

Influencia de las modificaciones estructurales de redes metal-orgánicas en microextracción

Influence of structural modifications of metal-organic frameworks on microextraction

Máster Universitario en Química

Tutores: Dra. Verónica Pino Estévez y Dr. Juan H. Ayala Díaz
Departamento de Química (Unidad Departamental de Química Analítica)

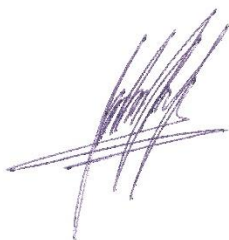
Iván Taima Mancera

Curso 2018/2019

VERÓNICA PINO ESTÉVEZ, PROFESORA TITULAR EN QUÍMICA, Y JUAN H. AYALA DÍAZ, PROFESOR TITULAR DE QUÍMICA, DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA,

INFORMAN: que la presente Memoria titulada “Influencia de las modificaciones estructurales de redes metal-orgánicas en microextracción”, ha sido realizada por el alumno IVÁN TAIMA MANCERA, bajo nuestra dirección, en los laboratorios de la Unidad Departamental de Química Analítica, perteneciente al Departamento de Química de la Universidad de La Laguna, durante el curso 2018-2019, autorizando en esta fecha su presentación.

La Laguna, a 7 de JUNIO de 2019



Fdo.
Dra. Verónica Pino Estévez



Fdo.
Dr. Juan H. Ayala Díaz

AGRADECIMIENTOS

A los integrantes del grupo de investigación Química Analítica Agroalimentaria y Medioambiental (QAAMA), la Dra. Ana Afonso, la Dra. Verónica Pino, el Dr. Juan Ayala, Adrián, Provi e Idaira. Muchas gracias por la predisposición, por la amabilidad, y por darle el factor humano a la investigación que muchos alumnos necesitamos. Vero y Juan, les agradezco el haber accedido a tutorizar mi TFM, tantísima entrega, dedicación y compromiso durante todo el tiempo que he estado trabajando en el laboratorio. A la que fue una de mis tutoras de TFG, la Dra. Priscilla Rocío, que aunque estés lejos me acuerdo muchísimo de ti.

A los miembros del grupo de investigación MATMOL, con mención especial al Dr. Jorge Pasán, por haberme enseñado muchos de los secretos de los MOFs.

A mi familia, especialmente a mis padres, que siempre han estado para mí cuando lo he necesitado.

A mi pareja, Raquel. Gracias por la paciencia, por ser mi confidente, por entender todo el tiempo que paso en el laboratorio, y por estar siempre de mi parte. Gracias por todos tus detalles.

A mi mejor amigo, Raúl. Ha sido genial haberte conocido. Estudiamos gran parte de la carrera juntos, al igual que el Máster, y ahora vamos a comenzar nuestra etapa predoctoral en el mismo grupo de investigación. Que siga así por mucho tiempo y gracias por aguantarme.

RESUMEN

Se han llevado a cabo diferentes estrategias sintéticas para la modificación estructural de redes metal-orgánicas de UiO-66. Los materiales sintetizados se han caracterizado por difracción de rayos X en polvo, adsorción de N₂ y dispersión dinámica de la luz. Se ha evaluado la influencia de tales modificaciones estructurales del UiO-66 en lo que respecta a su eficacia como sorbente en extracción en fase sólida dispersiva miniaturizada en combinación con cromatografía líquida de alta resolución y detección de diodos en línea, para un grupo de ocho contaminantes orgánicos de naturaleza variada.

Abstract

Different synthetic strategies were used to evaluate the structure modifications of the metal-organic framework UiO-66. The characterization techniques for the as-synthesized materials were powder X-ray diffraction, N₂ adsorption, and dynamic light scattering. The influence of those UiO-66 structure modifications was evaluated on its efficiency as sorbent in miniaturized dispersive solid-phase extraction combined with high-performance liquid chromatography and diode array detection for the determination of eight organic pollutants.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Redes metal-orgánicas.....	1
1.1.1. Procedimientos sintéticos de MOFs.....	5
1.1.1.1. Síntesis solvo(hidro)termal	6
1.1.1.2. Síntesis por difusión lenta	8
1.1.1.3. Síntesis por evaporación lenta.....	9
1.1.1.4. Síntesis sonoquímica.....	9
1.1.1.5. Síntesis mecanoquímica.....	11
1.1.1.6. Síntesis asistida por microondas	11
1.1.1.7. Síntesis electroquímica	12
1.1.2. Caracterización de MOFs.....	13
1.2. MOFs en técnicas analíticas miniaturizadas de preparación de muestras	14
1.2.1. μ SPE.....	16
1.2.2. D- μ SPE	23
1.2.3. M-D- μ SPE	23
1.2.4. SPME	23
1.3. Estudio estructura-efectividad de los MOFs	24

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS..... 27

CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reactivos, materiales y disoluciones.....	29
3.2. Instrumentos, equipos y <i>software</i>	32

3.3. Procedimientos	33
3.3.1. Estrategias sintéticas	33
3.3.1.1. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido benzoico.....	33
3.3.1.2. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido <i>p</i> -aminobenzoico .	34
3.3.1.3. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con HCl concentrado.....	34
3.3.1.4. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido acético glacial	36
3.3.1.5. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido fórmico.....	36
3.3.1.6. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con semillas de UiO-66.....	36
3.3.1.7. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con diferentes tiempos de reacción	37
3.3.2. Caracterización de los MOFs.....	37
3.3.3. Método cromatográfico.....	37
3.3.4. Procedimiento de microextracción (D- μ SPE).....	37

CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Caracterización de los MOFs	41
4.1.1. Difracción de Rayos X.....	41
4.1.2. Estudios de adsorción de N ₂	46
4.1.3. Determinación del tamaño de partícula por DLS.....	48
4.2. Método cromatográfico	48
4.3. MOFs en UiO-66 en D- μ SPE-HPLC-DAD	51
4.3.1. Efecto que producen los ácidos de pequeño tamaño cuando se utilizan como moduladores sintéticos del UiO-66.....	53
4.3.2. Efecto que producen ácido benzoico y ácido <i>p</i> -aminobenzoico cuando se utilizan como moduladores sintéticos del UiO-66.....	54
4.3.3. Efecto que producen los núcleos cristalinos de UiO-66 a modo de semillas en la propia síntesis del UiO-66.....	56

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES	59
GLOSARIO	61
REFERENCIAS.....	63

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Redes metal-orgánicas

Las redes metal-orgánicas (MOFs) son materiales cristalinos que presentan una red tridimensional ordenada (1), estando formados por la adecuada combinación de iones o *clusters* metálicos con ligandos orgánicos mediante enlaces de coordinación. Presentan un conjunto de propiedades de alto interés, como sus bajas densidades, porosidad uniforme, elevada estabilidad térmica y mecánica, y además muestran los valores de área superficial más altos que se conocen hasta la fecha (2).

El diseño del MOF es muy importante, principalmente porque la selección tanto del metal como del ligando determina la estructura del cristal y sus características específicas de tamaño de poro. Los centros metálicos actúan como nodos de la red, y se caracterizan por el número y posición de sus direcciones de conexión. En la Figura 1.1, por ejemplo, el Zn_4O del MOF-5 es un nodo octaédrico con 6 conexiones disponibles, localizadas en los vértices del octaedro. Asimismo, los ligandos se caracterizan por su conectividad, y por tanto señalan a cuántos centros metálicos se pueden unir. Así, por ejemplo, en la Figura 1.1, el ácido tereftálico es un conector lineal en forma de varilla. La adecuada combinación de ligandos y nodos produce una topología particular concreta. En el caso de los nodos octaédricos con ligandos lineales se produce una red cúbica primitiva.

Indudablemente, el diseño de un MOF también viene marcado por las aplicaciones que pretenda poseer el material. Así, por ejemplo, si se desea incorporar un MOF en una estrategia analítica como medio de extracción, deberá ser estable en dicho medio, y diseñarse para poseer una elevada área superficial. Si, por otro lado, se pretende diseñar un MOF como fase estacionaria en cromatografía, deberá tener una permeabilidad y estabilidad adecuada frente a las fases móviles del sistema cromatográfico. En este sentido, es importante realizar un cuidadoso diseño del MOF como paso previo a la aplicabilidad del mismo.

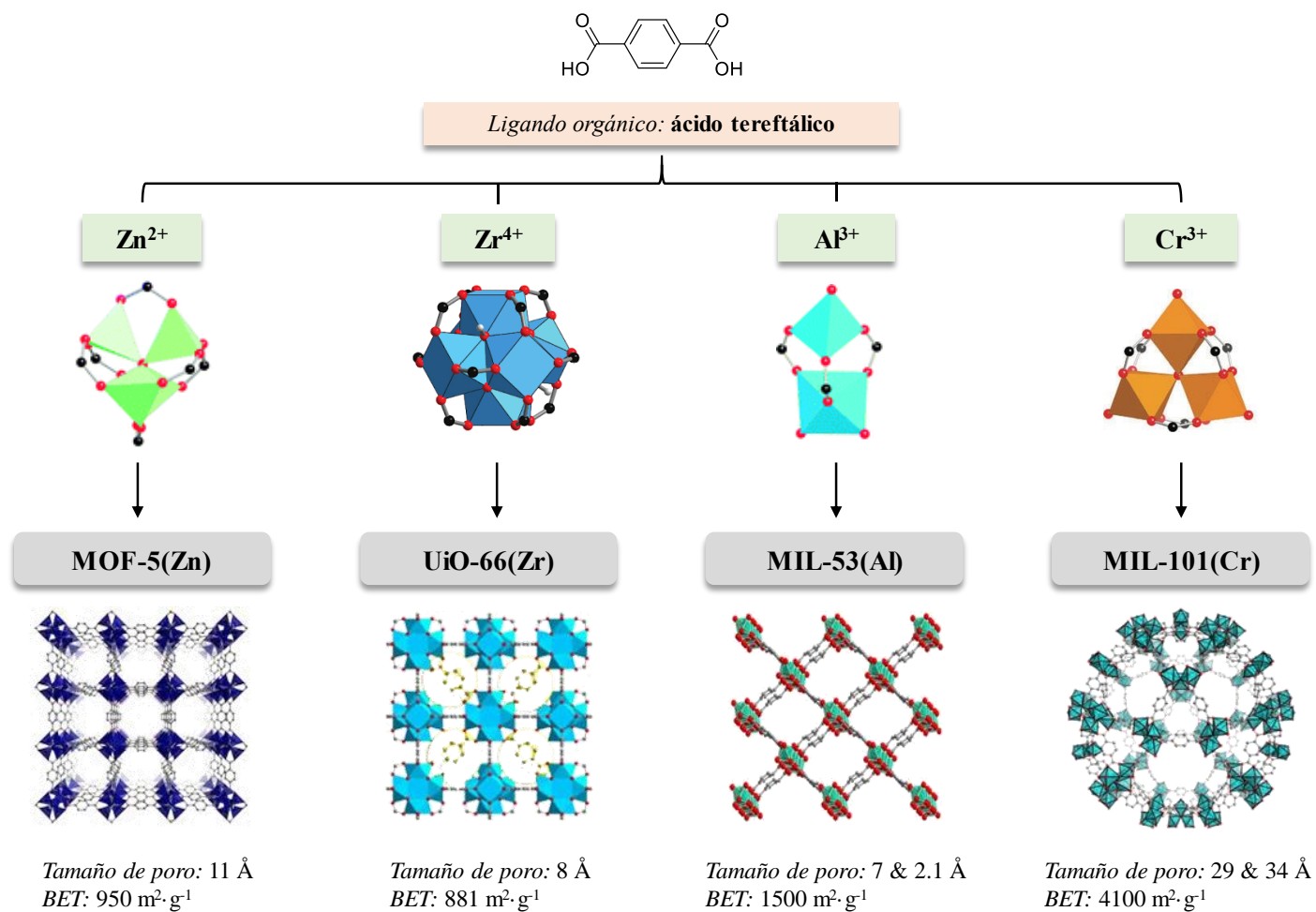


Figura 1.1. Versatilidad en la formación de MOFs partiendo de la combinación de un mismo tipo de ligando orgánico (ácido tereftálico) y diferentes iones metálicos que forman *clusters*.

Cabe destacar que, si bien los MOFs forman parte de numerosas aplicaciones en importantes campos de investigación como la liberación controlada de fármacos (3), el almacenamiento de gases (4), la catálisis (5), o, más recientemente, la monitorización ambiental de contaminantes de naturaleza metálica (6) u orgánica (7, 8), aún no existe un consenso para nombrarlos. De hecho, el propio acrónimo MOF procede de la denominación dada por Yaghi *et al.* (9) a unos polímeros de coordinación cristalinos y porosos desarrollados por diferentes grupos de investigación en la década de los 90 (10, 11). Un modo común para designar a un MOF hace referencia a la institución en que fue descrito y caracterizado por primera vez. Así, por ejemplo, los MOFs UiO y MIL provienen de las abreviaturas de *Universitetet i Oslo* y *Matériaux de l'Institut Lavoisier*, respectivamente. Para complicar aún más la nomenclatura, un mismo MOF puede encontrarse en la bibliografía con diferentes nombres, como es el caso de HKUST-1 (*Hong-Kong University of Science and Technology*), que también es llamado MOF-199, o incluso aparece comúnmente mencionado bajo su denominación comercial de Basolite® C300. En este sentido, no sólo hay que considerar la nomenclatura de un MOF en las búsquedas bibliográficas, sino también considerar los constituyentes del MOF en la estructura cristalina para evitar errores. En la Figura 1.2 se muestran las estructuras de algunos MOFs, junto con los ligandos orgánicos y metales constituyentes, además de sus abreviaturas.

El hecho de que existan más de 80000 MOFs en la base de datos *Cambridge Structural Database* (CSD) pone de manifiesto la enorme versatilidad estructural que poseen estos materiales y el ingente número de estudios que los incluyen. A modo representativo de esta constatada versatilidad estructural, en la Figura 1.1 se incluyen las estructuras de varios MOFs compuestos por un mismo ligando orgánico, el ácido tereftálico (H₂bdc), pero combinado con distintos metales, generándose estructuras cristalinas con diferentes topologías.

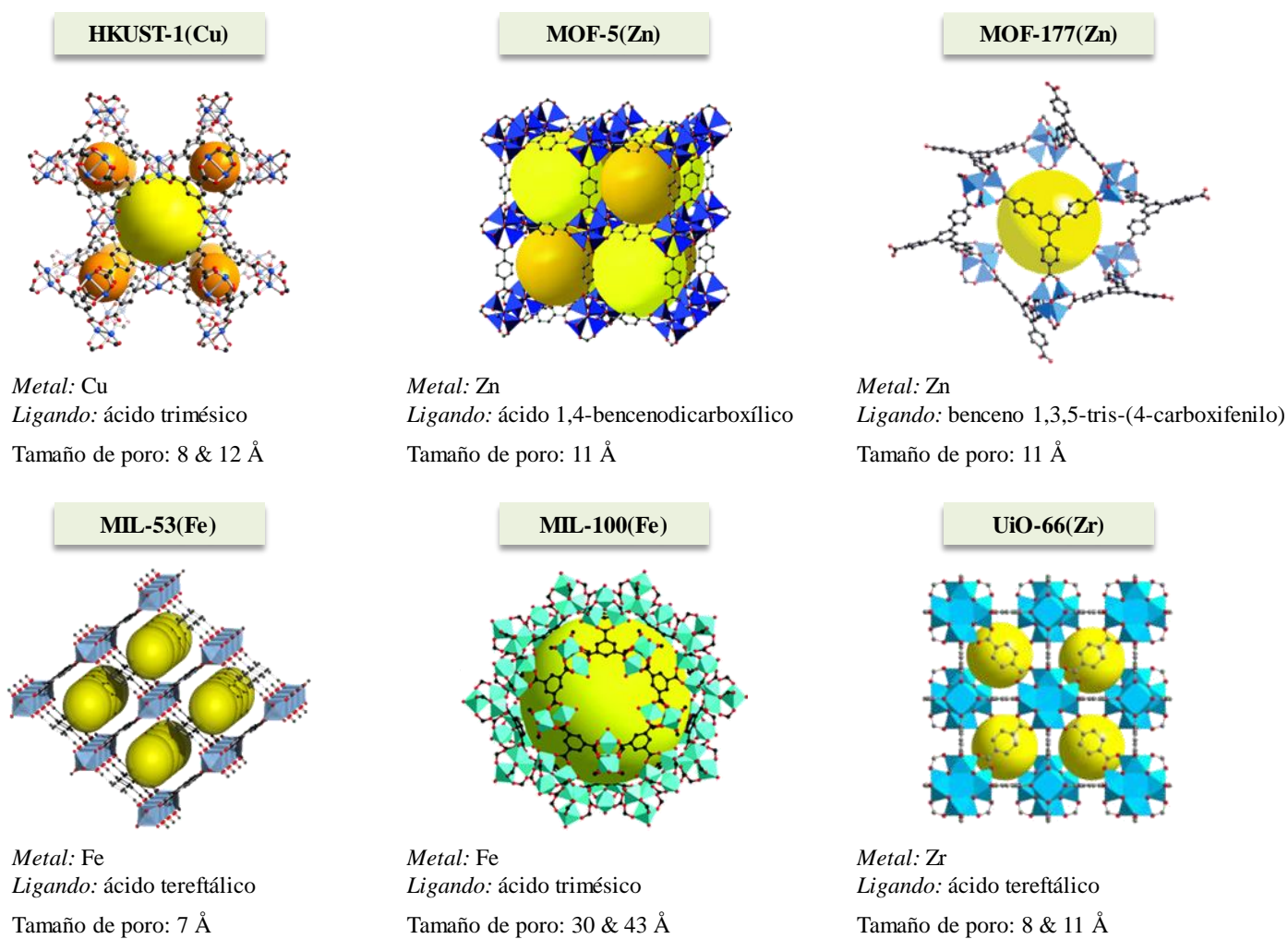


Figura 1.2. Abreviaturas, simulación estructuras, tamaño de poro, y metales y ligandos constituyentes de algunos MOFs representativos.

