 24 h en esta disolución preparada de MAA 0,58 mM. En esta funcionalización se produce una fuerte unión entre grupo sulfhidrilo y la superficie metálica, dejando expuesto al medio un grupo carboxilo que permitirá la unión al metal.

Transcurridas las 24 h, una vez funcionalizado el soporte, se realizan tres lavados con etanol y agua desionizada para eliminar los restos de agente funcionalizante (MAA). La Figura 8 representa las condiciones de funcionalización empleadas.

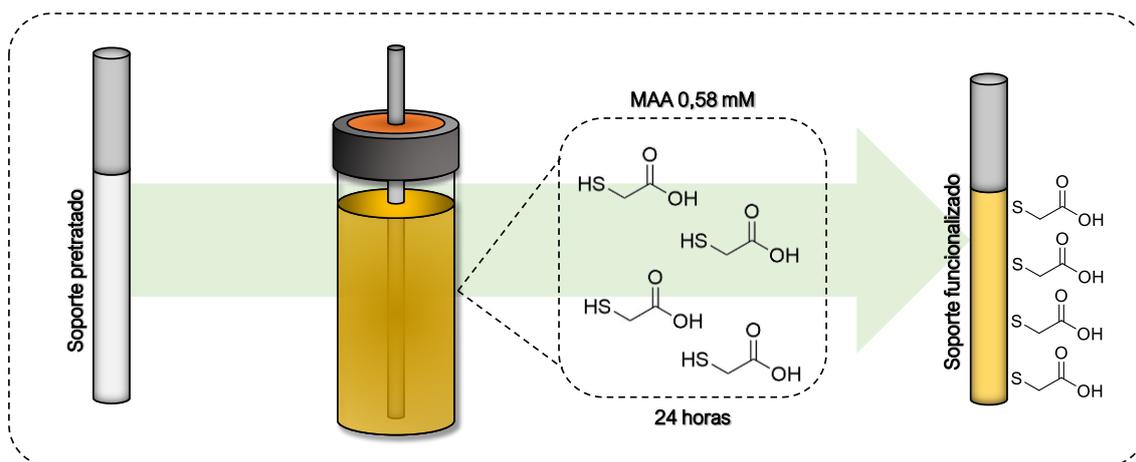


Figura 8. Proceso de funcionalización de soportes de plata pretratados con MAA.

3.4.3. Preparación de las fibras de CIM-80(Al)

La preparación del recubrimiento de red metal-orgánica CIM-80(Al) se lleva a cabo siguiendo un procedimiento de crecimiento solvotermal *in-situ*. Para la preparación de disolución de precursores del MOF, por una parte se disuelve 1 mmol de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0,213 g), como centro metálico, en 5 mL de agua desionizada. Por otro lado, se toma 1 mmol de ácido mesacónico (0,133 g) y 0,5 mmoles de urea (0,031 g) como ligando orgánico y modulador de reacción, respectivamente, en 10 mL de agua desionizada. Estas disoluciones se mezclan en el interior del reactor de síntesis, y se introducen en ella los distintos alambres de plata ya pretratados y funcionalizados. El reactor se cierra a presión y se introduce en un horno a 150 °C durante 3 h (7). Una vez se ha formado el recubrimiento, las fibras se lavan tres veces con agua desionizada para eliminar el exceso de los reactivos de síntesis que hayan podido quedar retenidos en el interior de los poros del MOF que se ha formado en las fibras.

Finalmente, para el montaje de la fibra en el ensamble, se utiliza una mezcla homogénea de dos pegamentos epoxi en proporciones iguales. El soporte montado tiene una dimensión de 1 cm de fibra recubierta de MOF. Transcurridas 48 h, una vez seco el pegamento, la fibra está lista para usarse.

Las fibras preparadas y ensambladas se activan en el inyector del cromatógrafo de gases, a una temperatura de 280 °C durante 30 minutos, permitiendo dejar libres los poros del recubrimiento de la fibra, dejando listo el material para su aplicación analítica. El procedimiento descrito se encuentra ilustrado en la Figura 9.

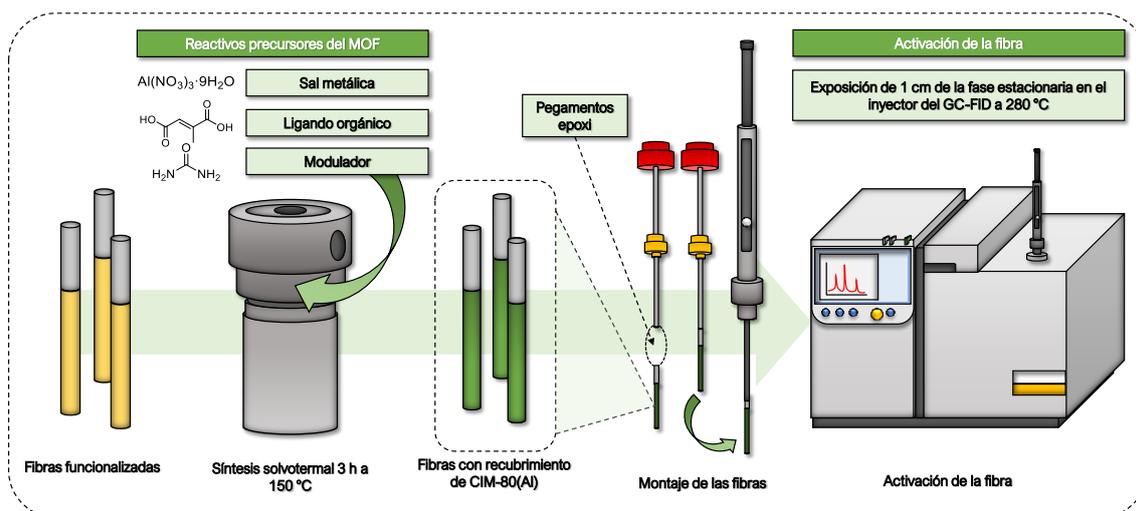


Figura 9. Procedimiento preparación de fibras para SPME con recubrimientos de CIM-80(Al).

3.4.4. Caracterización de los dispositivos

La morfología de la superficie de los alambres de plata tratados previamente para eliminarles la capa de óxido, y de los recubrimientos preparados se estudiaron por SEM. A través de esta se lleva a cabo el análisis de la acción de los distintos agentes sobre el soporte, así como el estudio de homogeneidad y grosor de los recubrimientos obtenidos para las fibras de CIM-80(Al).

La cristalinidad de los recubrimientos de MOF sintetizados se evaluó mediante PXRD. A través de la comparación del patrón de difracción experimental con el patrón teórico se corrobora la formación de la red de interés.

3.4.5. Condiciones de DI-SPME-GC-FID

El análisis cromatográfico se llevó a cabo mediante GC-FID, empleando nitrógeno como gas portador (a $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), y una mezcla aire:hidrógeno (10:1) para la alimentación de la llama. El inyector y detector se mantienen a 280 °C durante el análisis. El programa de temperaturas empleado para la separación se trata de una modificación del propuesto por P. Rocío-Bautista *et al* (10). Las condiciones empleadas se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Programa de temperatura propuesto para la separación por GC-FID del conjunto de PAHs y PCPs.

Etapa	Temperatura inicial (°C)	Temperatura final (°C)	Velocidad de calentamiento (°C·min ⁻¹)	Duración (min)
1	160	195	5	2
2	195	300	15	1

Para los estudios preliminares con las distintas fibras, se parte de las condiciones experimentales propuestas en el artículo anterior para el conjunto de PAHs y PCPs (10). La extracción de los analitos se lleva a cabo por inmersión directa de la fibra en 10 mL de una disolución acuosa estándar de los analitos a 75 µg·L⁻¹, utilizando una temperatura de 35 °C durante 45 minutos a 500 min⁻¹. Posteriormente, la fibra se retrae y los analitos se desorben en el inyector del sistema GC-FID durante 5 en modalidad *splitless*. La fibra se somete a continuación a una etapa de limpieza permaneciendo 5 minutos más en el inyector en modo *split* para minimizar el posible efecto memoria o *carry over*.

Para la obtención de condiciones óptimas del método DI-SPME se llevó a cabo un diseño experimental, donde se estudió el comportamiento de los distintos parámetros que afectan al proceso de SPME: temperatura y tiempo de extracción, así como el tiempo de desorción. A partir de una primera comparativa o *screening* se determinó qué temperatura y tiempo de extracción son las principales variables de interés. En base a ello, se llevó asimismo a cabo una optimización mediante un diseño Doehlert para los niveles altos de ambos factores.

Para la elaboración y validación del método DI-SPME-GC-FID se trabajó con las condiciones óptimas de extracción obtenidas para la fibra comercial de PDMS de 100 µm: calentamiento a 60 °C durante 60 minutos a 600 min⁻¹ en 10 mL de una disolución acuosa estándar de los analitos a 75 µg·L⁻¹, desorbiendo a continuación la fibra en el inyector del cromatógrafo en *splitless* durante 10 minutos.

4. Discusión de resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en los estudios de preparación y caracterización de novedosos recubrimientos de SPME, así como los distintos estudios realizados con las fibras de SPME para la determinación de contaminantes emergentes. Se discute la caracterización de los soportes y recubrimientos sintetizados, la aplicabilidad de los dispositivos desarrollados para fines de microextracción, en comparación con fibras comerciales, así como la optimización y validación de un método de SPME-GC-FID con una fibra comercial para comparar con las fibras desarrolladas en este estudio.