1.1.1. Procedimientos sintéticos de MOFs

Los MOFs pueden prepararse mediante diferentes procedimientos sintéticos, desde las rutas más clásicas de cristalización hasta las metodologías más novedosas (12). En la Figura 1.3 se muestran, a modo de resumen, las diferentes estrategias sintéticas, y que se describirán con detalle en esta sección.

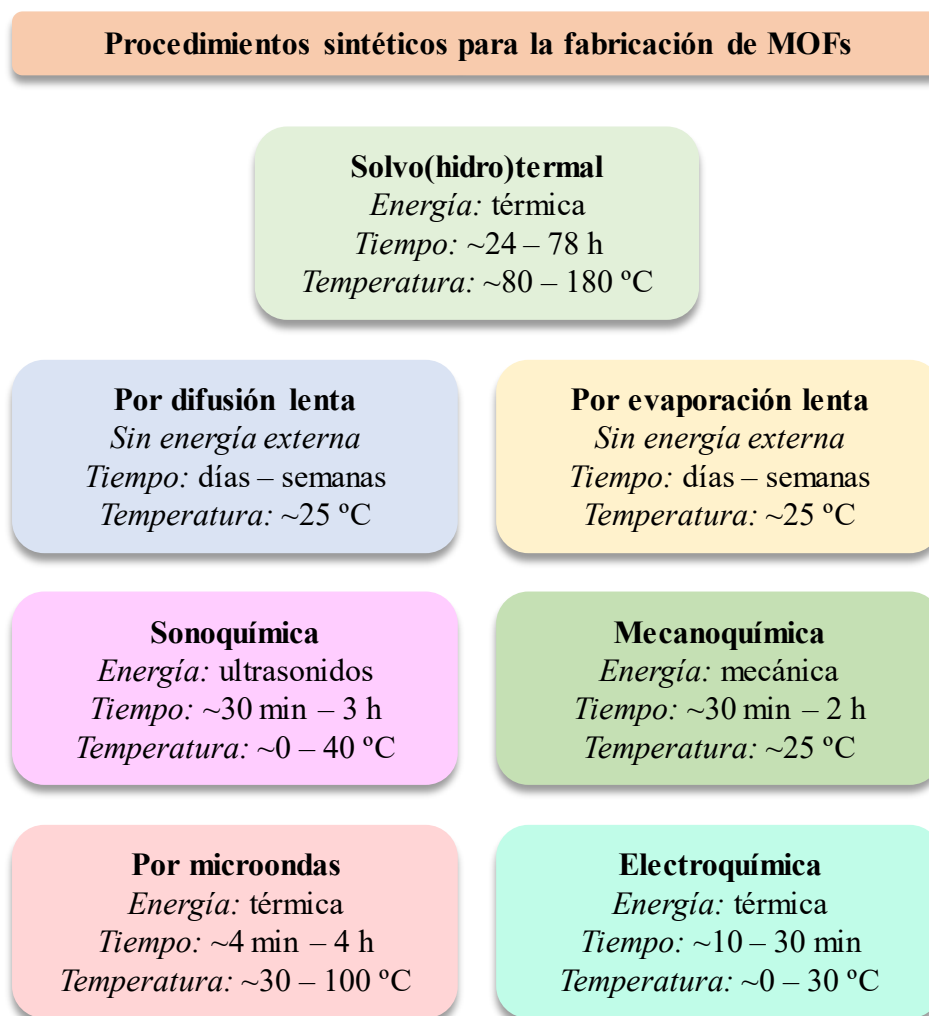


Figura 1.3. Procedimientos sintéticos para la preparación de MOFs.

La Figura 1.4, por su parte, muestra el número de publicaciones científicas en el periodo 2017-2019 en las que se han utilizado tales estrategias sintéticas para la preparación de MOFs. Como se puede observar, la síntesis solvo(hidro)termal es con diferencia la más utilizada en la preparación de MOFs, implicando prácticamente un 60 % del total de trabajos publicados a este respecto.

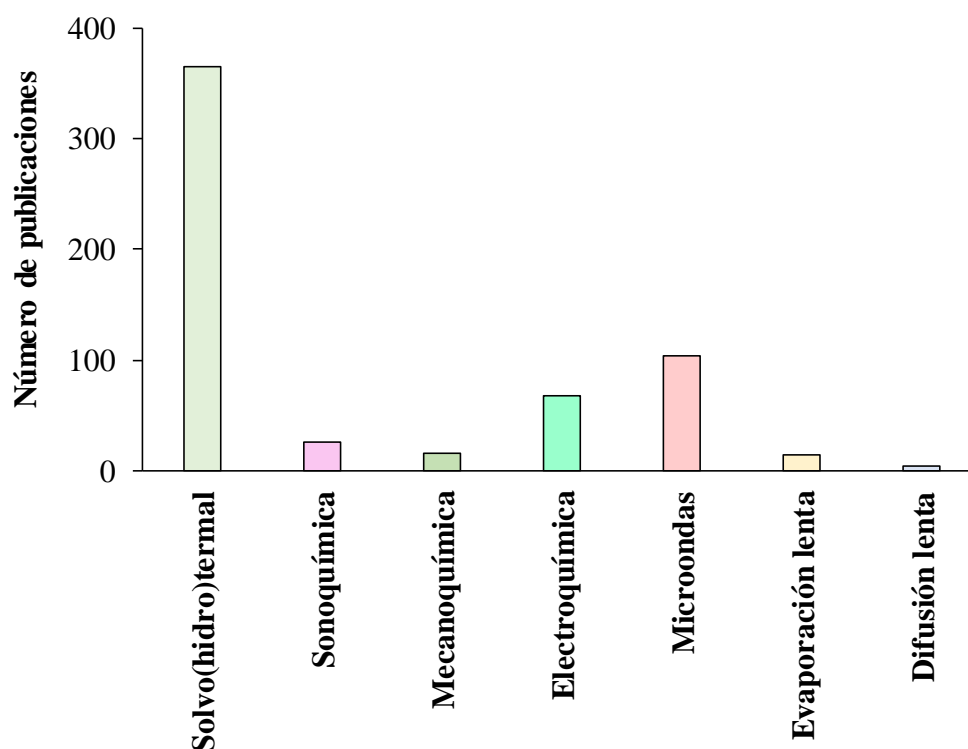


Figura 1.4. Número de publicaciones científicas en el periodo 2017-2019 (hasta junio de 2019) sobre procedimientos sintéticos utilizados para la preparación de MOFs. Búsqueda realizada en la base de datos *Scopus*.

1.1.1.1. Síntesis solvo(hidro)termal

En la síntesis solvo(hidro)termal se hacen reaccionar el ligando orgánico con la sal metálica en un disolvente (agua en el caso del procedimiento hidrotérmal), siendo la mezcla introducida en un envase cerrado para someterlo a temperaturas y presiones por encima de la ambiente. Los envases pueden ser viales, frascos de vidrio o incluso reactores de digestión ácida para condiciones más agresivas de presión y temperatura. Tanto el proceso de calentamiento como el enfriado pueden ser modulados, siendo en ocasiones necesario un enfriamiento rápido de la reacción. Los tiempos de síntesis requeridos generalmente no superan las 24 horas (8, 13). En la Figura 1.5 se muestra un esquema general del procedimiento.

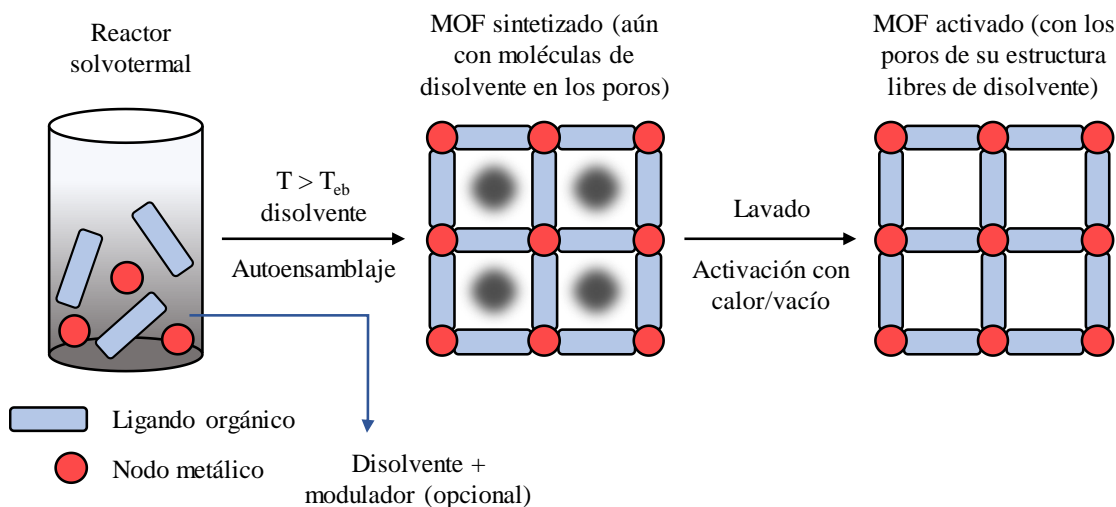


Figura 1.5. Esquema general del procedimiento de síntesis solvo(hidro)termal para la preparación de un MOF.

Recientemente, se ha descrito la posibilidad de modificar y controlar algunas propiedades de los MOFs que se preparan en procedimientos solvo(hidro)termales, tales como la presencia de defectos en la red cristalina resultante, el tamaño de poro y el tamaño de partícula; y consiste en la adición de un reactivo modulador al medio de síntesis (14). Estos moduladores deben reunir una serie de características, como por ejemplo ser solubles en el medio de reacción, y resistir las condiciones de presión y temperatura del proceso.

En la mayoría de los casos, una vez que se obtiene el MOF, las moléculas de disolvente permanecen a modo de huéspedes en los poros del cristal (15). Por ello, es necesario un posterior proceso de activación que consiste generalmente en: (a) lavado del MOF con un disolvente compatible para asegurar la eliminación de los productos de partida que se añadieron en exceso; (b) intercambio del disolvente utilizado en la síntesis por otro más volátil y; (c) activación térmica o a vacío para eliminar el disolvente de intercambio (de mayor volatilidad) de los poros del MOF.

Síntesis solvotermal de los MOFs de Zr

Los MOFs de Zr, como los seleccionados en esta investigación, han sido muy estudiados, dadas sus inherentes ventajas por la estabilidad que presentan (16). Cuando se sintetizan mediante un procedimiento solvotermal, los cristales resultantes pueden

medir desde unos pocos nanómetros (17) hasta varias micras (18). Esto se debe al alto número de variables de las que depende este proceso, tales como la temperatura, la presión, los ratios metal-ligando, la naturaleza del disolvente y, especialmente, la presencia de moduladores.

La adición de moduladores al medio de reacción (19) supuso un gran avance para el control de la morfología, el tamaño de cristal y la correcta formación de los propios cristales de los MOFs de Zr. El efecto del modulador transcurre por la formación previa de unidades secundarias de construcción (SBUs) entre dicho modulador y el metal, de forma que se reduce drásticamente la competencia entre el ligando y el modulador. Una vez formadas las SBUs metal-modulador, se produce la sustitución lenta del ligando correspondiente por las unidades de modulador en la SBU, generándose, en conjunto, un proceso de cristalización del MOF con ratios de nucleación controlados. De hecho, en numerosos trabajos de investigación se pone de manifiesto la necesidad de añadir un modulador al medio de síntesis para que se formen cristales definidos, tal y como describen Wißmann *et al.* (17) utilizando ácido fórmico.

Para corroborar el efecto del modulador durante la síntesis de los MOFs de Zr^{4+} , se ha sintetizado el intermedio de reacción, esto es, la SBU de $Zr_6O_4(OH)_4$ con metacrilato (20). A partir de este metalo-precursor se ha podido sintetizar UiO-66 con facilidad sin añadir modulador.

1.1.1.2. Síntesis por difusión lenta

La síntesis por difusión lenta consiste en la adición de una disolución de la sal metálica (acuosa) sobre otra de ligando orgánico (no acuosa). Se forman por tanto dos fases inmiscibles, en cuya interfaz se produce un equilibrio que asegura la formación de los cristales del MOF (21, 22). Al ser un proceso lento, de hasta varias semanas, se pueden obtener mayores tamaños de cristal. En la Figura 1.6 se muestra un esquema general del procedimiento.

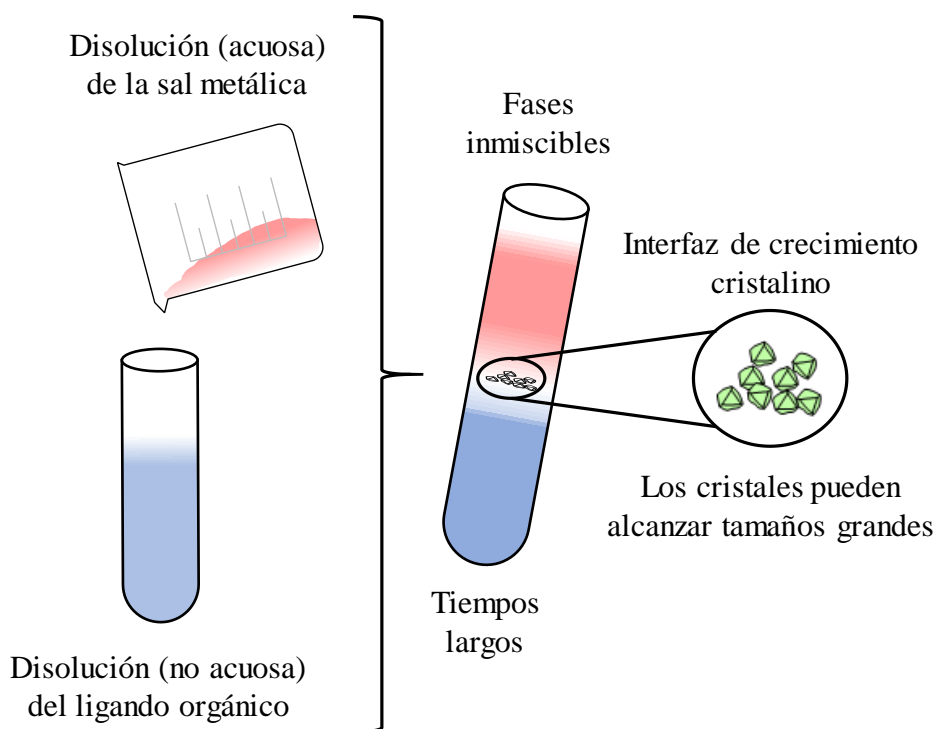


Figura 1.6. Esquema general del procedimiento de síntesis de MOFs por difusión lenta.

1.1.1.3. Síntesis por evaporación lenta

La síntesis por evaporación lenta se basa en la evaporación a temperatura ambiente de una disolución saturada de los precursores del MOF. Por lo general, requiere más tiempo que la síntesis solvo(hidro)termal, aunque puede agilizarse utilizando disolventes con bajo punto de ebullición o aumentando la temperatura (23). En la Figura 1.7 se muestra un esquema general del procedimiento. Normalmente, estos procedimientos suelen conllevar la obtención de cristales grandes que incluyen impurezas en sus estructuras, fundamentalmente asociadas a los largos tiempos que se requieren.

1.1.1.4. Síntesis sonoquímica

La síntesis sonoquímica transcurre por acción de la radiación de ultrasonidos, que genera procesos de cavitación que involucran la formación, el crecimiento y el colapso instantáneo de burbujas de líquido, formando puntos locales de altísimas temperaturas, pero de corta duración. En dichos “puntos calientes” de cavitación tiene lugar tanto la

formación como el crecimiento de los cristales de MOF (24). Por lo general, este tipo de estrategia reduce considerablemente el tiempo de cristalización en comparación con otros métodos de síntesis. En la Figura 1.8 se muestra un esquema general del procedimiento.