4.1. Preparación de la fibra de CIM-80(AI)

4.1.1. Tratamiento previo de los soportes

Los pretratamientos aplicados sobre los soportes buscan la eliminación de la capa de óxido superficial depositada sobre el alambre de plata. Se plantea el uso de tratamientos químicos y físicos que permitan la eliminación del óxido de plata presente sobre la superficie. Estos agentes modifican el área superficial del soporte en base al pretratamiento realizado sobre la plata, permitiendo variar significativamente la morfología y grosor de los recubrimientos.

En este apartado se evalúa la homogeneidad de las superficies de los soportes (los alambres de plata) una vez tratados, en base a las imágenes obtenidas por SEM, comparando la acción de los distintos agentes utilizados. La Figura 10 muestra las superficies para los distintos alambres.

El alambre sin pretratamiento mostrado en la Figura 10-A se emplea como referencia, permitiendo la comparación con el resto de los soportes. Al no haber sido tratado previamente el soporte, la superficie de este se muestra lisa y regular, presentando una capa de óxido que puede inhibir parcialmente el crecimiento cristalino del MOF.

Como se puede observar en la Figura 10-B, el soporte pretratado por abrasión física presenta una superficie rugosa y estriada debido al lijado aplicado. La aparición de dichas estrías origina un aumento significativo de su área superficial, permitiendo un incremento en la superficie disponible para la funcionalización, con lo que se espera que esto facilite el posterior crecimiento del recubrimiento.

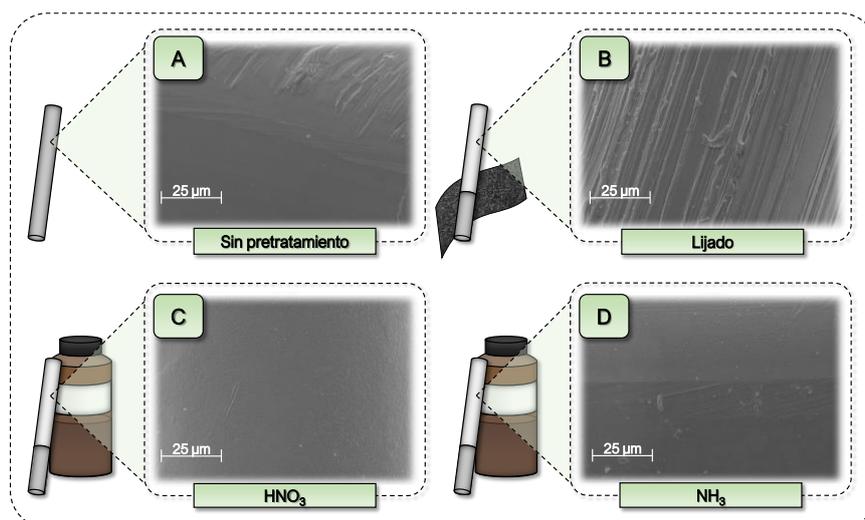


Figura 10. Superficies de los alambres para **A)** alambre sin tratamiento previo, **B)** alambre lijado, **C)** alambre tratado con HNO_3 , **D)** alambre tratado con NH_3 . Las imágenes son tomadas a un mismo aumento ($\times 750$).

Los tratamientos de despasivado químico, mostrados en las Figuras 10-C y 10-D permiten obtener superficies metálicas rugosas. El tratamiento con HNO_3 generó un soporte ligeramente irregular con una elevada rugosidad. Sin embargo, la falta de uniformidad en la superficie del alambre, asociada al tratamiento aplicado, podrá derivar en la aparición de heterogeneidades en los posteriores recubrimientos de CIM-80(Al). Por el contrario, el tratamiento previo con NH_3 permitió la generación de soportes uniformes libres de la capa de óxido de plata y con un menor grado de rugosidad. La obtención de una superficie homogénea resulta un factor clave a considerar de cara al desarrollo de recubrimientos cristalinos, favoreciendo su crecimiento regular en la región funcionalizada del alambre.

4.1.2. Preparación de los recubrimientos

Una vez activado el soporte (los alambres de plata) con los distintos métodos descritos, se llevó a cabo su funcionalización y el posterior crecimiento del MOF siguiendo el procedimiento descrito en la sección 3.4.3. La funcionalización consiste en la formación de un enlace tiol entre el soporte (plata) y el MAA, exponiendo un grupo carboxilo al medio, sobre el que se ancle el metal, permitiendo la formación del MOF.

Para poder estudiar las características de los soportes preparados se lleva a cabo una caracterización por distintas técnicas de observación con PXRD y SEM.

La caracterización mediante SEM permite evaluar la homogeneidad y el grosor de los recubrimientos de CIM-80(Al) preparados, en base a los pretratamientos aplicados. La Figura 11 muestra fotografías de las superficies y grosores de los recubrimientos de MOF.

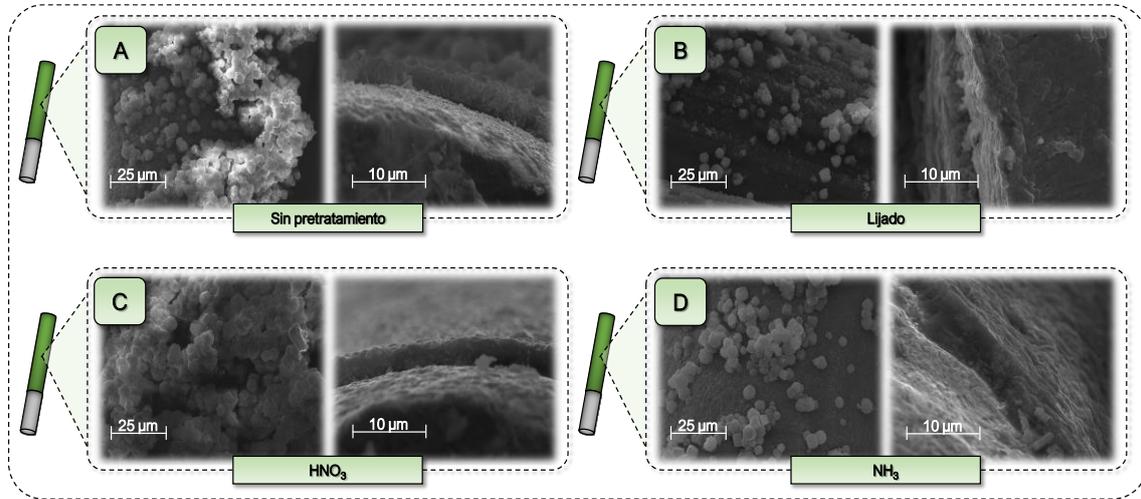


Figura 11. Estudio de los recubrimientos para, **A)** alambre sin tratamiento previo, **B)** alambre lijado, **C)** alambre tratado con HNO_3 , **D)** alambre tratado con NH_3 . Las imágenes de superficies y grosores de recubrimientos son tomadas a $\times 1000$ y $\times 3500$ aumentos, respectivamente.

La Figura 11-A permite concluir que una falta de pretratamiento para el soporte deriva en la formación de recubrimientos irregulares, con regiones de crecimiento desigual. La existencia de la capa de óxido genera impedimentos en la superficie, que desembocan en la aparición de heterogeneidades en el depósito formado. Dada la desigualdad del recubrimiento en las distintas regiones del alambre, se determina un grosor promedio aproximado de $2,84 \mu\text{m}$.

Los recubrimientos obtenidos para el tratamiento con HNO_3 mostrados en la Figura 11-C se presentan poco regulares, en concordancia con lo comentado anteriormente. Tal y como se observa en la figura, existe un crecimiento dispar del CIM-80(Al), principalmente derivado de la superficie irregular del soporte tras el pretratamiento aplicado. La falta de homogeneidad de este dispositivo se presenta a priori como un factor limitante de cara a su aplicación analítica en SPME. El grosor obtenido experimentalmente para este recubrimiento es de $3,2 \mu\text{m}$, pudiendo variar en función de la región analizada, al igual que el caso anterior.

Por el contrario, las fibras obtenidas mediante abrasión física y abrasión química por NH_3 , señaladas en las figuras 11-B y 11-D, respectivamente, se muestran las más

regulares, permitiendo la formación de depósitos homogéneos de MOF. La fibra tratada por abrasión física presenta un recubrimiento uniforme sobre la superficie estriada, con la existencia de pequeños crecimientos puntuales de CIM-80(Al). Los soportes pretratados por lijado permiten la generación de dispositivos reproducibles para SPME con recubrimientos regulares de 2,83 μm . De forma similar ocurre en los alambres pretratados con NH_3 , distribuyéndose el recubrimiento de forma regular en toda la extensión de la fibra, observándose nuevamente crecimientos puntuales del MOF en determinadas regiones. La superficie regular del alambre permite la obtención de un grosor de recubrimiento máximo de 4,32 μm , superior al resto de fibras del estudio.

Con objeto de estudiar la presencia de la estructura reticular del MOF en los distintos alambres, se lleva a cabo una caracterización por PXRD. Se evalúa el grado de concordancia entre el patrón teórico de CIM-80(Al) y los distintos recubrimientos sintetizados sobre los alambres de plata. La Figura 12 muestra los distintos patrones de difracción normalizados obtenidos para el polvo de MOF y los recubrimientos sobre el soporte de plata.

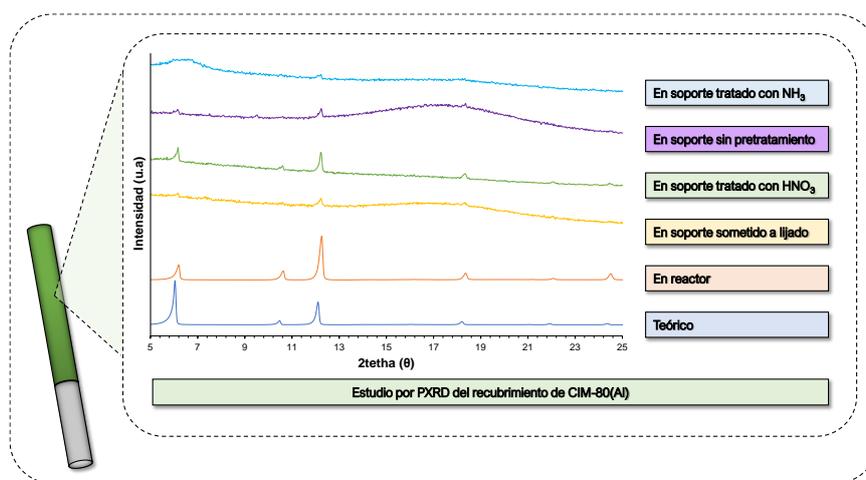


Figura 12. Difractogramas de CIM-80(Al) y los recubrimientos preparados de CIM-80(Al) en los diferentes soportes y también CIM-80(Al) sintetizado en un reactor (sin anclaje a un soporte).

En base a estos resultados, se puede confirmar la correcta formación del MOF en los soportes, dada la elevada correlación de las señales para los mismos ángulos 2θ en los distintos patrones de difracción. Para los estudios del MOF sobre el soporte, se ha de destacar el incremento del fondo o *background* del difractograma, relacionado con la interacción entre la radiación aplicada y el soporte de plata empleado.

4.2. Selección del tratamiento previo

El objeto de este estudio es definir la capacidad extractiva y aplicabilidad de las distintas fibras recubiertas de red metal-orgánica CIM-80(Al) para la determinación de un conjunto de contaminantes emergentes. En este sentido, los resultados obtenidos se comparan con los encontrados con varias fibras comerciales en aras de evaluar la competitividad de los nuevos dispositivos. Los estudios previos se desarrollan trabajando con DI-SPME a 35 °C, durante 45 minutos, a 500 min⁻¹ con un volumen de estándares acuosos de 10 mL. En todos los casos, y como etapa previa al empleo de las fibras, se lleva a cabo una etapa de acondicionamiento de los dispositivos. Las condiciones son recogidas en la Tabla 4 (20).

Tabla 4. Condiciones de trabajo para las fibras de SPME empleadas, así como grosor del recubrimiento de las fibras utilizadas.

Recubrimiento	Grosor de recubrimiento (µm)	Temperatura máxima (°C)	Temperatura de acondicionamiento (°C)	Tiempo de acondicionamiento (min)
PDMS	100	280	250	30
PA	85	300	280	30
CIM-80(Al)	2,8 – 4,3	- ^a	280	30

^aTemperatura no definida (temperatura máxima de estabilidad del MOF de 400 °C)

4.2.1. Estudio de fibras comerciales

Se evaluó la capacidad extractiva de distintas fibras comerciales, teniendo en consideración la afinidad del recubrimiento con el conjunto de analitos de estudio. Este se lleva a cabo con dos de las fibras comerciales más ampliamente empleadas actualmente, como son las fibras de PDMS de 100 µm y la de PA 85 µm, con objeto de definir el recubrimiento con mejor respuesta. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 13, en la que se pueden observar las capacidades extractivas de los dispositivos, bajo las condiciones indicadas.

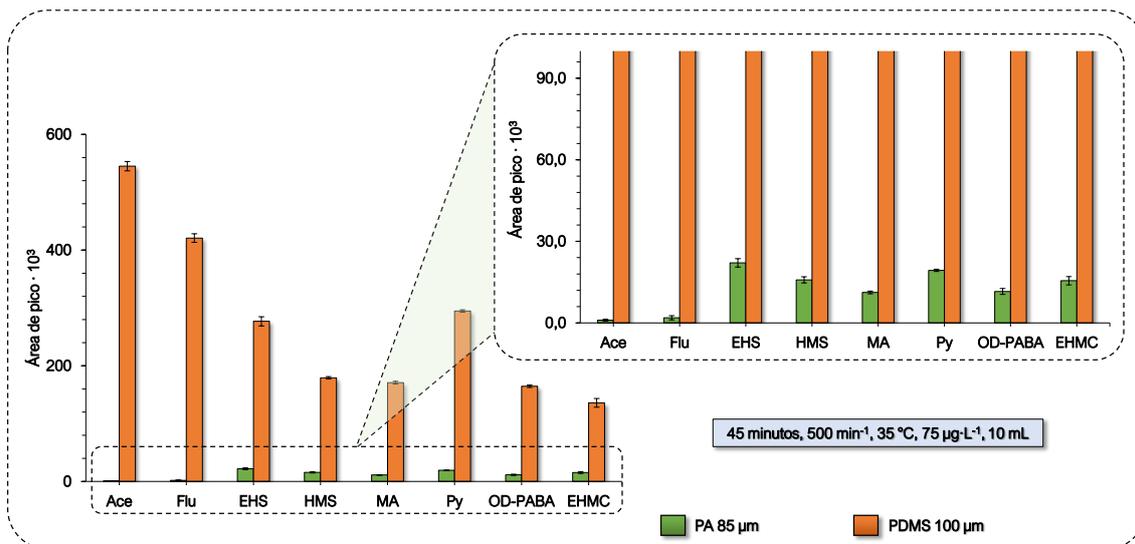


Figura 13. Comparativa de capacidad extractiva de los dispositivos comerciales estudiados para el conjunto de analitos seleccionado. Las experiencias se realizaron por triplicado.

Como se observa en la figura, la fibra comercial de PA presenta poca capacidad extractiva para estos compuestos, relacionado con la afinidad de este recubrimiento por analitos polares semi-volátiles (70). Por el contrario, para los analitos estudiados, las mayores áreas de pico se obtienen cuando se emplea la fibra de PDMS. Esta gran capacidad extractiva se asocia a la naturaleza del recubrimiento polimérico, dada su elevada afinidad por analitos volátiles y semi-volátiles de polaridad media-baja (71), como es el caso de estos compuestos. En base a esto, se selecciona la fibra de PDMS de 100 µm como el dispositivo comercial con mejor respuesta de cara a la extracción de este conjunto de contaminantes.

4.2.2. Estudio de la modalidad de extracción

Una vez seleccionada la fibra de PDMS como el dispositivo comercial óptimo, se lleva a cabo el estudio de las diferentes modalidades de extracción, mediante DI y HS. Estas modalidades difieren en la localización de la fase estacionaria durante la etapa de extracción, o bien sumergida en la disolución -DI-, o en contacto con la fase vapor situada en la parte superior del vial -HS-. Para favorecer el paso de los analitos a la fase vapor, se incrementa la temperatura de vial en la modalidad de HS. En la Figura 14 muestra los resultados obtenidos para la comparativa de ambas modalidades de extracción.

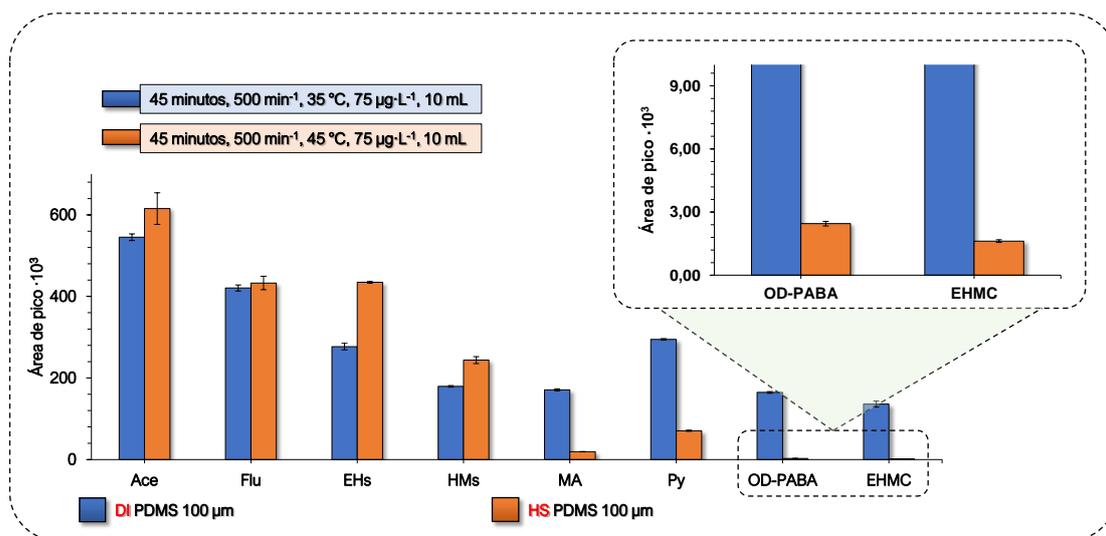


Figura 14. Estudio comparativo de la capacidad de extracción para las modalidades de HS y DI.