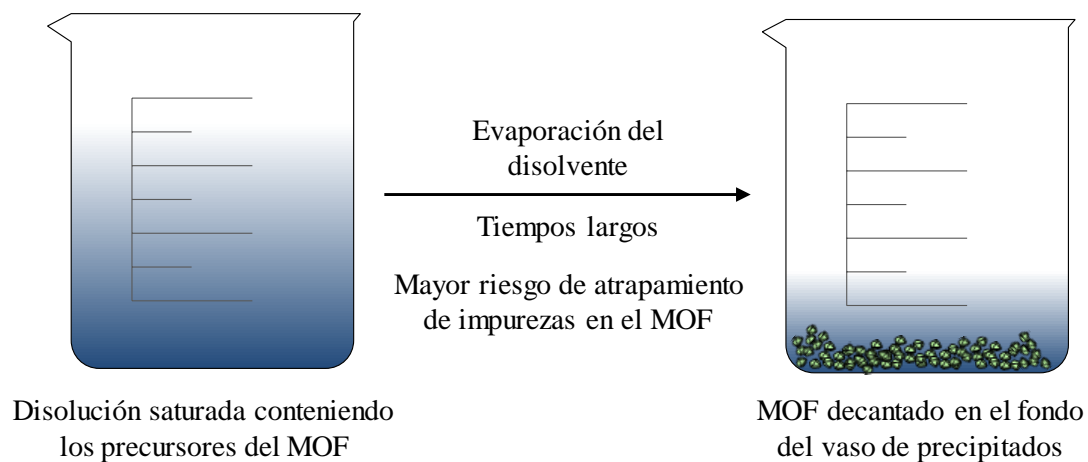


Figura 1.7. Esquema general del procedimiento de síntesis de MOFs por evaporación lenta.

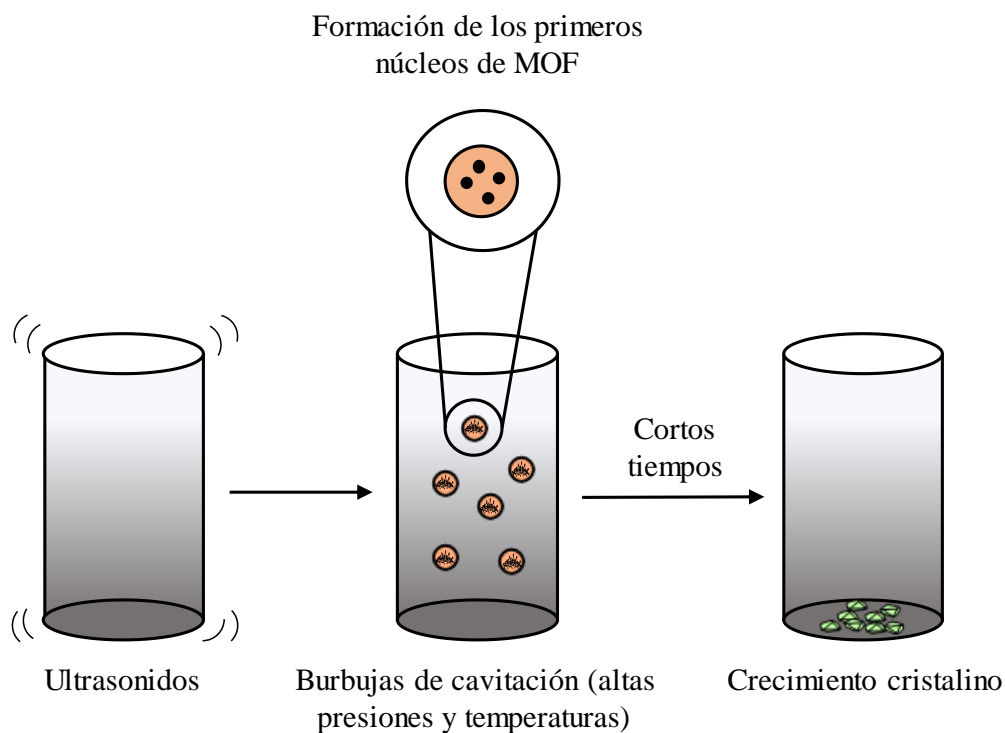


Figura 1.8. Esquema general del procedimiento de síntesis sonoquímica para la preparación de MOFs.

1.1.1.5. Síntesis mecanoquímica

La síntesis mecanoquímica es un procedimiento de preparación de MOFs totalmente libre de disolventes, y consiste en provocar transformaciones químicas por estrés mecánico tanto del óxido metálico como del ligando orgánico precursores del MOF (25). Normalmente, se obtienen mayores rendimientos de MOF que con otros procedimientos sintéticos convencionales. La principal ventaja de esta síntesis es que, al ser libre de disolventes y, por tanto, más medioambientalmente sostenible, el MOF no requiere de una posterior activación por intercambio de disolventes y con calor o a vacío. En la Figura 1.9 se muestra un esquema general del procedimiento.

Procedimiento sintético libre de disolventes

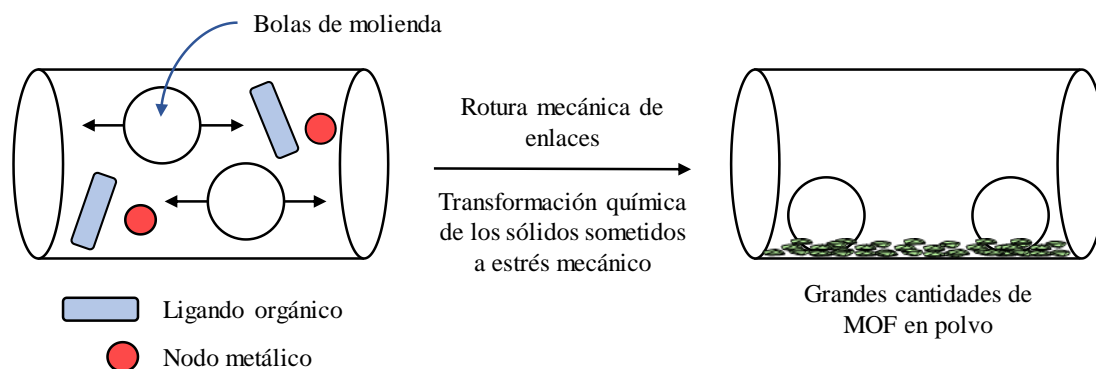


Figura 1.9. Esquema general del procedimiento de síntesis mecanoquímica para la preparación de MOFs.

1.1.1.6. Síntesis asistida por microondas

La síntesis asistida por microondas es un procedimiento muy rápido que consiste en aplicar a una disolución que contiene los precursores del MOF cortos pulsos de tiempo de radiación de microondas. El procedimiento es de algún modo análogo a la síntesis solvo(hidro)termal, pero en este caso la radiación de microondas ayuda a que la formación y crecimiento cristalino sean más rápidos. La radiación de microondas sólo produce aumentos de temperatura en función del momento dipolar del medio de reacción. De esta forma, un disolvente con un momento dipolar bajo no es favorable (26). En la Figura 1.10 se muestra un esquema general del procedimiento sintético.

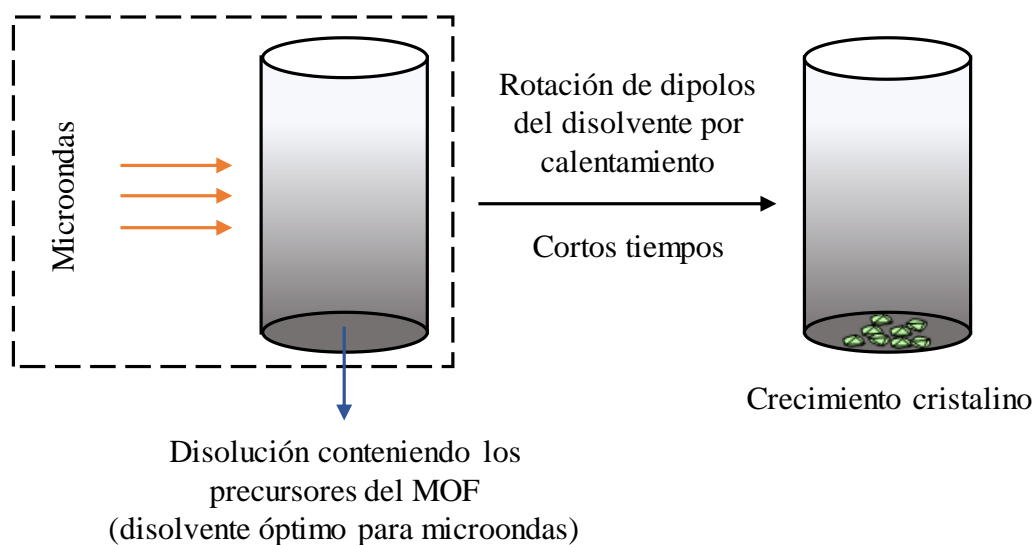


Figura 1.10. Esquema general del procedimiento de síntesis asistido por microondas para la preparación de MOFs.

1.1.1.7. Síntesis electroquímica

La síntesis electroquímica consiste en la aplicación de un voltaje determinado a una disolución que contiene el ligando orgánico, generando *in situ* el MOF sobre el ánodo fabricado con el metal precursor (27). Este procedimiento sintético no requiere de sales metálicas, lo que le confiere especial interés en la industria. La duración comprende desde unos minutos hasta unas horas. En este caso, al ser un proceso tan rápido, se generan finas capas de MOF depositado sobre la superficie del electrodo. En la Figura 1.11 se muestra un esquema general del procedimiento sintético.

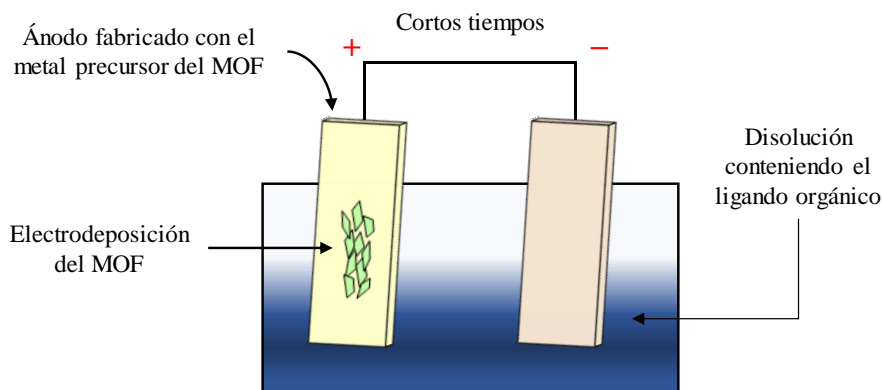


Figura 1.11. Esquema general del procedimiento de síntesis por deposición electroquímica para la preparación de MOFs.

1.1.2. Caracterización de MOFs

La caracterización más básica que debe realizarse a un MOF incluye, por lo general, el estudio por XRD (para evaluar la cristalinidad de su estructura) y los estudios de adsorción de N₂ (28).

Los MOFs son materiales cristalinos y como tales, presentan un patrón discreto de difracción de rayos X. La realización de ensayos de difracción de rayos X (de policristal o monocristal) es particularmente importante porque permite, no sólo determinar si el material es cristalino, sino también identificarlo en caso de repetir una síntesis ya conocida.

Los MOFs son materiales porosos, y es por ello que una caracterización básica debe incluir una isoterma de adsorción de un gas inerte que permita el estudio de las principales características de los poros: el área superficial, el volumen de poro y su tamaño.

Existen otras técnicas que pueden emplearse para caracterizar las propiedades de un MOF, algunas de las cuales se comentan en esta sección.

Así, para la obtención del tamaño medio de partícula de los cristales se utiliza la dispersión dinámica de la luz (DLS), que consiste en determinar la fluctuación de la desviación de la luz que se hace incidir sobre una suspensión de partículas de MOF con movimiento browniano. Este fenómeno se basa en que las partículas de diferente tamaño dispersan la luz de forma distinta (29).

Otra técnica de caracterización de uso frecuente es el análisis termogravimétrico (TGA), para determinar la estabilidad térmica del MOF y, en casos muy concretos, la pérdida de algún componente volátil de interés, como podría ser un reactivo modulador o el propio disolvente de síntesis, y constatar así las mejores temperaturas de trabajo para asegurar la limpieza, la activación, y el mantenimiento de la estructura cristalina.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) se utiliza para comprobar la morfología y el tamaño de los cristales de MOF. Asimismo, se puede conocer de manera semicuantitativa la composición de la superficie del material por acoplamiento de la técnica de caracterización SEM con el microanálisis por dispersión de energías de rayos X (EDX) (30).

La espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) se utiliza de forma cualitativa para la identificación de grupos funcionales presentes en un MOF, lo que puede utilizarse para discernir entre estructuras base y sus análogas funcionalizadas, tal y como describen Taima-Mancera *et al.* (8) en su estudio sobre la influencia de la funcionalización del ligando en los MOFs de UiO-66.

El número y tipo de técnicas de caracterización que se utilizan, en cualquier caso, depende de la aplicabilidad que se le pretenda dar a un MOF concreto. Así, Rocío-Bautista (31) ha propuesto una serie de estrategias de caracterización para un MOF si este va a emplearse como material sorbente en una estrategia de microextracción analítica, tal y como se muestra en la Figura 1.12.

1.2. MOFs en técnicas analíticas miniaturizadas de preparación de muestras

La preparación de muestras es una de las etapas más importantes del proceso analítico, debido a la necesidad de determinar analitos diana a niveles de concentración cada vez más bajos (por sus efectos medioambientales, para la salud, o por motivos de control de calidad), en matrices complejas. En estos casos, resulta poco viable la inyección directa de la muestra en los sistemas de medida, por lo que se deben introducir etapas de tratamiento de muestra que, en la medida de lo posible, no sean tediosas, y minimicen costes, tiempos de análisis y fuentes de error; pero manteniendo los parámetros analíticos de reproducibilidad y trazabilidad, entre otros (32).

Las técnicas de extracción convencionales, como la extracción en fase sólida (SPE), implican un alto consumo de disolventes, muestra y materiales, además de generar grandes cantidades de residuos (33). En los últimos años, son muchos los esfuerzos dirigidos a la miniaturización de las técnicas de preparación de muestras con el objeto de reducir el impacto de la Química Analítica en el medioambiente. El bajo consumo de muestra, disolventes orgánicos y reactivos, así como la generación de pocos residuos y los cortos tiempos requeridos son algunas de las muchas características que presentan estas novedosas metodologías, acordes a la filosofía de la Química Analítica Verde (GAC) (34).

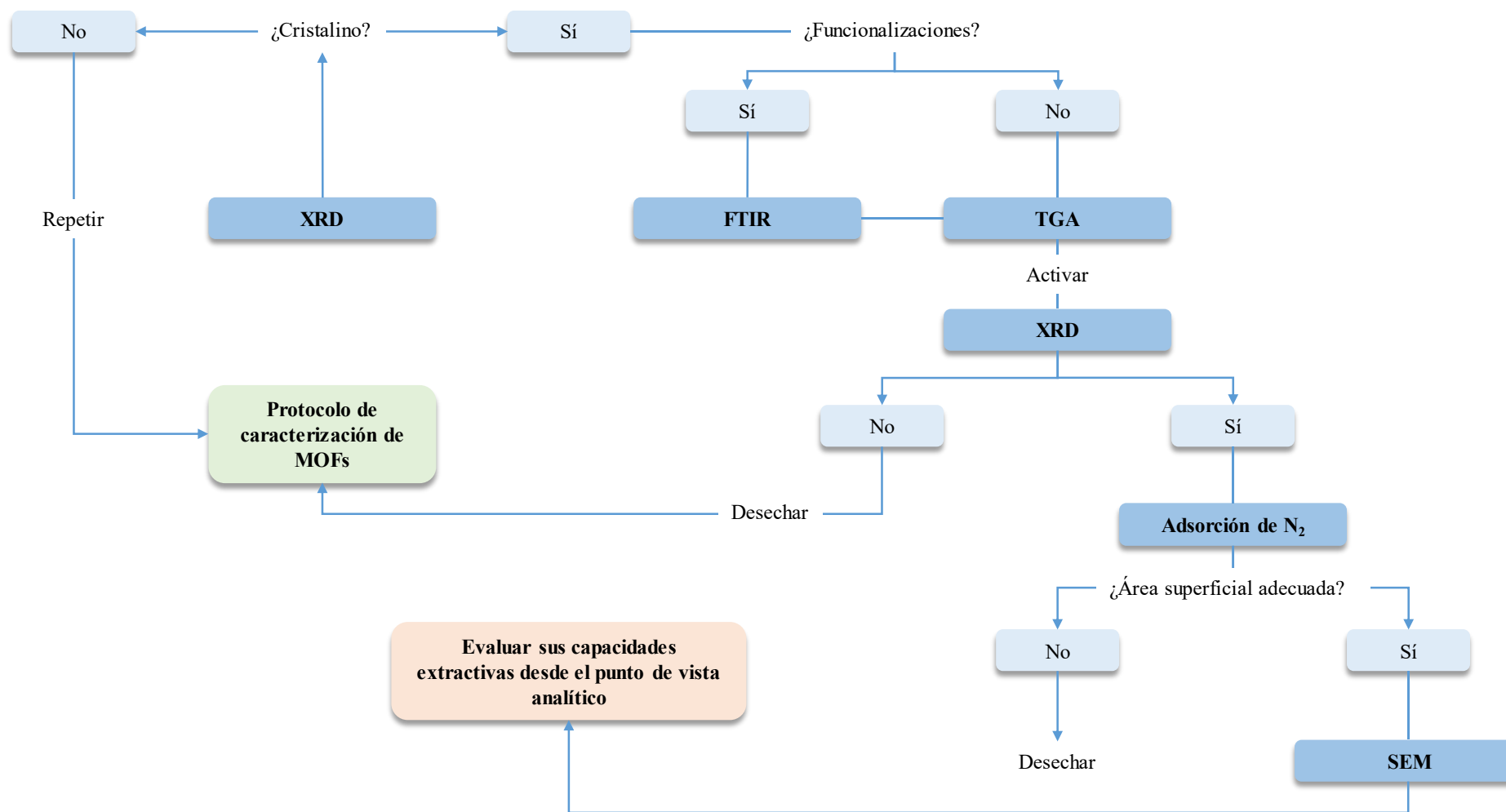


Figura 1.12. Protocolo de caracterización de MOFs propuesto por Rocío-Bautista (31).