Como se puede observar en la figura, la extracción de los analitos más ligeros se ve favorecida para modalidad HS. Sin embargo, conforme aumenta la masa molecular de los analitos la extracción se dificulta, dada la menor volatilidad que presentan estas especies, viéndose inviable la realización del estudio en HS para los analitos más pesados -como el OD-PABA o el EHMC-. En base a estos resultados, se selecciona como óptima la extracción en modalidad de DI frente a HS para la extracción del conjunto de analitos en estudio.

4.2.3. Estudio de las capacidades extractivas de las fibras de MOF

Se evaluaron las capacidades extractivas de las fibras de MOF desarrolladas haciendo uso de los distintos pretratamientos, frente a las fibras comerciales. En este estudio se pretende evaluar la aplicabilidad y eficiencia de las fibras desarrolladas frente a las fibras comerciales de PDMS de 100 µm y PA de 85 µm. Las capacidades extractivas para los distintos dispositivos se muestran en la Figura 15, y su comparación con las obtenidas para los recubrimientos comerciales.

En la figura se pone de manifiesto unas áreas de pico para las fibras de MOF inferiores a la fibra de PDMS bajo las condiciones propuestas. Entre las fibras estudiadas, los mejores resultados se obtienen para la fibra con tratamiento de NH₃, seguido del tratamiento por lijado, siendo la fibra de HNO₃ la que muestra los peores resultados. Sin embargo, la comparativa frente a la fibra de PA muestra resultados favorables para los

dispositivos desarrollados, permitiendo equiparar o mejorar las capacidades extractivas frente a este recubrimiento comercial.

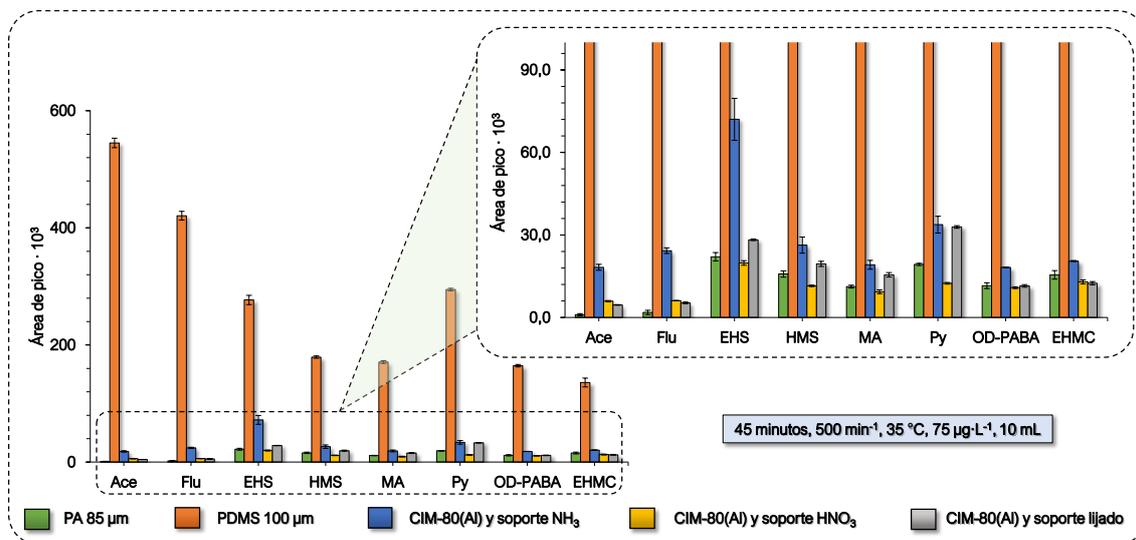


Figura 15. Estudio de la capacidad extractiva para las distintas fibras estudiadas.

Es de interés el estudio de la capacidad extractiva en función del grosor del recubrimiento, en aras de definir la afinidad de los analitos por el recubrimiento empleado, ya que la significativa diferencia en grosor de las fibras utilizadas puede, de algún modo, estar distorsionando la comparativa en cuanto afinidad de los analitos por la naturaleza del recubrimiento. La Figura 16 muestra el estudio comparativo para las distintas fibras, normalizando por el grosor de los recubrimientos de SPME (área/grosor).

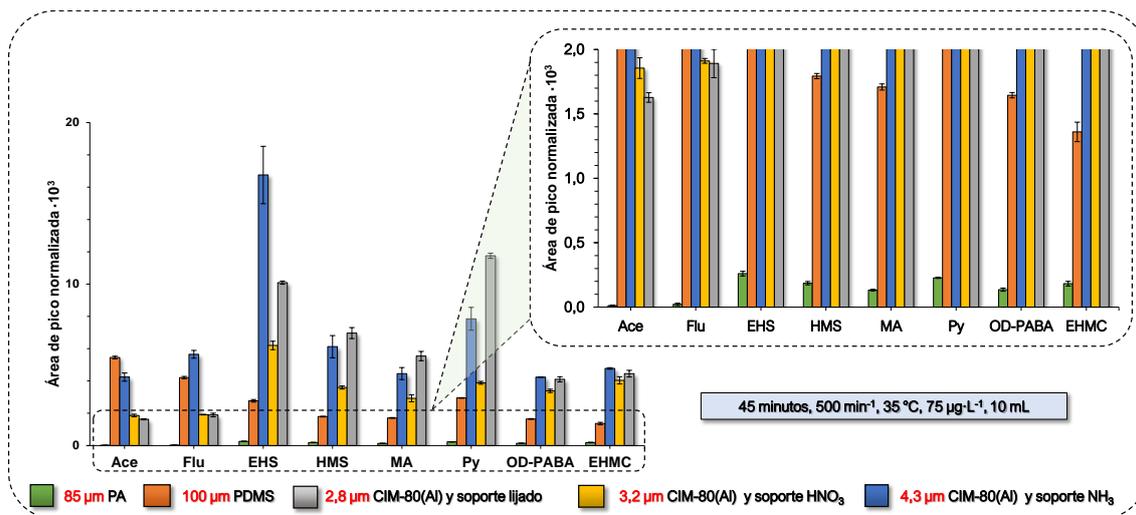


Figura 16. Estudio de la capacidad extractiva normalizada en función del recubrimiento para las distintas fibras estudiadas.

Atendiendo a los resultados, las mayores áreas de pico normalizadas se observan para las fibras de MOF, mostrando una mejora significativa frente a los dispositivos comerciales incluyendo la fibra de PDMS. La fibra pretratada con NH_3 responde mejor a la determinación de los analitos más ligeros como el Ace, Flu o EHS. Por el contrario, la extracción de analitos de masa molecular intermedia como el HMS, MA o Py mejora con el uso de fibras pretratadas mediante abrasión física.

4.3. Optimización del método DI-SPME-GC-FID

Con objeto de definir las variables significativas para la extracción del conjunto de PAHs y PCPs, se selecciona la modalidad DI-SPME y la fibra de PDMS para hacer esta optimización (con estándares acuosos de $75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), por ser la fibra que mejores resultados aporta para el conjunto de analitos (dado su grosor de $100 \mu\text{m}$) y así, una vez definidas las condiciones óptimas, poder evaluar la eficacia de las fibras basadas en MOFs en estas condiciones a priori desfavorables para ellas. La optimización se lleva a cabo un diseño experimental basado en un barrido o *screening* de aquellos factores que puedan influir en el proceso y, en base a estos resultados, se realizará una posterior optimización de las variables de interés en el mediante un modelo Doehlert.

4.3.1. *Screening de las variables del proceso*

Para el *screening* planteado, se estudió la influencia del tiempo de extracción, el tiempo de desorción y la temperatura de extracción. Factores como el volumen de extracción -10 mL- o la velocidad de agitación - 600 min^{-1} - se fijan en el *screening* en base a estudios previos. Dada la naturaleza de los analitos, el estudio de la influencia del pH carece de sentido al no poseer grupos susceptibles de protonarse. El efecto salino se fija al 0 % en aras de evitar la transferencia de los analitos desde la disolución -donde se lleva a cabo la extracción- a la fase vapor, ya que se va a realizar el método por DI.

A través de un *screening* 2^3 con triplicado de punto central, se pretenden definir las variables de interés de cara a su posterior optimización. La Tabla 5 recoge los valores mínimos y máximos, y los definidos como puntos centrales para los factores estudiados. En base a estos valores, se describen un conjunto de experiencias para el *screening*, para poder conocer los efectos de los factores sobre el proceso y las interacciones entre variables.

Tabla 5. Valores establecidos mediante StatGraphics Centurion XV.I para el *screening* de factores del método de DI-SPME-GC-FID haciendo uso de la fibra de PDMS.

Factor	Unidad	Valor mínimo	Valor máximo	Valor central
Tiempo de extracción	min	15	75	45
Tiempo de desorción	min	2	10	6
Temperatura de extracción	°C	25	60	42,5

En un primer lugar, se muestran los resultados obtenidos en el estudio de los efectos principales Tabla 6. Como se puede observar en la tabla, se muestra la contribución significativa y positiva del tiempo de extracción en el método planteado para todos los analitos, mejorando la respuesta a mayores valores del factor. Por otra parte, la temperatura de extracción resulta como otro factor de interés en el método, contribuyendo positivamente y de manera significativa en la extracción de la mayoría de los analitos. Por último, en base a los resultados, el tiempo de desorción no contribuye significativamente en el proceso. Sin embargo, la contribución positiva de este factor fija su valor en el máximo definido, 10 min.

Tabla 6. Efectos principales de las variables estudiadas en el diseño de screening.