Paralelamente al incremento de técnicas miniaturizadas en fase sólida para la preparación analítica de muestras, son importantes las tendencias actuales que persiguen la incorporación de novedosos materiales sorbentes, con objeto de mejorar notablemente los resultados analíticos en términos de sensibilidad y selectividad, o con el propósito de minimizar los impactos ambientales porque el material propuesto presenta menor toxicidad que los convencionales.

Entre el conjunto de nuevos materiales sólidos que se están proponiendo dentro de las técnicas miniaturizadas de SPE, sin duda hay que señalar a los MOFs (35, 36). Entre las técnicas en las que se han utilizado los MOFs como sorbentes, destacan la extracción en fase sólida miniaturizada en su versión más “convencional” (μ SPE) – utilizando el MOF en micro-dispositivos–, la extracción en fase sólida dispersiva miniaturizada (D- μ SPE), la extracción en fase sólida dispersiva magnética miniaturizada (M-D- μ SPE) y la microextracción en fase sólida con fibras (SPME). En la Figura 1.13 se muestra un esquema resumen de las cuatro técnicas miniaturizadas mencionadas, en las que los MOFs han resultado particularmente útiles.

En la Tabla 1.1 se recogen aplicaciones de los MOFs como sorbentes en las diferentes metodologías de microextracción señaladas (6, 8, 37–50).

1.2.1. μ SPE

La μ SPE en su modalidad estática implica el confinamiento del MOF como sorbente en un dispositivo de pequeñas dimensiones, como una jeringa, un disco, una micro-columna o incluso en puntas de micro-pipeta, a través del que se hace pasar la muestra líquida conteniendo los analitos de interés. Se basa en los mismos principios que la SPE tradicional, con la diferencia de que, en general, tanto las cantidades de muestra y sorbente como los tiempos requeridos son mucho menores (37, 38)

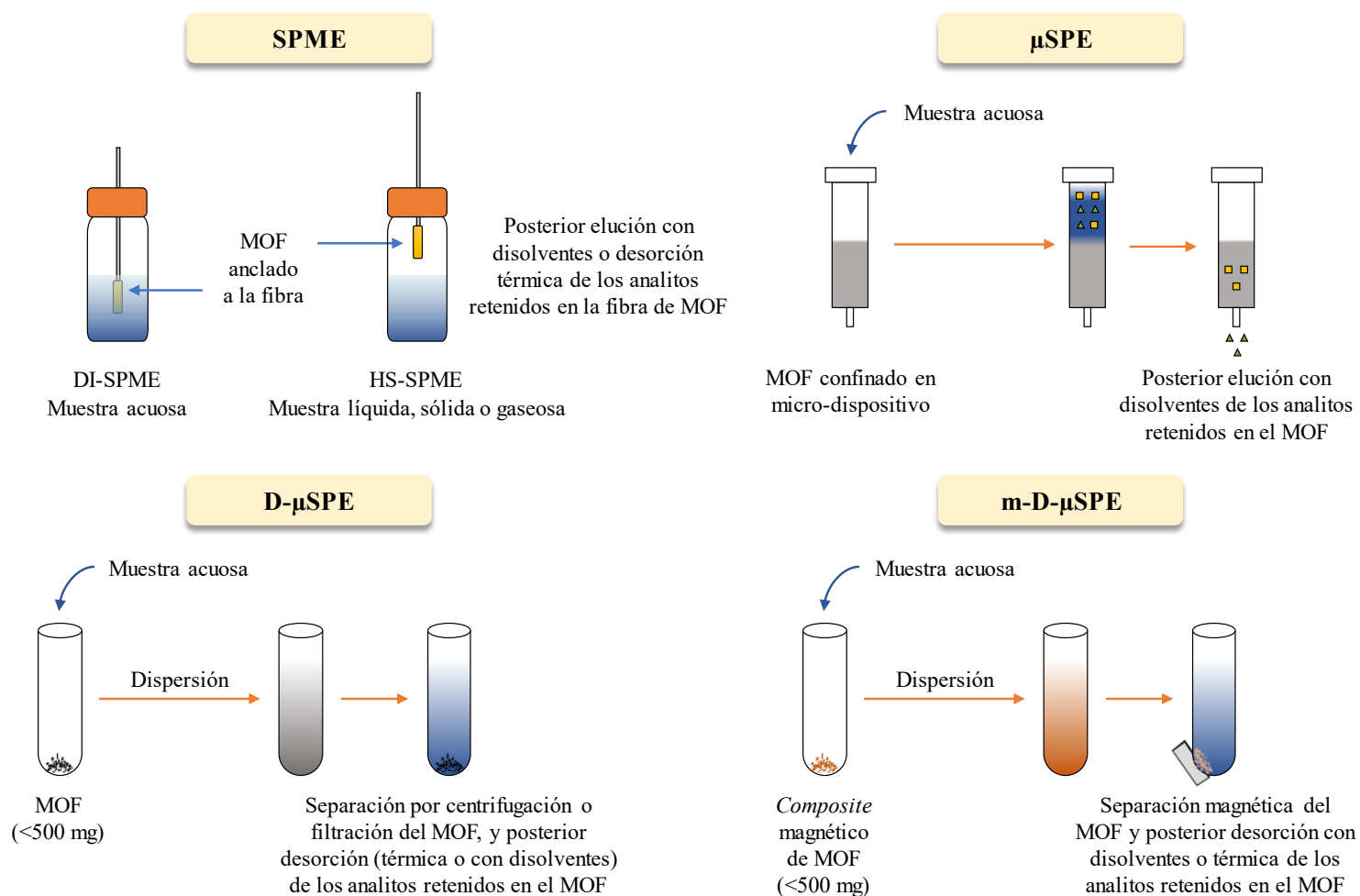


Figura 1.13 Principales técnicas analíticas miniaturizadas de extracción en fase sólida que se han descrito incorporando MOFs como materiales sorbentes.

Tabla 1.1. Ejemplos de aplicaciones que hacen uso de MOFs como sorbentes en técnicas analíticas miniaturizadas de preparación de muestras en el periodo 2017-2019.

MOF (ion metálico & ligando)	Formato / Tiempo de extracción (min)	Cantidad de MOF	Analitos (número) / Muestra (cantidad)	LOD ¹ (ng·L⁻¹) / RSD ² (%)	Técnica analítica	Ref.
<i>μSPE</i>						
UiO-66 (Zr ⁴⁺ & H ₂ bdc ³)	cartucho de PP ⁴ (empaquetado con la suspensión de MOF) / 40	10 mg	hormonas (4) / aguas (20 mL)	2.0–10 / < 6.5	LC ⁵ - MS/MS ⁶	(37)
PCN-222 (Zr ⁴⁺ & H ₂ TCPP ⁷)	punta de pipeta (empaquetada con MOF en formato pulverizado) / < 7	2 mg	Hg ²⁺ (1) / pescado (100 mL extracto acuoso)	20 / 8	CVAAS ⁸	(38)

Tabla 1.1 (continuación).

MOF (ion metálico & ligando)	Formato / Tiempo de extracción (min)	Cantidad de MOF	Analitos (número) / Muestra (cantidad)	LOD ¹ (ng·L ⁻¹) / RSD ² (%)	Técnica analítica	Ref.
<i>D-μSPE</i>						
UiO-66-NO ₂ (Zr ⁴⁺ & O ₂ N-H ₂ bdc ⁹)	MOF pulverizado / 3	20 mg	EDCs ¹⁰ (9) / aguas (20 mL)	1.5–90 / < 14	LC ⁵ -DAD ¹¹	(8)
Al-Fu nano-copos (Al ³⁺ & ácido fumárico)	MOF pulverizado / 20 s	30 mg	Cu ²⁺ (1) / aguas & comida (25 mL muestra o extracto acuoso)	0.2 μg·L ⁻¹ / 6.5	GFAAS ¹²	(6)
CIM-81 (Zn ²⁺ & Htz ¹³ + H ₂ bdc ³)	MOF pulverizado / 1	10 mg	PCPs ¹⁴ (9) / aguas (10 mL)	0.5–1.5 μg·L ⁻¹ / < 13	LC ⁵ -UV ¹⁵	(39)
CIM-80 (Al ³⁺ & ácido mesacónico)	MOF pulverizado / 3	20 mg	PAHs ¹⁶ (15) & EDCs ¹⁰ (7) / aguas (10 mL)	0.75–9.3 (PAHs) & 0.11–21 μg·L ⁻¹ (EDCs) / < 19	LC ⁵ -UV ¹⁵ & LC ⁵ -FD ¹⁷	(40)
H ₂ N-MIL-53(Al) (Al ³⁺ & H ₂ N-H ₂ bdc ¹⁸)	MOF pulverizado / 10 s	30 mg	fenoles (8) / aguas (10 mL)	0.4–13.3 μg·L ⁻¹ / < 6.30	LC ⁵ -PDA ¹⁹	(41)

Tabla 1.1 (continuación).

MOF (ion metálico & ligando)	Formato / Tiempo de extracción (min)	Cantidad de MOF	Analitos (número) / Muestra (cantidad)	LOD ¹ (ng·L ⁻¹) / RSD ² (%)	Técnica analítica	Ref.
<i>M-D-μSPE</i>						
magG ²⁰ @ZIF-8 (Zn ²⁺ & 2-MIm ²¹)	<i>composite</i> en polvo / 10	10 mg	PAEs ²² (9) / plasma diluido (1:3, volumen ~9 mL)	3–10 / < 6.5	GC ²³ -MS ⁶	(42)
Fe ₃ O ₄ /GO ²⁴ -IRMOF-3 (Zn ²⁺ & NH ₂ -H ₂ bdc ¹⁸)	<i>composite</i> en polvo / 30	10 mg	fungicidas (5) / lechuga (10 mL extracto acuoso)	0.25–1.0 μg·L ⁻¹ / < 7.3	LC ⁵ -MS/MS ⁶	(43)
Fe ₃ O ₄ @PDA ²⁵ @MIL-101(Fe) (Fe ³⁺ & H ₂ bdc ³)	<i>composite</i> en polvo / 3	60 mg	SUHs ²⁶ (4) / aguas & hortalizas (25 mL muestra o extracto acuoso)	0.12–0.34 μg·L ⁻¹ / < 4.8	LC ⁵ -PDA ¹⁹	(44)
Fe ₃ O ₄ -NH ₂ /bio-MOF-1 (Zn ²⁺ & adenine)	<i>composite</i> en polvo / 40	15 mg	BZPs ²⁷ (6) / orina & aguas (40 mL)	0.71–2.49 / < 8.8	LC ⁵ -MS ⁶	(45)
Fe ₃ O ₄ @TMU-10 (Co ²⁺ & H ₂ oba ²⁸)	<i>composite</i> en polvo / 4	5 mg	TCAs ²⁹ (2) / plasma & orina (6 mL)	2–4 μg·L ⁻¹ / < 5.2	LC ⁵ -UV ¹⁵	(46)

Tabla 1.1 (continuación).

MOF (ion metálico & ligando)	Formato / Tiempo de extracción (min)	Cantidad de MOF	Analitos (número) / Muestra (cantidad)	LOD ¹ (ng·L ⁻¹) / RSD ² (%)	Técnica analítica	Ref.
<i>SPME</i>						
MAF-66 (Zn ²⁺ & H ₂ N-Htz ³⁰)	fibra de acero inoxidable (deposición capa a capa) / 40	3.0 cm × 15 µm de grosor	PAHs ¹⁶ (7) / agua & papas (10 mL muestra o extracto acuoso)	0.1–7.5 / < 4.2	HS-SPME ³¹ -GC ²³ - FID ³²	(47)
JUC-Z2 (Ni ²⁺ & 2,2'-bipiridil)	fibra de sílice fundida (método sol-gel) / 40	- × 80 µm de grosor	aminas aromáticas (2) / orina (10 mL)	0.010–0.012 / < 7.7	HS-SPME ³¹ - GC ²³ - MS/MS ⁶	(48)
MIL-96 (Al ³⁺ & H ₃ btc ³³)	fibra de acero inoxidable (MOF unido con pegamento epoxi) / 30	2.0 cm × 80 µm de grosor	THMs ³⁴ (4) & TCNM ³⁵ / aguas (10 mL)	3.0–11 / < 10.1	HS-SPME ³¹ - GC ²³ - MS ⁷	(49)
UiO-66 (Zr ⁴⁺ & H ₂ bdc ³)	fibra de acero inoxidable (MOF unido con silicona) / 40	4.0 cm × 8.5 µm de grosor	PAHs ¹⁸ (9) / aguas (10 mL)	10–30 / < 5.6	HS-SPME ³¹ -GC ²³ - FID ³²	(50)

Tabla 1.1 (continuación). Abreviaturas.

¹ límite de detección	¹⁹ detector de fotodiodos en línea
² desviación estándar relativa inter-día	²⁰ grafeno magnético
³ ácido tereftálico (ácido 1,4-bencenodicarboxílico)	²¹ 2-metilimidazol
⁴ polipropileno	²² ésteres de ftalato
⁵ cromatografía líquida	²³ cromatografía de gases
⁶ espectrometría de masas	²⁴ óxido de grafeno
⁷ meso-tetra(4-carboxifenil)porfirina	²⁵ polidopamina
⁸ espectroscopía de absorción atómica de vapor frío	²⁶ herbicidas sulfonilureas
⁹ ácido 2-nitrotereftálico (ácido 2-nitro-1,4-bencenodicarboxílico)	²⁷ benzodiazepinas
¹⁰ disruptores endocrinos	²⁸ ácido 4,4'-oxibisbenzoico
¹¹ detector de diodos en línea	²⁹ antidepresivos tricíclicos
¹² espectroscopía de absorción atómica con horno de grafito	³⁰ 3-amino-1,2,4-triazol
¹³ 1,2,4-triazol	³¹ microextracción en fase sólida de espacio en cabeza
¹⁴ productos de cuidado personal	³² detector de ionización de llama
¹⁵ detector ultravioleta	³³ ácido trimésico (ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico)
¹⁶ hidrocarburos aromáticos policíclicos	³⁴ trihalometanos
¹⁷ detector de fluorescencia	³⁵ tricloronitrometano
¹⁸ ácido 2-aminotereftálico (ácido 2-amino-1,4-bencenodicarboxílico)	-: no reportado

1.2.2. D- μ SPE

La D- μ SPE consiste en la dispersión del MOF (siempre en una cantidad inferior a 500 mg) directamente en la muestra líquida que contiene los analitos de interés, para su posterior separación por filtración o centrifugación. Es una de las modalidades más exitosas de la μ SPE, debido al contacto energético que se produce entre el MOF y la muestra, lo que mejora la transferencia de masa y necesariamente produce un aumento de la eficacia extractiva del método, reduciendo además los tiempos de extracción.

En los últimos años se han descrito numerosas aplicaciones de los MOFs como sorbentes en D- μ SPE para un sinnúmero de contaminantes (40, 41), debido a las altas eficiencias de extracción logradas tanto por la metodología en sí como por las variaciones estructurales de los MOFs, que ofrecen selectividad e interacciones dirigidas y mejoradas (8, 39).

1.2.3. M-D- μ SPE

La M-D- μ SPE es la modalidad dispersiva asistida por imanes en la que se hace uso de los MOFs con comportamiento magnético como sorbentes. La incorporación de materiales magnéticos (empleando *composites* magnéticos basados en MOF), simplifica notablemente el procedimiento de microextracción al no necesitar etapas adicionales de centrifugación o filtración (42, 43). El MOF magnético conteniendo los analitos extraídos, se separa fácilmente del resto de componentes de la muestra líquida por aplicación de un campo magnético externo (un imán), seguido de una decantación.

1.2.4. SPME

La SPME es una de las técnicas de extracción en fase sólida más sencillas, que se caracteriza por su facilidad de automatización. Requiere el empleo de microfibras de aproximadamente 1 cm de largo, recubiertas de MOF (micras de grosor de recubrimiento).

La SPME puede utilizarse en dos modalidades de trabajo, en función de las características de los analitos a extraer y preconcentrar, así como de las características

físicas de la muestra: espacio en cabeza (HS-SPME) para analitos volátiles y muestras que pueden ser líquidas, sólidas o gaseosas (47, 48), e inmersión directa (DI-SPME) para analitos de moderada o baja volatilidad y muestras acuosas de baja complejidad. El procedimiento consiste en la migración de los analitos desde la muestra hacia el recubrimiento de MOF de la fibra, quedando retenidos por diferentes procesos de interacción.

1.3. Estudio estructura-efectividad de los MOFs

En los últimos años ha existido un incremento notable en el número de publicaciones científicas sobre aplicaciones de los MOFs en Química Analítica. El éxito de estas aplicaciones se liga a la eficacia de estos materiales como sorbentes, y sin duda, a la versatilidad que ofrecen.

A pesar de la aplicabilidad de los MOFs en técnicas miniaturizadas de extracción de muestras, tal y como se señala en la Figura 1.14, son escasos los trabajos dirigidos a intentar comprender el fundamento de las interacciones MOF-analito en estas técnicas.

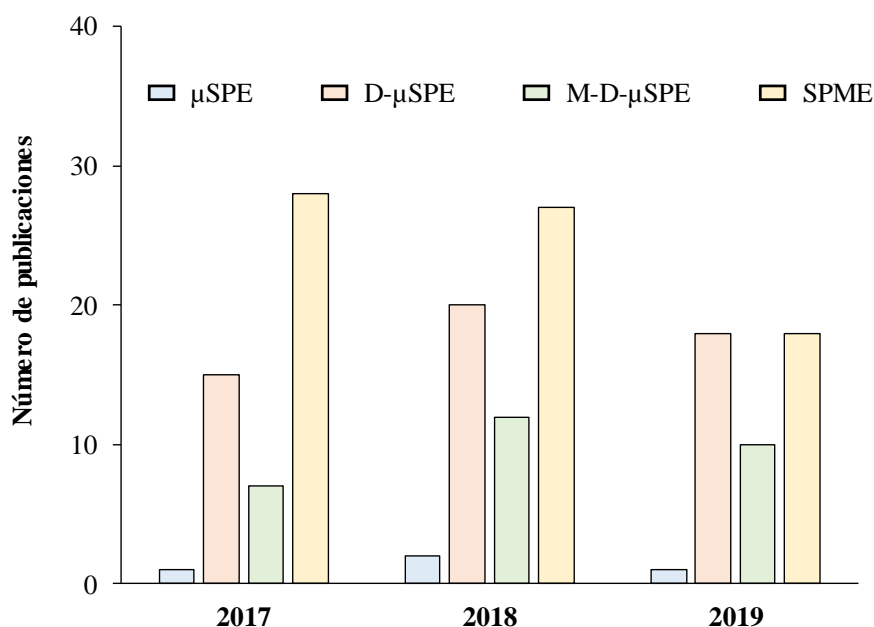


Figura 1.14. Número de publicaciones científicas en el periodo 2017-2019 (hasta junio de 2019) sobre MOFs utilizados como sorbentes en diferentes técnicas analíticas de preparación de muestras. Búsqueda realizada en la base de datos *Scopus*.

Es importante señalar que algunos estudios de posibles interacciones entre compuestos en disolución y los MOFs se centran en modelos computacionales, como realizaron Wang *et al.* (51) en su investigación sobre la aplicación de cálculos computacionales para la predicción del comportamiento de un MOF como sorbente, el MIL-101(Cr), frente a ésteres de ftalato (PAEs). Los autores constataron la capacidad de este MOF como sorbente para la extracción de los contaminantes frente a otros análogos con diferente metal, como el MIL-101(Fe), mediante el cálculo conformacional y de energías de enlace.

Rocío-Bautista *et al.* (7) evaluaron por primera vez la influencia de varios factores estructurales en diferentes MOFs, tales como el tamaño de poro o la naturaleza del metal, en la eficacia de extracción de analitos de naturaleza variada cuando se hacía uso de una técnica de D- μ SPE en combinación con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y detección por diodos en línea (DAD). Parámetros estructurales del MOF, tales como los distintos tamaños y entornos de poro, la naturaleza del metal y el tipo de ligando parecen ser los factores más influyentes en la interacción analito-MOF en D- μ SPE.

En estudios posteriores de Taima-Mancera *et al.* (8) se decidió evaluar la importancia de la presencia de determinados grupos funcionales en el ligando de un MOF concreto, UiO-66, manteniendo tamaños de poro y partícula fijos, para evaluar la eficacia de extracción de un grupo de analitos de diferente naturaleza por medio de D- μ SPE-HPLC-DAD. En este estudio se concluyó que el entorno polar de los poros aportado por la funcionalización mejoraba las eficacias de extracción de analitos de pequeño tamaño con grupos funcionales también polares.

En trabajos más recientes, como el de González-Hernández *et al.* (39), se estudió el efecto que ejerce la funcionalización mixta (con dos ligandos orgánicos, específicamente 1,2,4-triazol (Htz) y H₂bdc) presentes en el MOF CIM-81, en lo que respecta la eficacia de extracción de un grupo de productos de cuidado personal (PCPs) mediante D- μ SPE y cromatografía líquida de ultra-alta resolución (UHPLC) con detección UV. Así, pudo señalarse que la funcionalización con diferentes ligandos (en lugar de ligandos individuales en el MOF), conjuntamente con las peculiaridades que implica el utilizar un MOF con estructura de pilares flexibles, aporta distintos entornos

de poro para la extracción dirigida de los contaminantes estudiados, resultando por tanto beneficiosa cuando se pretende una extracción multi-componente.

Por lo general, aunque comienza a existir un número de trabajos al respecto, los grupos de investigación QAAMA y MATMOL de la Universidad de La Laguna son pioneros en la interpretación de las mejoras de los métodos de microextracción que incorporan MOFs en base a las interacciones analito-MOF; de cara a maximizar un procedimiento microextractivo que incorpore MOFs. El tamaño de poro, la naturaleza tanto del metal como del ligando orgánico, la funcionalización del ligando orgánico, el tamaño de partícula y el área superficial del MOF son algunos de los factores a estudiar y modificar mediante diferentes estrategias sintéticas, que podrían permitir señalar factores clave de cara a conseguir una microextracción selectiva y eficiente.

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

Los MOFs, por propiedades tales como su elevada área superficial, estabilidad térmica y mecánica, y versatilidad estructural, entre otras, son materiales cristalinos con aplicabilidad en un gran número de campos, y más recientemente, con éxito constatado como sorbentes en técnicas analíticas de microextracción.

En este punto álgido de utilización de los MOFs en diferentes variantes microextractivas y para un grupo cada vez más amplio de analitos y muestras, resulta de interés el profundizar en la mejora del diseño estructural de los MOFs de cara a su uso en aplicaciones específicas como sorbentes de extracción.

En este sentido, el primer objetivo que se plantea en el presente trabajo de investigación de este Trabajo de Fin de Máster es llevar a cabo un estudio exhaustivo sobre qué parámetros estructurales pueden ser modificados en un MOF de Zr de amplia aplicabilidad, el UiO-66, de modo que, manteniendo su estructura cristalina, puedan variarse desde el punto de vista sintético propiedades tales como el tamaño de partícula o el área superficial.

El segundo objetivo general del presente trabajo se centra en evaluar si los cambios en las propiedades del MOF UiO-66 tienen asimismo un reflejo en la capacidad del material cristalino de extraer analitos orgánicos de diferente naturaleza mediante un método de extracción en fase sólida dispersiva miniaturizada, en combinación con cromatografía líquida de alta resolución y detección por diodos.

Para alcanzar estos objetivos generales, se plantean los siguientes objetivos parciales:

- ✓ Sintetizar diversos MOFs de UiO-66 mediante diferentes estrategias, que implican la modulación con distintos agentes y parámetros, para intentar introducir cambios en las propiedades del MOF, tales como el tamaño de partícula o el área superficial.
- ✓ Caracterizar los MOFs de UiO-66 sintetizados con las diferentes estrategias mediante XRD, isothermas de adsorción de N₂ y DLS.

- ✓ Optimizar la separación cromatográfica de un grupo de 8 contaminantes de distinta naturaleza (1 fármaco, 3 fenoles, 2 hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), 1 pantalla solar y 1 desinfectante) mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en combinación con detección de diodos en línea (DAD).
- ✓ Validar el método cromatográfico HPLC-DAD.
- ✓ Incorporar estos MOFs de UiO-66 en un método de D- μ SPE previamente optimizado en el grupo de investigación, en combinación con el método de HPLC-DAD validado en este trabajo de investigación.

Estudiar la influencia de las modificaciones estructurales en lo que respecta a las eficacias de extracción de los analitos señalados mediante D- μ SPE-HPLC-DAD por parte del conjunto de MOFs preparados.

Asimismo, de cara al cumplimiento de las competencias de la titulación en la realización del presente trabajo, ha sido necesaria una búsqueda de información en la base de datos *Scopus*, además de la lectura exhaustiva de artículos de investigación relacionados con los diferentes temas desarrollados. Además, se ha requerido del manejo de herramientas de ofimática y *software* para la resolución de problemas relacionados con los campos de investigación del presente trabajo, vinculados a la Química Analítica y a la Ciencia de los Materiales.

CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reactivos, materiales y disoluciones

Se estudiaron 8 analitos de diferente naturaleza: benzofenona-3 (BP-3, 99.5%), 4-cumilfenol (CuP, 99%), 4-*tert*-octilfenol (*t*-OP, 97%), 4-octilfenol (OP, 99%), carbamazepina (Cbz, 99.0%), criseno (Chy, 98%) e indeno[1,2,3-*cd*]pireno (Ind, 100%), que fueron proporcionados por Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemania) como productos sólidos. Triclosán (Tr, >99%) fue suministrado por Dr. Ehrenstorfer GmbH (Augsburgo, Alemania), también como producto sólido. En la Tabla 3.1 se muestran las estructuras y algunas propiedades fisicoquímicas de dichos analitos.

Se prepararon disoluciones individuales en acetonitrilo (ACN) Chromasolv™ grado LC-MS, suministrado por Honeywell Fluka™ (Seelze, Alemania), partiendo de los productos comerciales previamente descritos, a las siguientes concentraciones: BP-3, 840 mg·L⁻¹; CuP, 990 mg·L⁻¹; *t*-OP, 1106 mg·L⁻¹; OP, 1069 mg·L⁻¹; Cbz, 2060 mg·L⁻¹; Chy, 408 mg·L⁻¹; Ind, 340 mg·L⁻¹; y Tr, 1380 mg·L⁻¹. A partir de estas disoluciones individuales se preparó un estándar intermedio de 5 mg·L⁻¹ en ACN para, posteriormente, utilizarlo tanto en la preparación de los estándares de calibración como en el método microextractivo. En cualquier caso, todas las disoluciones se almacenaron a 4 °C y en ausencia de luz.

Los reactivos: ZrCl₄ (≥98%), Zn(NO₃)₂·6H₂O (98%), HCl (37%, v/v), ácido butanoico (>99%), ácido hexanoico (>99.5%), ácido octanoico (≥98%), HCOOH (≥95%), CH₃COOH (≥99.5%), 2-metilimidazol (2-MIm, 99%) y ácido 1,4-benzenodicarboxílico (H₂bdc, 98%), se utilizaron en la síntesis de los MOFs y se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados tanto en la síntesis como en el lavado de los MOFs fueron *N,N*-dimetilformamida (DMF, ≥99.5%) y metanol (≥99.8%), suministrados por Merck KGaA (Darmstadt, Alemania) y PanReac AppliChem (Barcelona, España), respectivamente. Asimismo, en la síntesis de los MOFs se utilizaron reactores solvotermales con revestimiento de teflón y autoclaves de acero inoxidable de 45 mL, siendo proporcionados por Parr Instrument Company (Moline, IL, EEUU).

Tabla 3.1. Estructuras y algunas propiedades fisicoquímicas de los analitos estudiados (SciFinder® 2019).

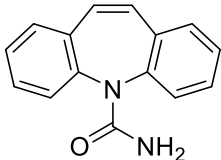
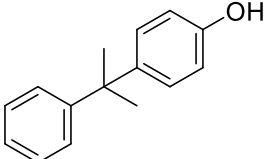
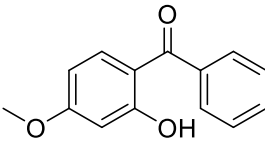
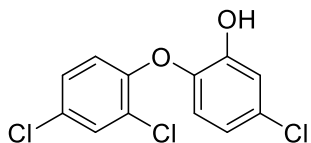
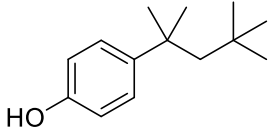
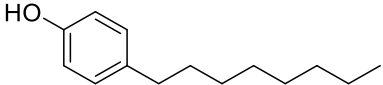
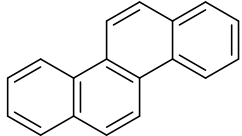
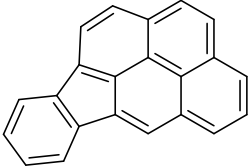
Analito (abreviatura)	Estructura	Fórmula simplificada Peso molecular (g·mol ⁻¹)	Volumen molar ^a (cm ³ ·mol ⁻¹)	pK _a	Presión de vapor a 25 °C (N·m ⁻²)	Log K _{ow} ^b
Carbamazepina (Cbz)		C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O 236.27	186.5	13.9	7.71·10 ⁻⁵	1.90
4-Cumilfenol (CuP)		C ₁₅ H ₁₆ O 212.29	201.1	10.6	6.64·10 ⁻³	4.24
Benzofenona-3 (BP-3)		C ₁₄ H ₁₂ O ₃ 228.24	189.9	7.6	7.01·10 ⁻⁴	4.00
Triclosán (Tr)		C ₁₂ H ₇ Cl ₃ O ₂ 289.54	194.3	7.8	4.35·10 ⁻³	5.34

Tabla 3.1 (continuación).

Analito (abreviatura)	Estructura	Fórmula simplificada Peso molecular (g·mol ⁻¹)	Volumen molar ^a (cm ³ ·mol ⁻¹)	pK _a	Presión de vapor a 25 °C (N·m ⁻²)	Log K _{ow} ^b
4- <i>tert</i> -Octilfenol (<i>t</i> -OP)		C ₁₄ H ₂₂ O 206.32	220.6	10.2	2.64·10 ⁻¹	5.18
4-Octilfenol (OP)		C ₁₄ H ₂₂ O 206.32	219.7	10.2	3.33·10 ⁻²	5.63
Criseno (Chy)		C ₁₈ H ₁₂ 228.29	191.7	-	1.13·10 ⁻⁵	5.73
Indeno[1,2,3-cd]pireno (Ind)		C ₂₂ H ₁₂ 276.33	200.4	-	2.08·10 ⁻⁷	6.65

^a 20 °C y 1.01·10⁵ N·m⁻²

^b coeficiente de reparto *n*-octanol/agua

El agua ultrapura (Milli-Q) de resistividad 18.2 M Ω ·cm se obtuvo a través de un sistema de purificación de agua A10 MilliPore (Watford, Reino Unido). Los disolventes constituyentes de la fase móvil cromatográfica fueron ACN y agua ultrapura. Dichos disolventes se filtraron a través de filtros de membrana Durapore[®] de 0.22 μ m proporcionados por Sigma-Aldrich.

En el método microextractivo se utilizaron tubos de centrifuga Pyrex[®] (Staffordshire, Reino Unido) de 10 \times 2.6 cm y 28 mL de capacidad. Se empleó una centrifuga Eppendorf[™] 5702/R A-4-38 (Hamburgo, Alemania) y un sistema de agitación vortex Velp[®] Scientifica (Usmate, Italia). Antes de realizar cualquier inyección en el equipo cromatográfico, los disolventes de desorción procedentes del método de microextracción se filtraron a través de filtros de jeringa Whatman[™] de PVDF con un tamaño de poro de 0.2 μ m y un diámetro de 13 mm, siendo suministrados por GE Healthcare (Buckinghamshire, Reino Unido), y utilizando jeringas de vidrio Fortuna[®] de Sigma-Aldrich.

Se emplearon asimismo micropipetas con rangos de 10.0-100.0 μ L, 20.0-200.0 μ L y 100-1000 μ L, todas ellas suministradas por Eppendorf[™].

3.2. Instrumentos, equipos y *software*

La separación y detección de los analitos se llevó a cabo en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC) modelo 1260 Infinity en combinación con un detector de diodos en línea (DAD) G4212-60007, ambos de Agilent Technologies (Santa Clara, CA, EEUU). El equipo cuenta asimismo con una válvula de inyección Rheodyne 7161 con *loop* de inyección de 20 μ L, suministrada por Supelco (Bellefonte, PA, EEUU).