	Ace	Flu	Py	EHS	HMS	MA	OD-PABA	EHMS
Temperatura de extracción	+	+	+	+	+	+	+	+
Tiempo de desorción	+	+	+	+	+	+	+	+
Tiempo de extracción	+	+	+	+	+	+	+	+
+	Contribución positiva no significativa.							
+	Contribución positiva significativa.							

Del análisis multivariante realizado, se pone de manifiesto las interacciones entre los distintos factores del análisis. En la Tabla 7 se muestran las interacciones existentes, destacando aquellos casos donde dicha interacción presente significancia en el modelo. Entre las interacciones existentes para las distintas variables, se destaca la interacción entre tiempo y temperatura de extracción, siendo significativa dicha interacción para la mayoría de los analitos estudiados. Por el contrario, no destaca de manera significativa ninguna interacción con el tiempo de desorción empleado En base a los resultados

expuestos, se plantea la optimización de las variables de mayor interés, como son la temperatura y tiempo de extracción, con objeto de definir su valor óptimo de cara a la posterior validación del método desarrollado, bajo las mejores condiciones.

Tabla 7. Estudio de las interacciones significativas entre factores.

	Ace	Flu	Py	EHS	HMS	MA	OD-PABA	EHMS
A: Temperatura de extracción								
B: Tiempo de extracción			AB	AB	AB	AB	AB	AB
C: Tiempo de desorción								

Interacción significativa.

4.3.2. Optimización mediante diseño Doehlert

Dada su relevancia en el proceso extractivo, se desarrolla un modelo Doehlert para la optimización del tiempo y temperatura de extracción. Para el conjunto de analitos estudiados, se toma el tiempo de extracción como variable principal dada su significación para todos los analitos; y temperatura de extracción como variable secundaria. La variable principal se estudia a 7 niveles, mientras que la secundaria se estudia a 5 niveles. El tiempo de extracción se estudia en un intervalo entre 45 min y 75 min, mientras que la temperatura de extracción se estudia entre 45 °C y 60 °C. Las experiencias para realizar se han establecido siguiendo el modelo Doehlert básico, consistente en la distribución hexagonal de los puntos y definiendo un punto central, representado en la Figura 17.

Los resultados obtenidos, en base a las experiencias propuestas se muestran en la Tabla 8 a continuación.

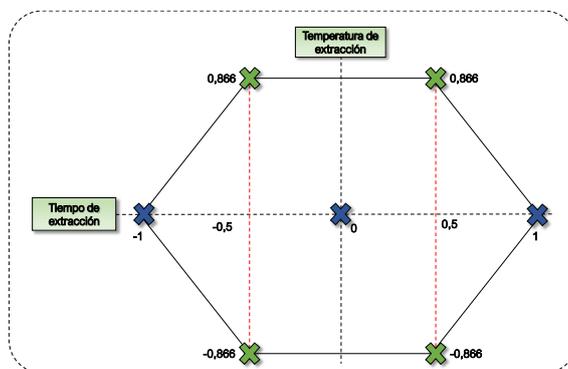


Figura 17. Estructura de los niveles para el diseño Doehlert.

Tabla 8. Condiciones óptimas de tiempo y temperatura de extracción para los analitos estudiados.

Analito	Tiempo óptimo de extracción (min)	Temperatura de extracción (°C)
Ace	75	59
Flu	75	46
Py	75	59
EHS	75	59
HMS	75	59
MA	75	57,2
OD-PABA	75	59
EHMC	75	59

En esta tabla se observa un valor óptimo de tiempo de extracción a los 75 minutos para el conjunto de analitos. Por otro lado, la temperatura óptima definida para la mayoría de los compuestos es de 59 °C, a excepción del Flu y Py, cuyas temperaturas difieren de la tendencia general: 46 °C y 57,2 °C, respectivamente. Las condiciones óptimas establecidas como óptimas para los estudios posteriores son de 75 minutos de extracción y 59 °C como temperatura de extracción. Estas condiciones también pueden ser representadas de forma gráfica a través de superficies de respuesta. En la Figura 18 se muestran las superficies individuales obtenidas para el conjunto de analitos.

Las superficies de respuesta individuales muestran comportamientos diferenciados entre los PAHs estudiados, debido a las diferencias significativas entre sus estructuras. Sin embargo, en el estudio de PCPs se observan superficies similares, siendo en casos representativas, como en el caso del EHS y HMS, o el OD-PABA y EHMC, dada la similitud en sus estructuras y propiedades fisicoquímicas.

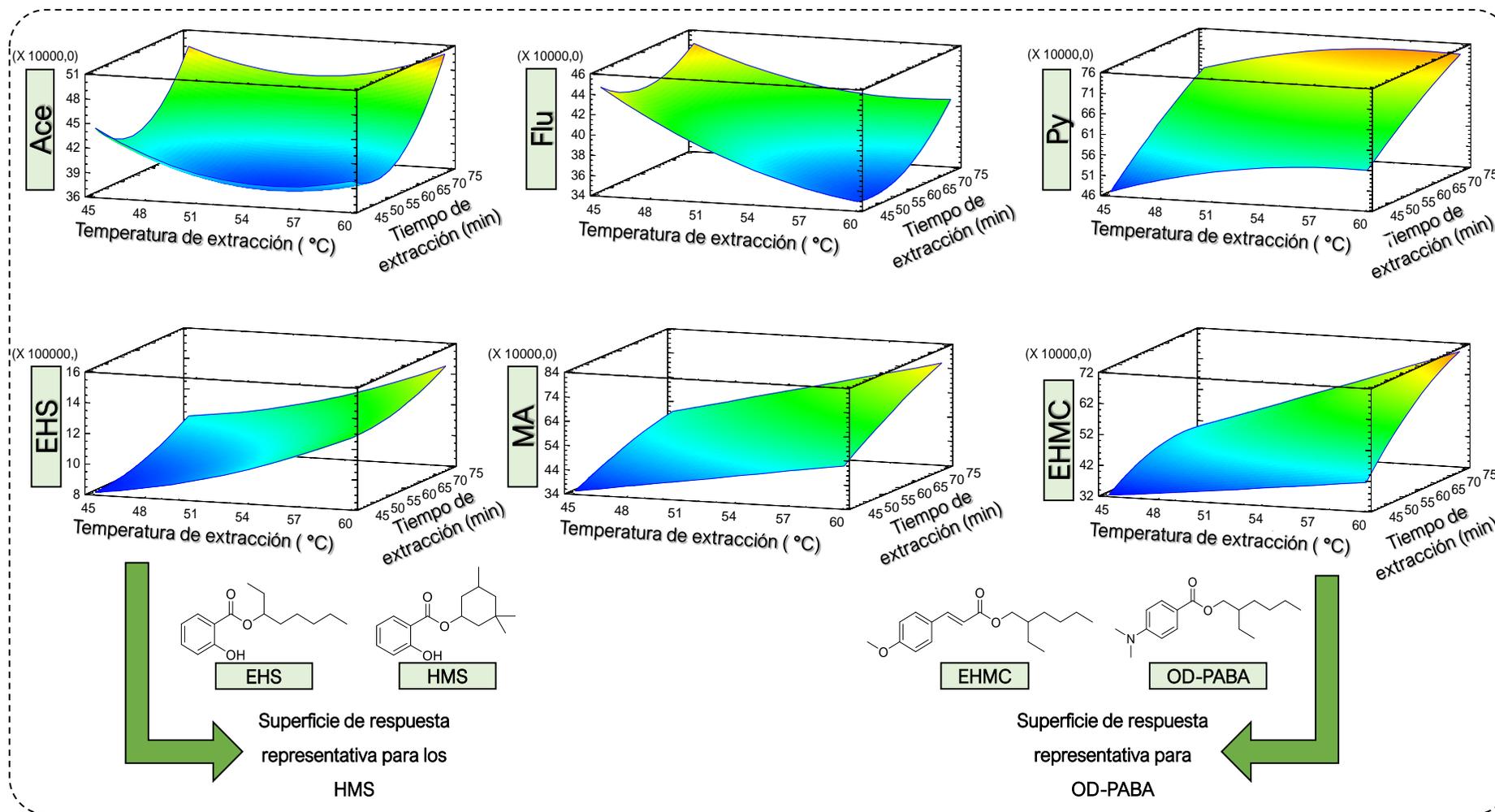


Figura 18. Superficies de respuesta individuales obtenidas en el modelo Doehlert.

En aras de minimizar el tiempo de extracción, se estudia la variación de la respuesta teórica para distintas condiciones de tiempo y temperatura de extracción. Esta estimación se plantea aplicando las ecuaciones que describen las superficies de respuesta de cada uno de los analitos, mostrados en la Tabla 9.

Tabla 9. Coeficientes de la ecuación para las curvas de respuesta de cada analito.

Analito	Constante	A: Tiempo extracción	B: Temperatura extracción	Interacción AA	Interacción AB	Interacción BB
Ace	$3,01 \cdot 10^6$	$-3,11 \cdot 10^4$	$-6,64 \cdot 10^4$	$2,27 \cdot 10^2$	$1,22 \cdot 10^2$	$5,52 \cdot 10^2$
Flu	$2,03 \cdot 10^6$	$-1,69 \cdot 10^4$	$-4,03 \cdot 10^4$	93,7	$1,28 \cdot 10^2$	$2,67 \cdot 10^2$
Py	$2,83 \cdot 10^6$	$-1,57 \cdot 10^4$	$-8,78 \cdot 10^4$	$2,15 \cdot 10^2$	-59,5	$1,15 \cdot 10^3$
EHS	$1,25 \cdot 10^6$	$-8,50 \cdot 10^3$	$-3,46 \cdot 10^4$	76,3	79,4	$4,64 \cdot 10^2$
HMS	$-1,61 \cdot 10^5$	$4,4 \cdot 10^3$	46,1	-71,2	$2,09 \cdot 10^2$	15,3
MA	$-1,69 \cdot 10^6$	$1,4 \cdot 10^4$	$6,02 \cdot 10^4$	-49,4	-40,4	$5,00 \cdot 10^2$
OD- PABA	$3,05 \cdot 10^5$	$5,6 \cdot 10^3$	$-1,79 \cdot 10^4$	$-1,25 \cdot 10^2$	$3,01 \cdot 10^2$	$1,07 \cdot 10^2$
EHMC	$3,25 \cdot 10^5$	$3,4 \cdot 10^3$	$-1,71 \cdot 10^4$	$-1,67 \cdot 10^2$	$4,36 \cdot 10^2$	34,9

Respuesta teórica = Constante + A·Tiempo de extracción + B·Temperatura de extracción + AA·Tiempo de extracción² + AB·Tiempo de extracción·Temperatura de extracción + BB·Temperatura de extracción².

En primer lugar, se estima un proceso de microextracción de 45 minutos a 60 °C, lo que permitiría reducir significativamente el tiempo de extracción empleado. Para este supuesto, se observa una variación entre el 20 % y el 40 % para las áreas de pico teóricas con respecto a las obtenidas bajo condiciones óptimas. Dada la drástica disminución de las áreas de pico en base a estas condiciones, se descartan este primer estudio. En una segunda aproximación, se plantean tiempos y temperaturas de extracción de 60 minutos y 60 °C, respectivamente. Estas condiciones plantean una variación entre el 10 % y el 20 %. En aras de reducir los tiempos de extracción óptimos, esta disminución de área se considera aceptable y se establecen estas condiciones de compromiso de cara a posteriores estudios.

4.3.3. Estudio de capacidad extractiva de la fibra de CIM-80(Al) bajo condiciones de compromiso de la fibra comercial

Con objeto de evaluar la competitividad de la fibra de MOF que mejores resultados mostró (la obtenida con el soporte tratado con NH_3), se estudia su capacidad extractiva frente a un recubrimiento comercial de PDMS bajo las condiciones de compromiso establecidas previamente. La Figura 19 muestra los resultados obtenidos.

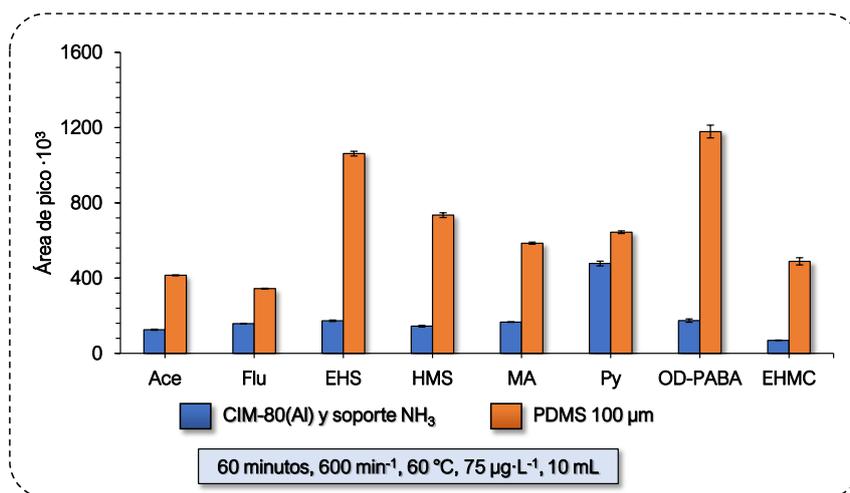


Figura 19. Comparativa de capacidad extractiva bajo condiciones de compromiso.

La figura revela una mejora importante de la capacidad extractiva de las fibras de CIM-80(Al), mostrándose competitivas frente a las fibras de PDMS, aun cuando la fibra desarrollada no se encuentra bajo sus condiciones óptimas. Esta afirmación se sustenta en los valores de las áreas de pico, comparables para la mayoría de los analitos, observándose los resultados más favorables para la determinación de Py. Es por tanto de interés de cara a futuros estudios, la optimización de las condiciones de extracción para esta fibra, y poder proponer una posible alternativa a uno de los dispositivos comerciales actualmente más empleado en este campo.

4.4. Validación parcial del método con la fibra de PDMS

Bajo las condiciones óptimas definidas con anterioridad para la fibra de PDMS de 100 μm , se lleva a cabo la validación del método DI-SPME-GC-FID en un intervalo de concentración de 1,00 – 100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. La Tabla 10 recoge los parámetros analíticos de

calidad de la metodología desarrollada, para poder tener un marco de comparación analítica cuando se optimice y valide en estudios posteriores la fibra de MOF.

Los coeficientes de determinación obtenidos son superiores a 0,991 en todos los casos. El estudio de la sensibilidad se lleva a cabo mediante el análisis de las pendientes de las rectas de calibrado. Las pendientes obtenidas se encuentran comprendidas entre $1,64 \cdot 10^3$ y $10,9 \cdot 10^3$, exhibiendo el EHS la máxima sensibilidad para la fibra empleada. Los LODs, definidos como la mínima concentración diferenciable del ruido instrumental, se determinaron como 3 veces la relación señal/ruido obtenida. Los LODs obtenidos están comprendidos entre $3,3 \cdot 10^{-2}$ y $0,32 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. Por otro lado, LOQs, definidos como la mínima concentración capaz de ser cuantificada con certeza, se determinaron como 10 veces la relación señal/ruido. Los LOQs se encuentran comprendidos entre 0,10 y $1,8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$.

Se estudió la reproducibilidad intra-día ($n = 3$) e inter-día ($n = 3$) a dos niveles de concentración; un nivel bajo de $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ y un nivel medio de concentración de $45 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, bajo las condiciones óptimas establecidas. Las RSD (%) intra-día para los niveles bajos de concentración se encuentran comprendidos entre 0,303 % y 11,1 %, obtenidos para EHMC y EHS, respectivamente. Para los niveles intermedios, las RSD (%) se acotan entre $4,21 \cdot 10^{-2}$ % para el Flu y 14,9 % para el EHS. Estos valores se encuentran dentro de los límites aceptables para la técnica. Por último, el estudio de las RSD (%) inter-día de los tiempos de retención muestra valores inferiores al 0,68 % para el conjunto de analitos estudiados.

Tabla 10. Parámetros de calidad analíticos obtenidos durante la validación del método DI-SPME-GC-FID con la fibra comercial PDMS.

Analito	R ² ^a	S _{y/x} ^b · 10 ⁻⁴	(Pendiente ± SD ^c) · 10 ⁻³	LOD ^d (µg·L ⁻¹)	Rango lineal (µg·L ⁻¹)	RSD (%) intra-día (n = 3)		RSD (%) inter-día (n = 3)		RSD (%) tiempos de retención ^g
						Nivel 1 ^e	Nivel 2 ^f	Nivel 1 ^e	Nivel 2 ^f	
Ace	0,996	0,624	2,54 ± 0,07	0,18	1,8 – 100	10,27	1,02	9,33	20,0	0,68
Flu	0,996	0,740	2,85 ± 0,09	0,12	0,35 – 100	6,94	4,21 · 10 ⁻²	8,12	17,2	0,48
Py	0,997	1,53	7,46 ± 0,18	3,9 · 10 ⁻²	0,12 – 100	2,16	3,08	10,1	3,98	0,14
EHS	0,992	4,05	10,9 ± 0,5	5,6 · 10 ⁻²	0,17 – 100	11,1	14,9	12,3	14,5	0,28
HMS	0,991	3,18	8,39 ± 0,36	0,17	0,51 – 100	9,87	2,03	6,08	17,6	0,17
MA	0,998	1,53	8,44 ± 0,16	3,3 · 10 ⁻²	0,10 – 100	6,48	2,01	5,19	11,9	3,71 · 10 ⁻²
OD-PABA	0,995	4,65	1,64 ± 0,50	7,8 · 10 ⁻²	0,23 – 100	7,78	5,05	8,68	8,70	8,12 · 10 ⁻²
EHMC	0,997	1,56	6,89 ± 0,17	0,32	0,95 – 100	0,303	5,76	6,16	7,71	2,04 · 10 ⁻²

^aCoefficiente de determinación^bError en la estima (desviación estándar de los residuales)^cDesviación estándar de la pendiente^dLímite de detección calculado como 3 veces la relación señal/ruido^eConcentración de 10 µg·L⁻¹^fConcentración de 45 µg·L⁻¹^gRSD (%) inter-día de los tiempos de retención

5. Conclusiones y líneas de trabajo futuras

En el presente trabajo se han preparado con éxito fibras de SPME basadas en recubrimientos de CIM-80(Al) sobre soportes de plata, para su aplicación en la determinación de contaminantes orgánicos.