Se utilizó una columna cromatográfica ACE UltraCore 5 SuperC18 (15 cm \times 4.6 mm \times 5 μ m) con tecnología *core-shell*, junto con una precolumna Pelliguard LC-18 de 2 cm, suministradas por Symta (Madrid, España) y Supelco, respectivamente.

El *software* utilizado en el HPLC fue OpenLAB CDS ChemStation de Agilent Technologies. Para la regresión lineal y cálculos estadísticos se utilizó Microsoft Office 365 ProPlus.

El horno hermético utilizado para la síntesis de los MOFs fue el modelo Universal UF30 de Memmert (Schwabach, Alemania).

Los MOFs se caracterizaron haciendo uso de diversos equipos del Servicio General de Apoyo a la Investigación (SEGAI) de la Universidad de La Laguna (ULL), y que se listan a continuación:

- a. Difractómetro de Rayos X (X'Pert XRD) de PANalytical (Eindhoven, Países Bajos). Se operó bajo la geometría de Bragg-Brentano, con radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$), en un rango de 5.01 a 80.0° , durante 30 minutos.
- b. Gemini V modelo 2365 de Micromeritics (Norcross, GA, EEUU) para determinar las isotermas de adsorción de N_2 de los MOFs, efectuando las medidas a 77 K y en un rango de presiones parciales de $0.02 \leq P/P_0 \leq 1.00$.
- c. Zetasizer Nano ZS para hallar el tamaño medio de partícula de los MOFs. Todas las medidas se efectuaron en cubetas de plástico desechable utilizando agua ultrapura como disolvente de dispersión. Considerando un tiempo de equilibrio de 100 s , el resultado final es la media de 3 réplicas, cada una de ellas compuesta por 8 ciclos.

3.3. Procedimientos

3.3.1. Estrategias sintéticas

Se llevaron a cabo diferentes estrategias de síntesis solvotermal para la preparación de los MOFs de UiO-66 modulados, cuyas condiciones se resumen en la Tabla 3.2.

3.3.1.1. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido benzoico

El procedimiento sintético seleccionado se basa en el planteado por Abánades-Lázaro *et al.* (52). Para ello, se disuelven 112 mg de H_2bdc (0.675 mmol) y 82.4 mg (1 equivalente), 247 mg (3 equivalentes) o 412 mg (5 equivalentes) de ácido benzoico en 7.5 mL de DMF. Por otra parte, se disuelven 157 mg de ZrCl_4 (0.675 mmol) en 7.5 mL de DMF. Se aplica ultrasonidos en ambas disoluciones y, posteriormente, se mezclan en

un reactor solvotermal que se introduce a su vez en un autoclave de acero inoxidable. Se añaden entonces 1.05 mL de ácido acético glacial (7% v/v) y la mezcla se somete a una temperatura de 120 °C durante 24 horas en el horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

3.3.1.2. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido *p*-aminobenzoico

Se lleva a cabo un procedimiento similar al descrito en la síntesis modulada con ácido benzoico. Así, se disuelven 112 mg de H₂bdc (0.675 mmol) y 92.6 mg (1 equivalente), 278 mg (3 equivalentes) o 463 mg (5 equivalentes) de ácido benzoico en 7.5 mL de DMF. Por otro lado, se disuelven 157 mg de ZrCl₄ (0.675 mmol) en 7.5 mL de DMF. Se aplica ultrasonidos en ambas disoluciones y, posteriormente, se mezclan en un reactor solvotermal que se introduce a su vez en un autoclave de acero inoxidable. Se añaden 1.05 mL de ácido acético glacial (7% v/v) y la mezcla se somete a una temperatura de 120 °C durante 24 horas en un horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

3.3.1.3. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con HCl concentrado

En este caso se llevó a cabo el procedimiento descrito por Katz *et al.* (53). Para ello, se mezclan 233 mg de ZrCl₄ (1 mmol) y 246 mg de H₂bdc (1.5 mmol) en diferentes volúmenes de DMF como disolvente y HCl concentrado como modulador. Para 1, 3 y 5 mL de modulador se añaden 14, 12 y 10 mL de disolvente, respectivamente. La mezcla se somete a una temperatura de 150 °C durante 24 horas en un horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

Tabla 3.2. Condiciones de síntesis de los MOFs UiO-66 estudiados.

Estrategia de modulación	Sal conteniendo el metal (mg)	Ligando (mg)	Disolvente (mL)	Modulador (cantidad)	t _s ^a (h) / T _s ^b (°C)	Lavado / t _a ^c (h) & T _a ^d (°C)
Variación del volumen de HCl concentrado (37%, v/v)	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (14, 12, 10)	HCl 37% v/v (1, 3, 5 mL)	24 / 150	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150
Variación del volumen de CH ₃ COOH	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (14, 12, 10)	CH ₃ COOH (1, 3, 5 mL)	24 / 150	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150
Variación del volumen de HCOOH	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (14, 12, 10)	HCOOH (1, 3, 5 mL)	24 / 150	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150
Variación de la cantidad de Hbz ^g	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (15) & CH ₃ COOH (1)	Hbz ^g (1, 3, 5 eq.)	24 / 120	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150
Variación de la cantidad de H ₂ N-Hbz ^h	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (15) & CH ₃ COOH (1)	H ₂ N-Hbz ^h (1, 3, 5 eq.)	24 / 120	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150
Variación de la cantidad de semillas de UiO-66	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (14) & HCl 37% v/v (1)	semillas (20, 60, 100 mg)	24 / 150	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150
Variación del tiempo de síntesis	ZrCl ₄ (233)	H ₂ bdc ^e (246)	DMF ^f (14)	HCl 37% v/v (1 mL)	3, 6, 12 / 150	DMF ^f & CH ₃ OH / 24 & 150

^a tiempo de síntesis

^b temperatura de síntesis

^c tiempo de activación

^d temperatura de activación

^e ácido tereftálico

^f *N,N*-dimetilformamida

^g ácido benzoico

^h ácido *p*-aminobenzoico

3.3.1.4. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido acético glacial

Se llevó a cabo un procedimiento análogo al realizado en la síntesis modulada con HCl concentrado. Para ello, se mezclan 233 mg de $ZrCl_4$ (1 mmol) y 246 mg de H_2bdc (1.5 mmol) en diferentes volúmenes de DMF como disolvente y ácido acético glacial como modulador. Para 1, 3 y 5 mL de modulador se añaden 14, 12 y 10 mL de disolvente, respectivamente. La mezcla se somete a una temperatura de 150 °C durante 24 horas en un horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

3.3.1.5. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con ácido fórmico

En este procedimiento se mezclan 233 mg de $ZrCl_4$ (1 mmol) y 246 mg de H_2bdc (1.5 mmol) en diferentes volúmenes de DMF como disolvente y ácido fórmico como modulador. Para 1, 3 y 5 mL de modulador se añaden 14, 12 y 10 mL de disolvente, respectivamente. La mezcla se somete a una temperatura de 150 °C durante 24 horas en un horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

3.3.1.6. Síntesis del MOF UiO-66 modulada con semillas de UiO-66

En esta estrategia sintética (54) se mezclan 233 mg de $ZrCl_4$ (1 mmol) y 246 mg de H_2bdc (1.5 mmol) en 14 mL de DMF y 1 mL de HCl concentrado. Antes de efectuar el tratamiento térmico, se añaden 20, 60 o 100 mg del MOF UiO-66 sintetizado según el procedimiento descrito en el apartado 3.3.1.3, a modo de núcleos cristalinos de UiO-66 ya presentes en el medio (semillas). La mezcla se somete a una temperatura de 150 °C durante 24 horas en un horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

3.3.1.7. Síntesis del MOF UiO-66 con diferentes tiempos de reacción

En esta estrategia (55) se mezclan 233 mg de $ZrCl_4$ (1 mmol) y 246 mg de H_2bdc (1.5 mmol) en 14 mL de DMF y 1 mL de HCl concentrado. La mezcla se somete a una temperatura de 150 °C durante 3, 6 o 12 horas en un horno. El sólido resultante se filtra por gravedad, se lava una vez con DMF, otra con metanol, y se calienta a 150 °C durante 24 horas con objeto de eliminar las moléculas del disolvente de síntesis presentes en los poros del material.

3.3.2. Caracterización de los MOFs

La caracterización de los MOFs se realizó en el SEGAI con la instrumentación señalada en el apartado 3.2. Así, la estructura cristalina se confirmó mediante medidas de difracción de rayos X de polvo (XRD). Las áreas superficiales de los MOFs se determinaron por medio de isothermas de adsorción de N_2 . El tamaño de partícula se halló experimentalmente por dispersión dinámica de la luz (DLS).

3.3.3. Método cromatográfico

Las condiciones óptimas del método de HPLC-DAD para llevar a cabo la adecuada separación y detección de los analitos implicaron una fase móvil binaria de ACN:agua ultrapura y un gradiente de fase móvil que comienza con 50% de ACN, manteniéndose hasta los 3 minutos, tiempo a partir del que empieza a subir a 80% hasta alcanzar los 5 minutos. Seguidamente, se incrementa linealmente hasta un 83% durante 2.5 minutos y, finalmente, se aumenta a 100% hasta llegar a los 11 minutos.

Para la identificación y cuantificación de los analitos se fijaron las siguientes longitudes de onda (λ) en el DAD: 254, 270, 280 y 289 nm.

3.3.4. Procedimiento de microextracción (D- μ SPE)

Las condiciones del procedimiento de D- μ SPE seleccionadas fueron optimizadas por Taima-Mancera *et al.* (8) y se utilizaron en este estudio con pequeñas modificaciones.

De un modo resumido, se añaden 10 mg del MOF como material sorbente a un estándar acuoso de 20 mL ($5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) en un tubo Pyrex[®] de 28 mL de capacidad. A continuación, se agita durante 3 minutos con vortex y se centrifuga posteriormente a $2504 \times g$ durante 5 minutos. Tras descartar el sobrenadante, se utilizaron 500 μL de ACN como disolvente en la etapa de desorción y, seguidamente, se aplicaron 5 minutos de vortex y 5 minutos de centrifuga a $2504 \times g$. Finalmente, se filtra este disolvente de elución a través de un microfiltro de 0.2 μm , y se recoge el filtrado en un vial topacio de 2 mL para su posterior inyección en el equipo cromatográfico. En la Figura 3.1 se muestra un esquema del proceso.

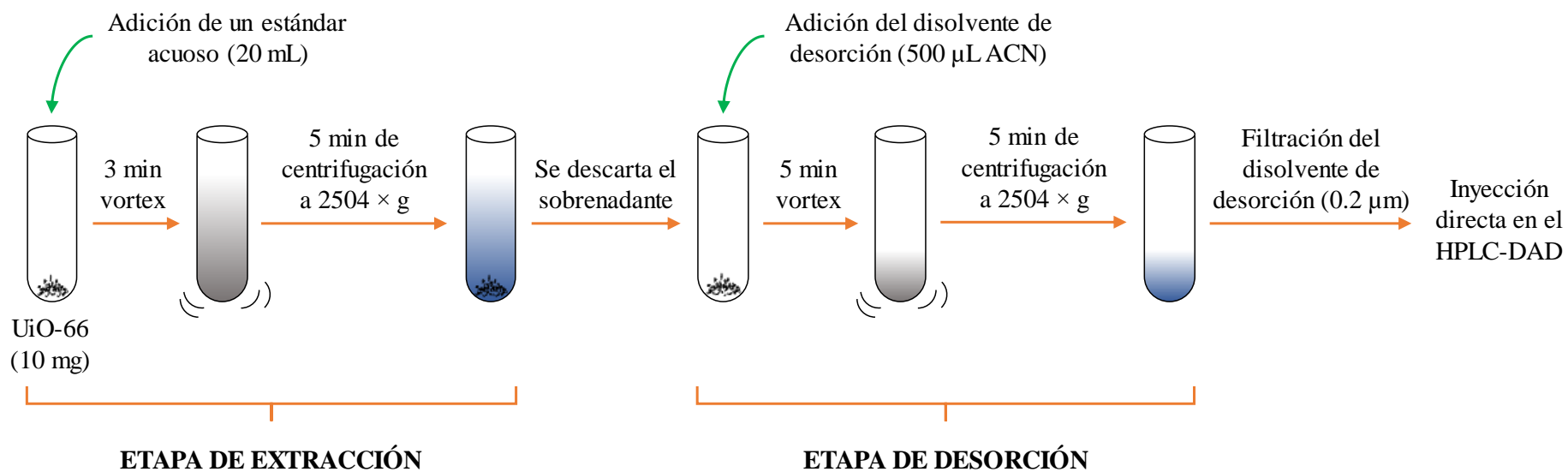


Figura 3.1. Esquema del método de D- μ SPE-HPLC-DAD utilizado en las condiciones óptimas.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Caracterización de los MOFs

La caracterización de todos los MOFs sintetizados en este estudio, de acuerdo a lo descrito en la sección 3.3.2, se llevó a cabo mediante difracción de rayos X de polvo, obteniéndose asimismo las isotermas de adsorción de N₂ y el tamaño medio de partícula de los MOFs.

En la Tabla 4.1 se recogen los datos de área superficial y tamaño de partícula de los MOFs de UiO-66 modulados que fueron sometidos a estudio. El área superficial de los MOFs preparados mediante las síntesis descritas en las secciones 3.3.1.6 y 3.3.1.7 no se especifica en la Tabla 4.1 dado que ambas estrategias se dirigen exclusivamente a la modificación del tamaño de partícula (56).

4.1.1. Difracción de Rayos X

La caracterización de los MOFs de UiO-66 obtenidos se basó en los difractogramas de polvo por XRD para verificar su estructura cristalina. En las Figuras 4.1, 4.2 y 4.3 se muestran los difractogramas de polvo obtenidos para cada modulación, comparados con el difractograma teórico del MOF UiO-66 recogido en la base de datos *Cambridge Crystallographic Data Centre* (57). Se observa que la variación tanto de la cantidad como del tipo de modulador en la síntesis no afecta a la estructura cristalina del MOF obtenido, y en todos los casos se corresponde con la del MOF UiO-66.

En el caso del procedimiento sintético en el que se utilizaron 5 mL de HCl como modulador, puede observarse claramente en la Figura 4.2 la existencia de varios picos ligeramente desplazados hacia la izquierda con respecto al patrón teórico, lo cual puede indicar que la red cristalina del UiO-66 se está expandiendo, probablemente debido a los defectos introducidos por el modulador. Además, en este caso, los picos del patrón de difracción son más anchos, indicando cierta pérdida de cristalinidad.

Tabla 4.1. Datos obtenidos en la caracterización de los MOFs de UiO-66 sometidos a estudio (excepto los obtenidos en las estrategias sintéticas descritas en las secciones 3.3.1.6 y 3.3.1.7).