En lo que respecta a la etapa de preparación y caracterización de las fibras de MOF-SPME, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La funcionalización de soportes de plata con MAA durante 24 h permitió el crecimiento *in-situ* de los recubrimientos de CIM-80(Al).
- Los soportes de plata pretratados con NH_3 generaron superficies más regulares que favorecieron el posterior anclaje del recubrimiento de MOF, tal y como demuestran los estudios de caracterización por SEM.
- Los recubrimientos de MOF con superficies más homogéneas fueron aquellos cuyos soportes se trataron con NH_3 y con el método de lijado, obteniéndose grosores de recubrimiento de 4,3 μm y 2,8 μm , respectivamente.
- La comparación de los patrones de difracción obtenidos mediante PXRD con patrones teóricos permitió la confirmación de la presencia de material cristalino (MOF) en las fibras de SPME.

En base a los resultados relativos a la evaluación de la capacidad extractiva de las fibras de MOF-SPME, se definen las siguientes conclusiones:

- La fibra comercial más eficaz para la determinación de los contaminantes orgánicos seleccionados fue la PDMS.
- Entre las modalidades de extracción estudiadas, la DI presentó mejores resultados frente a HS y permitió la extracción aceptable de todos los analitos.
- Los recubrimientos de CIM-80(Al) generados con los distintos tratamientos presentan resultados favorables (en términos de afinidad hacia los analitos seleccionados) frente a recubrimientos comerciales, mediante la comparación con las áreas de pico normalizadas.
- De entre todas las fibras de MOF-SPME desarrolladas, los mejores resultados se obtuvieron con el recubrimiento generado sobre soportes de plata tratados con NH_3 .

En este trabajo se llevó a cabo un diseño experimental multivariante en aras de evaluar la importancia de los parámetros del procedimiento de SPME tiempo y temperatura de extracción y tiempo de desorción. Atendiendo a los resultados, se concluye:

- El screening 2^3 determinó como variables significativas al tiempo y temperatura de extracción. En base a los efectos principales, todas las variables estudiadas presentaron una contribución positiva, mostrando interacciones significativas el tiempo y temperatura de extracción para la mayoría de los analitos.
- La optimización por un modelo Doehlert para tiempo y temperatura de extracción mostró como condiciones óptimas de extracción 75 min y 59 °C. Sin embargo, aceptando una disminución de las áreas entre el 10-20 % con respecto a las óptimas, se aceptaron unas condiciones de compromiso de 60 min y 60 °C para futuras extracciones, para maximizar la sostenibilidad del método desarrollado.
- Bajo estas condiciones, una nueva comparativa entre la fibra comercial de PDMS y la fibra de CIM-80(Al) con tratamiento de NH_3 mostró eficacias extractivas para el Py comparables con ambas fibras, lo cual es resaltable si se considera la significativa diferencia en el grosor de recubrimiento de ambas fibras.

Por último, para finalizar el trabajo se llevó a cabo una validación parcial del método con la fibra PDMS, obteniéndose adecuados parámetros de calidad, con LODs y LOQs inferiores a $0,32 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ y $1,8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente. Se estudió la reproducibilidad a dos niveles de concentración tanto intra-día como inter-día, con RSD inferiores a 11,1 % y 14,9 %, respectivamente, definiéndose así una metodología reproducible.

Como trabajo futuro en esta línea de investigación, se plantea el siguiente diseño experimental:

- El estudio de la eficacia extractiva de otras fibras comerciales, de forma que se pueda justificar de forma adecuada la necesidad de desarrollo de nuevas fibras de SPME.
- El estudio de la eficacia extractiva de otros compuestos orgánicos con propiedades fisicoquímicas similares a las del Py.
- La validación de la metodología propuesta con las fibras basadas en MOF y su aplicación para el análisis de muestras de interés medioambiental.

Abreviaturas

μ SPE	extracción en fase sólida miniaturizada
Ace	acenafteno
ACN	acetonitrilo
ACS	<i>Analytical Chemical Society</i>
APTES	(3-aminopropil)triextoxisiloxano
BTEX	homólogos de benceno
CAR-PDMS	recubrimiento mixto de carboxeno-polidimetilsiloxano
CE	electroforesis capilar
CECs	contaminantes de preocupación emergente
CIM	<i>Canary Island Material</i>
cVMS	metilsiloxano cíclicos volátiles
D- μ SPE	extracción en fase sólida dispersiva miniaturizada
DI	inmersión directa
DI-SPME	microextracción en fase sólida en modalidad de inmersión directa
DI-SPME-GC-FID	microextracción en fase sólida en modalidad de inmersión directa acoplada a cromatografía de gases con detección por ionización de llama
DMF	N,N-dimetilformamida
DVB/CAR-PDMS	recubrimiento triple de divinilbenceno/carboxeno-polidimetilsiloxano
EDX	detector de energías dispersivas de rayos X
EEUU	Estados Unidos
EHMC	2-etilhexil 4-metoxicinamato
EHS	etilhexilsalicilato

EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
FID	detector de ionización de llama
Flu	fluoreno
FT-IR	espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
GAC	Química Analítica Verde
GC	cromatografía de gases
GC-FID	cromatografía de gases con detección por ionización de llama
HKUST	<i>Hong Kong University of Science and Technology</i>
HMS	homosalato
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
HS	espacio en cabeza
HS-SPME	microextracción en fase sólida en modalidad de espacio en cabeza
IMS	espectrometría de movilidad iónica
JCR	<i>Journal of Citation Report</i>
LBL	capa a capa
LC	cromatografía líquida
LC-MS	cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas
LLE	extracción líquido-líquido
LOD	límite de detección
LOQs	límites de cuantificación
MA	metil antranilato
MAA	ácido mercaptoacético
M-D- μ SPE	extracción en fase sólida dispersiva magnética miniaturizada
MIL	<i>Matériaux de l'Institut Lavoisier</i>
MOFs	redes metal-orgánicas

MOF-SPME	fibras para microextracción en fase sólida con recubrimientos de red metal-orgánica
MS	espectrometría de masas
MTBEs	metil tert-butil éter
NSAIDs	medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
OD-PABA	padimato-O
PA	poliacrilato
PAHs	hidrocarburos aromáticos policíclicos
PANI	polianilina
PBDEs	polibromo difenil éteres
PCPs	productos de higiene personal
PDMS	polidimetilsiloxano
PEDOT	poli(3,4-etilendioxotiofeno)
PTFE	teflón
PXRD	difracción de rayos X en policristal
Py	pireno
RSD	desviación estándar relativa
SBU	subunidades secundarias de construcción
SEGAI	Servicios Generales de Apoyo a la Investigación
SEM	microscopía electrónica de barrido
SPE	extracción en fase sólida
SPME	microextracción en fase sólida
SPME-GC-FID	microextracción en fase sólida
SSW	alambre de acero inoxidable
TFM	Trabajo Fin de Máster

TGA	análisis termogravimétrico
UE	Unión Europea
UK	Reino Unido
UV	ultravioleta
VOCs	compuestos orgánicos volátiles
XRD	difracción de rayos X en monocristal
ZIF	<i>Zeolitic Imidazolium Framework</i>

Referencias

- (1) Gutiérrez-Serpa, A.; Pacheco-Fernández, I.; Pasán, J.; Pino, V. *Separations* **2019**, *6*, 47.
- (2) Rocío-Bautista, P.; Termopoli, V. *Chromatographia* **2019**, *82*, 1191–1205.
- (3) Ding, L.; Yazaydin, A. O. *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *182*, 185–190.
- (4) Scopus <https://www.scopus.com> (Último acceso 30/06/2021)
- (5) Rocío-Bautista, P.; Pacheco-Fernández, I.; Pasán, J.; Pino, V. *Anal. Chim. Acta* **2016**, *939*, 26–41.
- (6) Lashgari, M.; Yamini, Y. *Talanta* **2019**, *191*, 283–306.
- (7) Pacheco-Fernández, I.; Rentero, M.; Ayala, J. H.; Pasán, J.; Pino, V. *Anal. Chim. Acta* **2020**, *1133*, 137–149.
- (8) Sun, S.; Huang, L.; Xiao, H.; Shuai, Q.; Hu, S. *Talanta* **2019**, *202*, 145–151.
- (9) Mondal, S.; Xu, J.; Chen, G.; Huang, S.; Huang, C.; Yin, L.; Ouyang, G. *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1047*, 62–70.
- (10) Rocío-Bautista, P.; Gutiérrez-Serpa, A.; Cruz, A. J.; Ameloot, R.; Ayala, J. H.; Afonso, A. M.; Pasán, J.; Rodríguez-Hermida, S.; Pino, V. *Talanta* **2020**, *215*, 120910.
- (11) Boopathi, K.; Babu, S. M.; Jagan, R.; Athimoolam, S.; Ramasamy, P. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17464–17477.
- (12) Mistry, S.; Sarkar, A.; Natarajan, S. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 747–755.
- (13) Taima-Mancera, I.; Rocío-Bautista, P.; Pasán, J.; Ayala, J.; Ruiz-Pérez, C.; Afonso, A.; Lago, A.; Pino, V. *Molecules* **2018**, *23*, 2869.
- (14) Chen, C.; Feng, X.; Zhu, Q.; Dong, R.; Yang, R.; Cheng, Y.; He, C. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 2717–2728.
- (15) Vo, T. K.; Le, V. N.; Nguyen, V. C.; Song, M.; Kim, D.; Yoo, K. S.; Park, B. J.; Kim, J. *J. Ind. Eng. Chem.* **2020**, *86*, 178–185.
- (16) Azad, F. N.; Ghaedi, M.; Dashtian, K.; Hajati, S.; Pezeshkpour, V. *Ultrason. Sonochem.* **2016**, *31*, 383–393.
- (17) Nakamura, T.; Ueda, S.; Uda, K.; Tsuda, Y.; Hirai, Y.; Sun, H.; Yoshida, T. *ECS Trans.* **2018**, *88*, 343–350.
- (18) Xu, W.; Chen, H.; Jie, K.; Yang, Z.; Li, T.; Dai, S. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 5018–5022.