Modulador (cantidad)	Tamaño medio de partícula (μm) \pm SD^a	Área superficial de Langmuir ($\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$)	Área superficial BET ($\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$)
HCl concentrado (1 mL)	0.98 ± 0.41	1024	844
CH ₃ COOH (1 mL)	0.35 ± 0.12	1210	845
HCOOH (1 mL)	0.41 ± 0.12	1366	955
HBz ^b (1 equivalente)	0.21 ± 0.08	1397	997
HBz ^b (3 equivalentes)	0.25 ± 0.09	1636	1168
HBz ^b (5 equivalentes)	0.24 ± 0.08	1519	1083
H ₂ N-HBz ^c (1 equivalente)	0.34 ± 0.13	1433	1023
H ₂ N-HBz ^c (3 equivalentes)	0.23 ± 0.02	1317	935
H ₂ N-HBz ^c (5 equivalentes)	0.17 ± 0.05	1116	788
Semillas UiO-66 (20 mg)	>1	1024	844
Semillas UiO-66 (60 mg)	>1	1468	1019
Semillas UiO-66 (100 mg)	>1	1163	811
HCl concentrado (1 mL) / 3 h síntesis	>1	1210	845
HCl concentrado (1 mL) / 6 h síntesis	>1	1406	983
HCl concentrado (1 mL) / 12 h síntesis	>1	1496	1046

^a desviación estándar de las 3 réplicas

^b ácido benzoico

^c ácido *p*-aminobenzoico

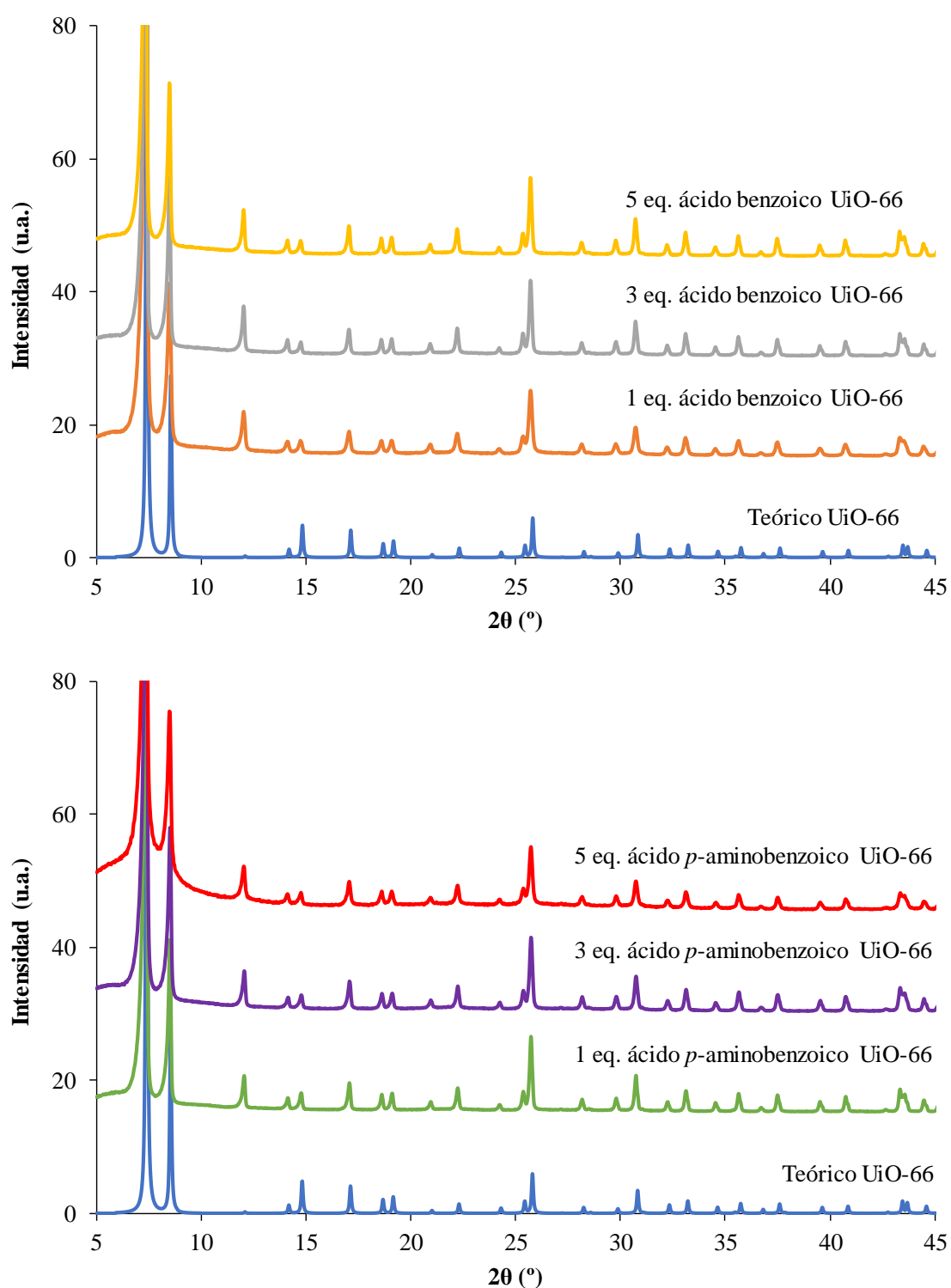


Figura 4.1. Patrones de difracción de rayos X en polvo de los MOFs basados en UiO-66 que fueron modulados con ácido benzoico y con ácido *p*-aminobenzoico (añadidos en diferentes cantidades).

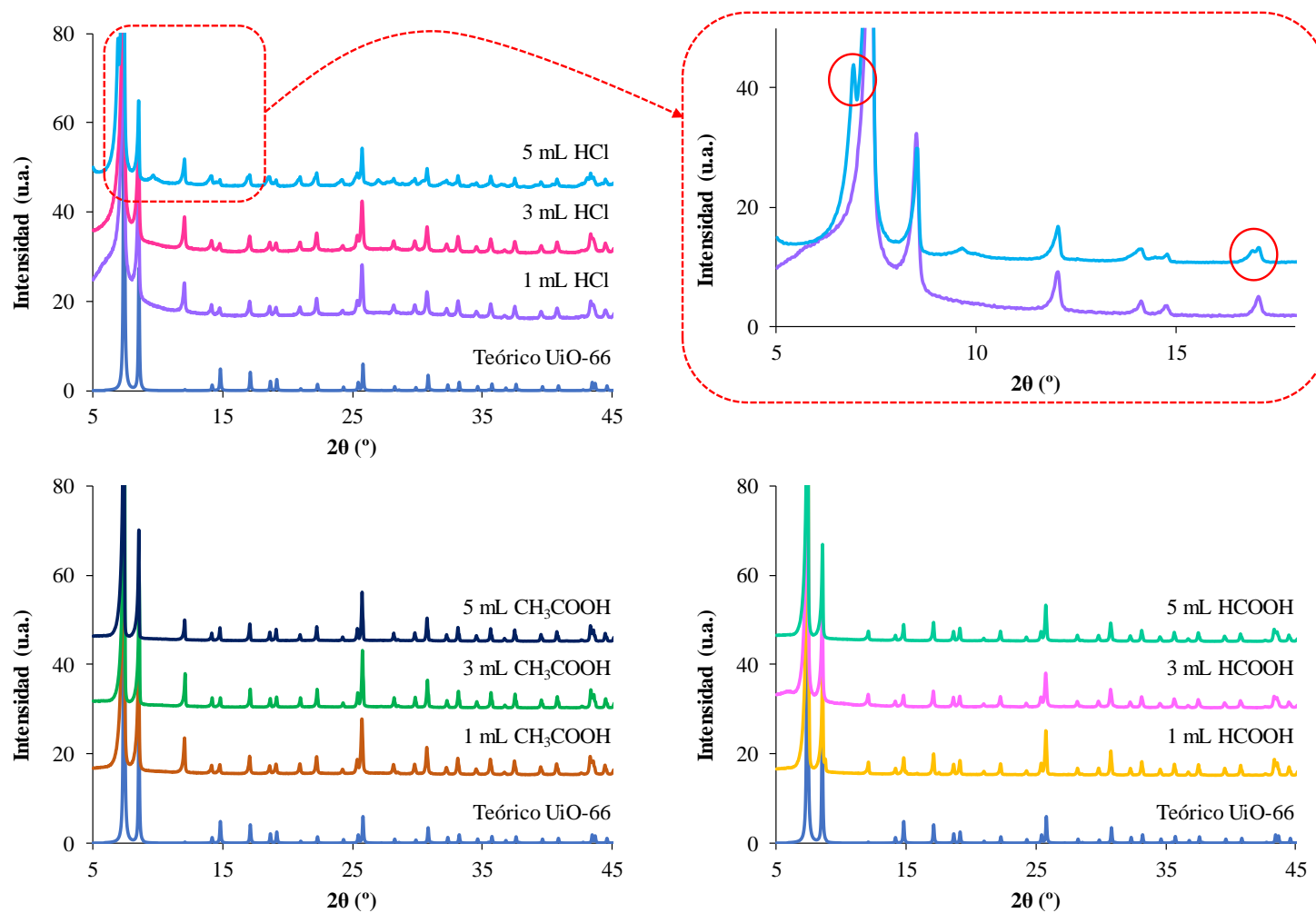


Figura 4.2. Patrones de difracción de rayos X en polvo de los MOFs basados en UiO-66 modulados con diferentes ácidos (añadidos en diferentes cantidades).

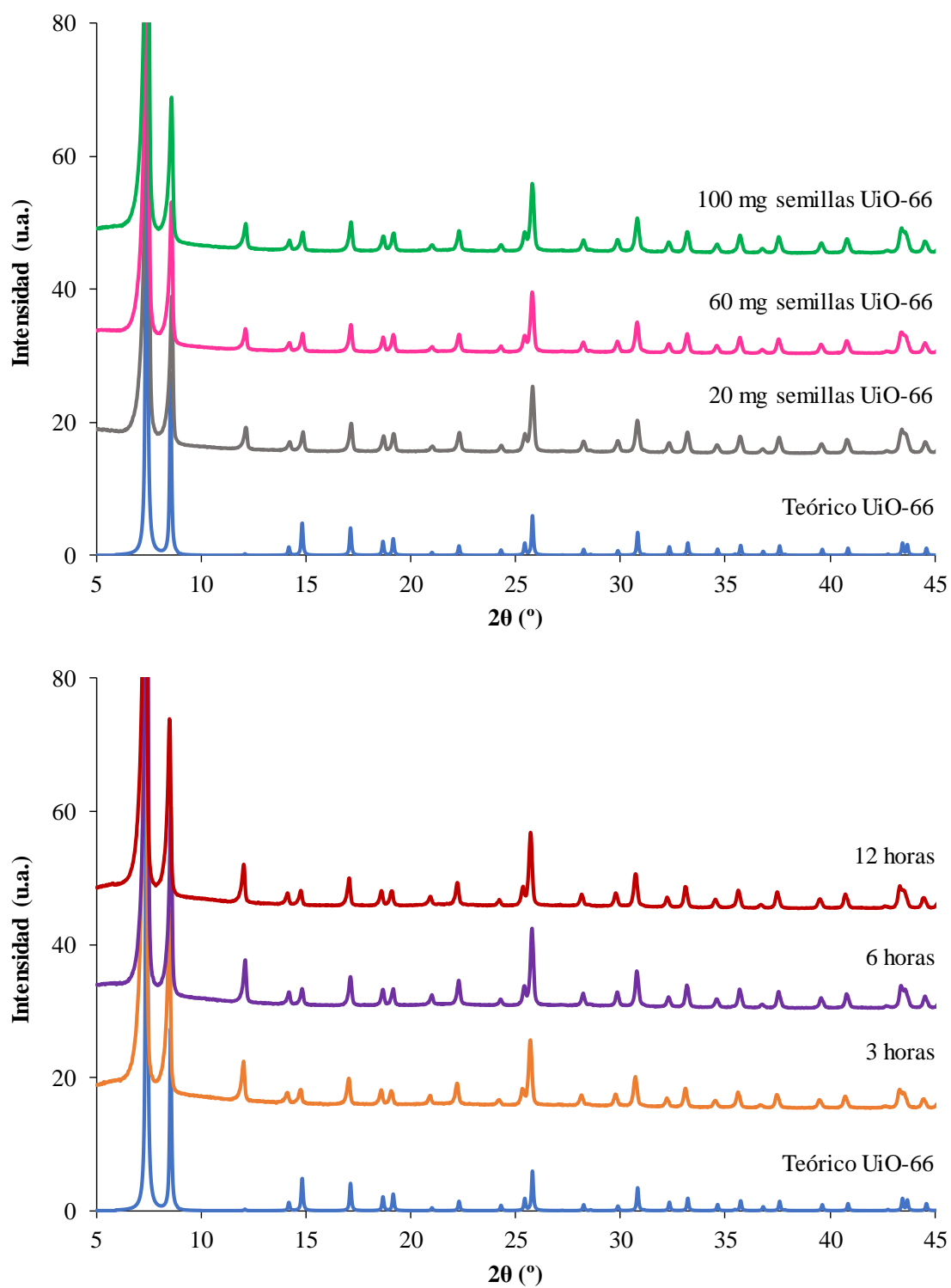


Figura 4.3. Patrones de difracción de rayos X en polvo de los MOFs basados en UiO-66 que fueron modulados con diferentes cantidades de semillas y a distintos tiempos de reacción.

4.1.2. Estudios de adsorción de N₂

En la Tabla 4.1 se muestran las áreas superficiales de los MOFs de UiO-66 (excepto los obtenidos en las estrategias sintéticas descritas en 3.3.1.6 y en 3.3.1.7), caracterizados por medio de isothermas de adsorción de N₂, con el correspondiente tratamiento de datos BET propuesto por Brunauer *et al.* (58). Por lo general, el modelo BET es aplicable correctamente a materiales de estado sólido que presentan isothermas de tipo II (para sólidos no porosos o macroporosos) o IV (para sólidos mesoporosos) según la clasificación de la IUPAC (59), cuyos perfiles se muestran en la Figura 4.4. En las medidas de adsorción de N₂ para los MOFs sometidos a estudio, independientemente de la modulación utilizada en la síntesis, se aprecia un alto grado de microporosidad, expresado como porcentaje referido al área superficial BET total. Los materiales microporosos (con un tamaño de poro inferior a 20 Å) presentan isothermas de tipo I, cuyo perfil también se incluye en la Figura 4.4. Así, por ejemplo, para el MOF UiO-66 modulado con 1 mL de HCl concentrado (sección 3.3.1.3) se estima un valor de 844 m²·g⁻¹, del que 668 m²·g⁻¹ son de área microporosa. En este sentido, los datos procesados y tratados con el modelo matemático BET han de ser tomados con cautela. En la Tabla 4.1 se incluyen, además, las áreas superficiales de Langmuir, asumiendo en este caso la formación direccional de una monocapa de moléculas de N₂ (60). Los datos de adsorción para los MOFs estudiados se ajustan perfectamente al modelo matemático de Langmuir.

Con respecto a la caracterización por adsorción de N₂, hay que señalar que es muy dependiente del proceso sintético realizado, así como del proceso de activación, e incluso es función del tiempo que transcurre entre la síntesis del MOF y la medida (61). En este sentido, y para poder obtener unos resultados más concluyentes, se podría haber realizado un estudio de microporosidad con activación previa por CO₂ supercrítico (62), pero estas medidas encarecen enormemente el proceso de caracterización.

A pesar de que el área superficial debe aumentar con la cantidad de modulador añadida, ya que se crean más defectos en el material (63), en la Tabla 4.1 puede observarse cómo la utilización de cantidades crecientes del ácido *p*-aminobenzoico como modulador de la síntesis produce una disminución del área superficial, desde 1023 m²·g⁻¹ para 1 equivalente hasta 788 m²·g⁻¹ para 5 equivalentes, lo que puede deberse a la inclusión del modulador con grupos amino en los poros del MOF.

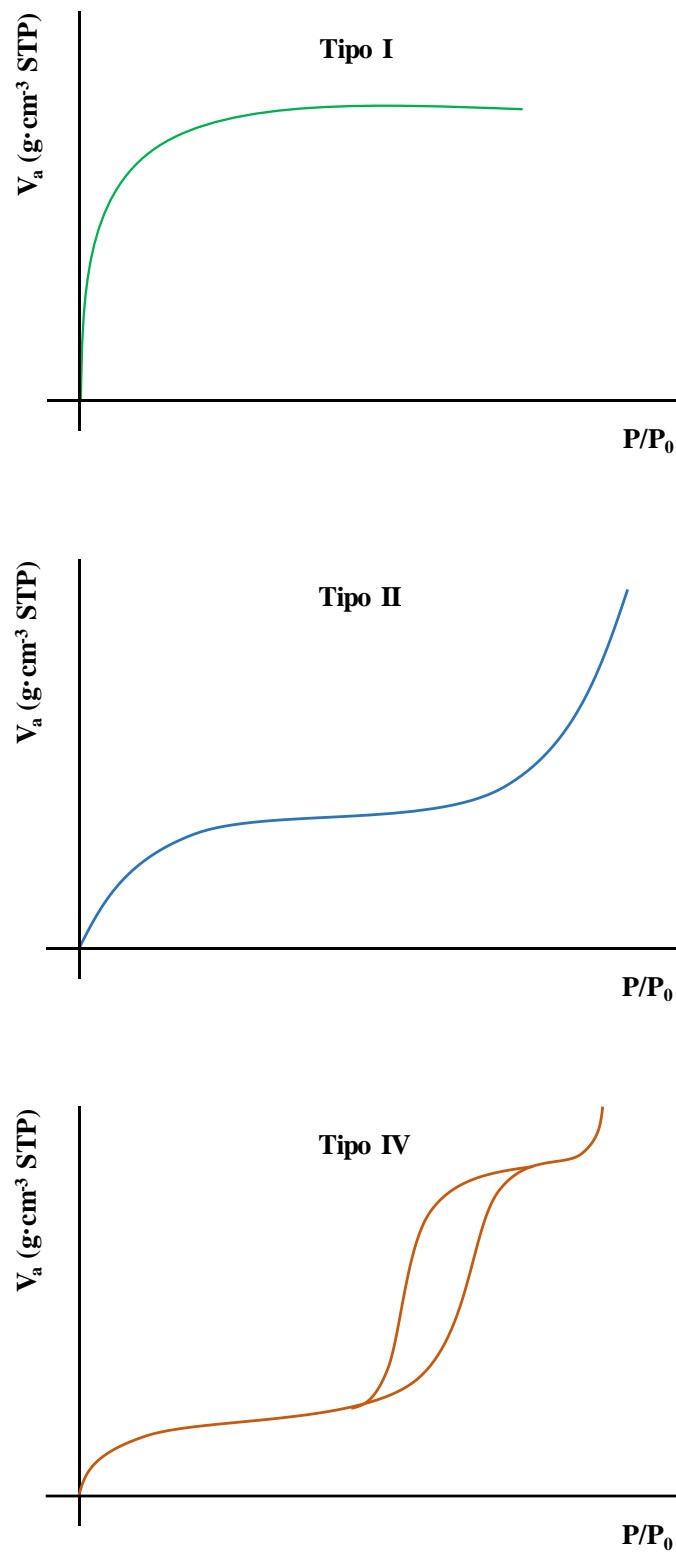


Figura 4.4. Perfiles de las isothermas de adsorción (fisorción) de tipo I, II y IV según la IUPAC.