- (19) González-Rodríguez, G.; Taima-Mancera, I.; Lago, A. B.; Ayala, J. H.; Pasán, J.; Pino, V. *Molecules* **2019**, *24*, 1–14.
- (20) Rocío-Bautista, P.; Pino, V.; Ayala, J. H.; Ruiz-Pérez, C.; Vallcorba, O.; Afonso, A. M.; Pasán, J. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 31304–31310.
- (21) Mirzajani, R.; Kardani, F.; Ramezani, Z. *Microchem. J.* **2019**, *144*, 270–284.
- (22) Gao, J.; Huang, C.; Lin, Y.; Tong, P.; Zhang, L. *J. Chromatogr. A* **2016**, *1436*, 1–8.
- (23) Lirio, S.; Liu, W.-L.; Lin, C.-L.; Lin, C.-H.; Huang, H.-Y. *J. Chromatogr. A* **2016**, *1428*, 236–245.
- (24) Pang, Y.; Zang, X.; Li, H.; Liu, J.; Chang, Q.; Zhang, S.; Wang, C.; Wang, Z. *J. Hazard. Mater.* **2020**, *384*, 121430.
- (25) Liu, M.; Liu, J.; Guo, C.; Li, Y. *J. Chromatogr. A* **2019**, *1584*, 57–63.
- (26) Davoodi, M.; Davar, F.; Rezayat, M. R.; Jafari, M. T.; Shalan, A. E. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 2643-2655.
- (27) Kaur, M.; Kumar, S.; Younis, S. A.; Yusuf, M.; Lee, J.; Weon, S.; Kim, K.-H.; Malik, A. K. *Chem. Eng. Sci.* **2021**, *423*, 130230.
- (28) Anik, Ü.; Timur, S.; Dursun, Z. *Microchim. Acta* **2019**, *186*, 196.
- (29) Rocío-Bautista, P.; González-Hernández, P.; Pino, V.; Pasán, J.; Afonso, A. M. *Trends Anal. Chem.* **2017**, *90*, 114–134.
- (30) Tobiszewski, M.; Machlińska, A.; Zygmunt, B.; Namieśnik, J. *Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 943–951.
- (31) Płotka-Wasyłka, J.; Szczepańska, N.; De La Guardia, M.; Namieśnik, J. *Trends Anal. Chem.* **2015**, *73*, 19–38.
- (32) Ghorbani, M.; Aghamohammadhassan, M.; Ghorbani, H.; Zabili, A. *Microchem. J.* **2020**, *158*, 105250.
- (33) Gałuska, A.; Migaszewski, Z.; Namieśnik, J. *Trends Anal. Chem.* **2013**, *50*, 78–84.
- (34) Wang, Q.-Y.; Yang, J.; Dong, X.; Chen, Y.; Ye, L.-H.; Hu, Y.-H.; Zheng, H.; Cao, J. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2020**, *180*, 113071.
- (35) Rocío-Bautista, P.; Pino, V.; Ayala, J. H.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C.; Afonso, A. M. *J. Chromatogr. A.* **2016**, *1436*, 42–50.
- (36) Moradi, Z.; Dil, E. A.; Asfaram, A. *Analyst* **2019**, *144*, 4351.
- (37) Pawliszyn, J.; Arthur, C. L. *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 2145–2148.
- (38) Merck KGaA, 2021, *Solid Phase Microextraction (SPME)*, <https://www.sigmaaldrich.com/ES/en/applications/analytical-chemistry/sample-preparation/solid-phase-microextraction> (Último acceso 30/06/2021).

- (39) Agilent Technologies, 2021, *SPME Fibers* <https://www.agilent.com/en/product/sample-preparation/solid-phase-microextraction-spme/spme-fibers> (Último acceso 30/06/2021).
- (40) PAL 2020, *PAL Smart SPME Fibers: Optimized for automation* <https://www.palsystem.com/index.php?id=819> (Último acceso 30/06/2021).
- (41) Gerstel, Microextracción en fase sólida SPME <http://www.gerstel.es/es/SPME-es.htm> (Último acceso 30/06/2021).
- (42) Liu, G.; Liu, H.; Tong, Y.; Xu, L.; Ye, Y.-X.; Wen, C.; Zhou, N.; Xu, J.; Ouyang, G. *Talanta* **2020**, *219*, 121175.
- (43) Jiang, H.-L.; Li, N.; Wang, X.; Wei, X.-Y.; Zhao, R.-S.; Lin, J.-M. *Food Chem.* **2020**, *317*, 126436.
- (44) Zhang, S.; Yang, Q.; Li, Z.; Wang, W.; Zang, X.; Wang, C. *Food Chem.* **2018**, *263*, 258–264.
- (45) Qiu, J.; Zhang, T.; Wang, F.; Zhu, F.; Ouyang, G. *Sci. Total Environ.* **2020**, *729*, 138971.
- (46) Gutiérrez-Sepa, A.; Napolitano-Tabares, P.; Pino, V.; Jiménez-Moreno, F.; Jiménez-Abizanda, A. I. *Microchim. Acta* **2018**, *185*, 341.
- (47) Bianchi, F.; Pankajakshan, A.; Fornari, F.; Mandal, S.; Pelagatti, P.; Bacchi, A.; Mazzeo, P. P.; Careri, M. *Microchem. J.* **2020**, *154*, 104646.
- (48) Wei, S.; Kou, X.; Liu, Y.; Zhu, F.; Xu, J.; Ouyang, G. *Talanta* **2020**, *211*, 120706.
- (49) Darabi, J.; Ghiasvand, A. *Molecules* **2020**, *25*, 644.
- (50) Wang, J.; Du, Qi.; You, X.; Lv, Y.; Bi, W.; Li, H. *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1071*, 8–16.
- (51) Liu, H.; Fan, H.; Dang, S.; Li, M.; A, G.; Yu, H. *Chromatographia* **2020**, *83*, 1065–1073.
- (52) Zhang, J.; Zhang, B.; Dang, X.; Song, Z.; Hu, Y. *J. Chromatogr. A.* **2020**, *1633*, 461627.
- (53) Yang, S.; Ye, F.; Zhang, C.; Shen, S.; Zhao, S. *Analyst* **2015**, *140*, 2755.
- (54) Zhang, N.; Huang, C.; Feng, Z.; Chen, H.; Tong, P.; Wu, X.; Zhang, L. *J. Chromatogr. A.* **2018**, *1570*, 10–18.
- (55) Zhang, L.; Jiang, R.; Li, W.; Muir, D. C. G.; Zeng, E. Y. *Chemosphere* **2020**, *250*, 126304.
- (56) Du, J.; Zhang, R.; Wang, F.; Wang, X.; Du, X. *J. Chromatogr. A.* **2020**, *1618*, 460855.
- (57) González-Hernández, P.; Pacheco-Fernández, I.; Bernardo, F.; Homem, V.; Pasán, J.; Ayala, J. H.; Ratola, N.; Pino, V. *Talanta* **2021**, *232*, 122440.

- (58) Lin, C.; Qi, G.; Wang, L.; Lin, X.; Xie, Z. *J. Sep. Sci.* **2019**, *43*, 2240–2246.
- (59) Ghaedrahmati, L.; Ghiasvand, A.; Heidari, N. *J. Sep. Sci.* **2021**, *44*, 1130–1139.
- (60) Gao, J.; Huang, C.; Lin, Y.; Tong, P.; Zhang, L. *J. Chromatogr. A* **2016**, *1436*, 1–8.
- (61) Web Oficial de la Unión Europea, 2021 https://europa.eu/european-union/index_es (Último acceso 30/06/2021)
- (62) Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2021 <https://www.epa.gov/> (Último acceso 30/06/2021)
- (63) Kuo, Y.-C.; Pal, S.; Li, F.-Y.; Lin, C.-H. *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 3675–3681.
- (64) Li, C.; Chen, J.; Chen, Y.; Wang, J.; Ping, H.; Lu, A. *Molecules* **2018**, *23*, 318.
- (65) Tasselli, S.; Guzella, L. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2020**, *27*, 30977–30986.
- (66) Web Oficial de la Unión Europea, 2021, *Priority substances supporting information and documentation* https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib_pri_substances.htm (Último acceso 30/06/2021)
- (67) SciFinder, 2021 <https://scifinder-n.cas.org/> (Último acceso 30/06/2021).
- (68) *Cambridge Crystallographic Data Centre* <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> (Último acceso 30/06/2021)
- (69) Chen, Y.; Xiong, Z.; Peng, L.; Gan, Y.; Zhao, Y.; Shen, J.; Qian, J.; Zhang, L.; Zhang, W. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 16338–16347.
- (70) Merck KGaA, 2021, *SPME fiber assembly polyacrylate (PA)* <https://www.sigmaaldrich.com/ES/en/product/supelco/ffa57294u> (Último acceso 30/06/2021).
- (71) Merck KGaA, 2021, *SPME fiber assembly Polydimethylsiloxane (PDMS)* <https://www.sigmaaldrich.com/ES/en/product/supelco/57928u?context=product> (Último acceso 30/06/2021).