4.1.3. Determinación del tamaño de partícula por DLS

El tamaño medio de partícula de los MOFs de UiO-66 utilizados en el presente trabajo se ha determinado por DLS. Todas las medidas se efectuaron con una suspensión del MOF a una concentración de $0.25 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ en agua ultrapura. Así, se obtuvieron tamaños de partícula muy diferentes en las diversas estrategias sintéticas empleadas. Los valores obtenidos se encuentran en torno a $0.20 \mu\text{m}$ para aquellos MOFs que se prepararon con ácido benzoico (sección 3.3.1.1) y ácido *p*-aminobenzoico (sección 3.3.1.2) como moduladores. Por otro lado, se obtuvieron valores próximos a $0.40 \mu\text{m}$ empleando ácido fórmico (sección 3.3.1.5) o ácido acético (sección 3.3.1.4), mientras que con HCl concentrado (sección 3.3.1.3) se llegó a alcanzar $0.98 \mu\text{m}$ de tamaño de partícula. En concreto, con la estrategia del ácido *p*-aminobenzoico (sección 3.3.1.2) se consigue un tamaño de partícula pequeño y característico de los nano-MOFs (64), que disminuye con el aumento de la cantidad de modulador. Por otra parte, el tamaño de las partículas de los MOFs obtenido con la estrategia del ácido benzoico (sección 3.3.1.1) no parece variar significativamente. En general, no se observan notables modificaciones en el tamaño de partícula utilizando diferentes cantidades de un mismo modulador, pero sí entre moduladores distintos.

Las medidas que dan como resultado tamaños superiores a $1 \mu\text{m}$ han de tomarse con precaución, ya que las partículas más grandes dispersan la luz mucho más que las pequeñas. Además, las partículas de tamaño considerable pueden formar agregados en suspensión produciendo un aumento del tamaño de partícula en cada réplica de medición.

4.2. Método cromatográfico

Para evaluar la influencia que las estrategias sintéticas en la preparación de los MOFs basados en UiO-66 ejercían en la capacidad de los mismos como sorbentes para analitos de diferente naturaleza, se utilizó HPLC-DAD como técnica analítica. Las condiciones óptimas para llevar a cabo la adecuada separación de los 8 analitos estudiados se recogen en la sección 3.3.3. En la Figura 4.5 se muestra un cromatograma representativo obtenido a partir de la inyección de un estándar de $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ en ACN conteniendo todos los analitos. En dicho cromatograma se observan las longitudes de

onda seleccionadas en el DAD para la correcta identificación y cuantificación de cada uno de los analitos.

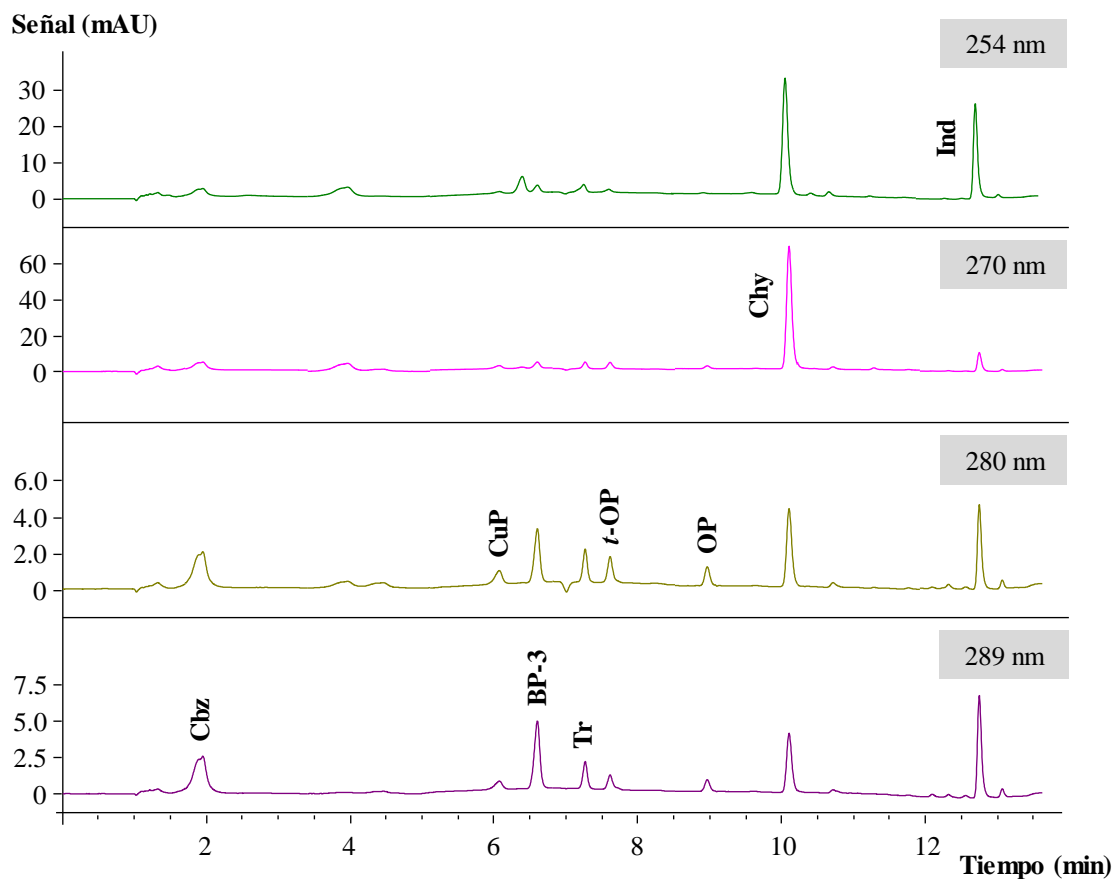


Figura 4.5. Cromatograma representativo para un estándar de 100 µg·L⁻¹ conteniendo todos los analitos (en ACN) obtenido en las condiciones óptimas de HPLC-DAD.

Tras la optimización de la separación cromatográfica, se llevó a cabo la validación analítica del método HPLC-DAD. En la Tabla 4.2 se recogen algunos parámetros analíticos de calidad del método HPLC-DAD optimizado. Los coeficientes de correlación (R) están comprendidos entre 0.9983 para Tr y 0.9998 para Chy. La linealidad de las correspondientes curvas de calibración se ha comprobado mediante un test *t* de Student descrito por Miller *et al.* (65), donde la t_{cal} para cada analito considerando su coeficiente de correlación se compara con la t_{tab} para un nivel de significación de 0.05. Los valores de t_{cal} , entre 50 para Cbz y 112 para Chy, son mayores que el valor de 2.57 para la t_{tab} . De esta forma, se rechaza la hipótesis nula de que no existe correlación entre las variables *x* e *y* para el modelo planteado.

Tabla 4.2. Parámetros analíticos de calidad del método cromatográfico HPLC-DAD.

Analito (abreviatura)	R ^a	s _{y/x} ^b	Pendiente ± SD ^c	LOD ^d (µg·L ⁻¹)	LOQ ^e (µg·L ⁻¹)	Rango de calibración (µg·L ⁻¹)
Carbamazepina (Cbz)	0.9990	0.80	0.43 ± 0.03	0.50	1.67	2.00–100
4-Cumilfenol (CuP)	0.9992	0.15	0.09 ± 0.01	1.00	3.33	5.00–100
Benzofenona-3 (BP-3)	0.9992	0.56	0.33 ± 0.01	0.09	0.30	0.50–100
Triclosán (Tr)	0.9983	0.25	0.10 ± 0.01	0.09	0.30	5.00–100
4- <i>tert</i> -Octilfenol (<i>t</i> -OP)	0.9993	0.15	0.101 ± 0.004	0.50	1.67	5.00–100
4-Octilfenol (OP)	0.9993	0.12	0.082 ± 0.003	0.50	1.67	3.00–100
Criseno (Chy)	0.9998	1.9	2.66 ± 0.04	0.02	0.07	0.10–100
Indeno[1,2,3-cd]pireno (Ind)	0.9997	1.1	1.07 ± 0.02	0.03	0.09	0.10–100

^a coeficiente de correlación

^b desviación estándar de los residuales

^c límites de confianza de la pendiente para n = 7 y un nivel de significación de 0.05

^d límite de detección

^e límite de cuantificación

Los límites de detección (LODs), cuyos valores se encuentran comprendidos entre $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ para Chy y $1.00 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ para CuP, se determinaron según el método de la relación señal/ruido de 3, comprobándose experimentalmente mediante la preparación e inyección de estándares en el HPLC-DAD a los niveles de concentración estimados. Asimismo, se calcularon los límites de cuantificación (LOQs) haciendo uso de la relación señal/ruido de 10, encontrándose valores entre $0.07 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ para Chy y $3.33 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ para CuP. Estos valores fueron asimismo confirmados experimentalmente.

Por otra parte, se evaluó la precisión del método HPLC-DAD en términos de desviación estándar relativa (RSD, en %) intra-día ($n = 5$), considerando tanto los tiempos de retención como las áreas de pico para 3 niveles de concentración: 6, 30 y $70 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (estos valores se encuentran dentro del rango de calibrado, pero no se utilizaron para construir las curvas de calibración). En la Tabla 4.3 se recogen los resultados obtenidos de RSD, encontrándose valores inferiores a 3.7% para *t*-OP en el nivel de concentración más bajo. En los niveles de concentración intermedio y alto se observan valores inferiores a 3.6% para Ind y 2.9% para OP, respectivamente. En la Tabla 4.3 se encuentran asimismo los valores de RSD para los tiempos de retención, siendo inferiores a 0.21%.

4.3. MOFs de UiO-66 en D- μ SPE-HPLC-DAD

Para evaluar la eficacia extractiva de los MOFs de UiO-66 sintetizados y caracterizados para el conjunto de analitos de este estudio, se utilizaron las condiciones microextractivas optimizadas descritas en la sección 3.3.4., y que forman parte de un estudio previo del grupo de investigación (8). En este estudio cabe resaltar que se utilizan 10 mg de MOF de UiO-66 en lugar de los 20 mg requeridos en el estudio anterior (8). La Figura 3.1 resume esquemáticamente el procedimiento, que consiste en añadir una pequeña cantidad de MOF a un estándar acuoso conteniendo los analitos de interés y, tras agitar durante un tiempo determinado, se separa el MOF (conteniendo los analitos extraídos) y se somete a desorción con ACN, para posteriormente determinarlos por HPLC-DAD. En estas condiciones, el factor máximo de enriquecimiento ($E_{Fm\acute{a}x}$) que se puede alcanzar es de 40.

Tabla 4.3. Estudio de la precisión intra-día del método cromatográfico HPLC-DAD.

Analito (abreviatura)	Nivel 1: 6 µg·L ⁻¹	Nivel 2: 30 µg·L ⁻¹	Nivel 3: 70 µg·L ⁻¹	RSD (%)	Promedio
	RSD (%) intra-día ^a	RSD (%) intra-día ^a	RSD (%) intra-día ^a	t _R ^b	t _R (min)
Carbamazepina (Cbz)	1.2	2.4	2.2	0.21	1.96
4-Cumilfenol (CuP)	2.7	2.2	2.2	0.14	6.09
Benzofenona-3 (BP-3)	2.6	1.3	0.7	0.21	6.62
Triclosán (Tr)	3.1	3.5	0.9	0.11	7.23
4- <i>tert</i> -Octilfenol (<i>t</i> -OP)	3.7	1.5	2.5	0.09	7.63
4-Octilfenol (OP)	3.4	2.2	2.9	0.08	9.02
Criseno (Chy)	2.3	3.1	1.3	0.11	10.2
Indeno[1,2,3- <i>cd</i>]pireno (Ind)	2.8	3.6	1.9	0.13	12.9

^a desviación estándar relativa de la concentración calculada usando las curvas de calibración del método HPLC-DAD (n = 5)

^b desviación estándar relativa de los tiempos de retención (n = 20)

Con este estudio se pretende evaluar la influencia de la estrategia sintética en la capacidad de los MOFs obtenidos para poder actuar como sorbentes eficientes para un grupo de analitos de diferente naturaleza en un método D- μ SPE-HPLC-DAD. En todos los casos, se ha estimado la eficacia de extracción (E_R , en %), como una ratio entre el E_F obtenido en el método y el $E_{Fm\acute{a}x}$. Todos los resultados provienen del promedio de 3 extracciones independientes, utilizando un estandar acuoso conteniendo todos los analitos con una concentración de $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, y aplicando el método completo D- μ SPE-HPLC-DAD.

Para facilitar la presentación, se plantea una discusión de los resultados en función del tipo de modificación sintética del MOF de UiO-66 efectuada.

4.3.1. Efecto que producen los ácidos de pequeño tamaño cuando se utilizan como moduladores sintéticos del UiO-66

En la Figura 4.6 se muestran los resultados obtenidos cuando se utilizan diferentes ácidos de pequeño tamaño (HCl, CH_3COOH y HCOOH) como moduladores de la síntesis de UiO-66, todos utilizados con el mismo volumen constante (1 mL), a modo de ejemplo. Asimismo, en la Tabla 4.1 se recogen los datos de tamaño de partícula, siendo $0.98 \mu\text{m}$ los que se obtienen para el UiO-66 preparado con HCl concentrado, $0.35 \mu\text{m}$ para CH_3COOH y $0.41 \mu\text{m}$ para HCOOH . En la Figura 4.6 se observa el efecto que ejerce la diferencia en el tamaño de partícula para los MOFs obtenidos con estos moduladores: un aumento del tamaño de partícula afecta positivamente a la eficacia de extracción de todos los analitos, especialmente para aquellos que por su pequeño tamaño relativo (ver Tabla 3.1) pueden incluirse en los poros del MOF, como Cbz, CuP, BP-3 y Tr. Aquellos analitos que interaccionan de forma exclusiva con la superficie del MOF, como los PAHs de mayor peso molecular (Chy e Ind), presentan una diferencia menor en las eficacias extractivas entre moduladores, aunque se sigue observando la tendencia de que estas se incrementan con el tamaño de partícula. Es posible que las notables diferencias observadas en las eficacias de extracción entre las modulaciones con los distintos ácidos de pequeño tamaño sean debidas a que los MOFs modulados con ácido acético y con ácido fórmico sufrieron una activación inadecuada o insuficiente, quedando moléculas de DMF en el interior los poros.

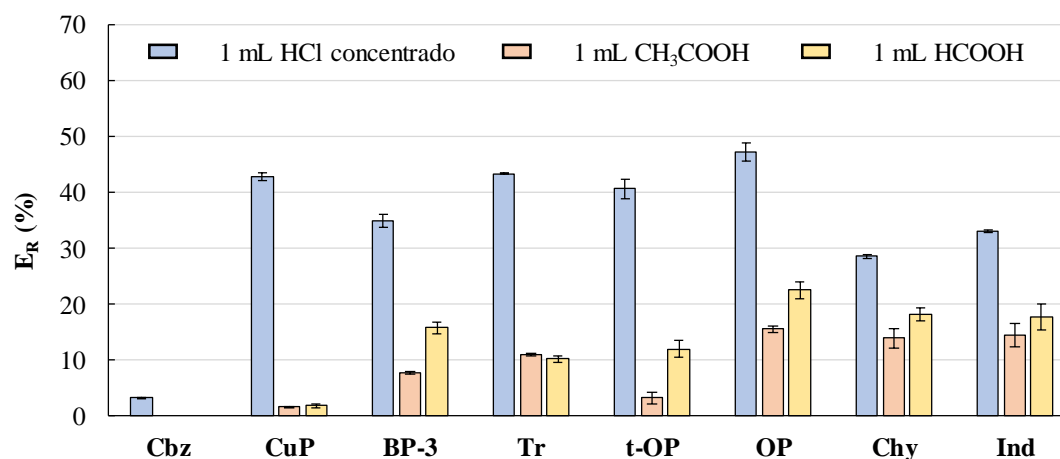


Figura 4.6. Eficacia de extracción (E_R , en %) para el conjunto de analitos estudiados utilizando el método D- μ SPE-HPLC-DAD, partiendo de un estándar acuoso con todos los analitos a una concentración de $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (en ACN), y utilizando MOFs de UiO-66 sintetizados con ácidos de pequeño tamaño como moduladores (a volumen constante de ácido).

4.3.2. Efecto que producen ácido benzoico y ácido *p*-aminobenzoico cuando se utilizan como moduladores sintéticos del UiO-66

En la Figura 4.7 se muestra una comparativa que incluye los nano-MOFs de UiO-66 modulados con los ácidos benzoico y *p*-aminobenzoico, siendo 0.21 y $0.34 \mu\text{m}$ su tamaño promedio de partícula, respectivamente. En la comparativa también se incluye el UiO-66 modulado con 1 mL de HCl concentrado como referencia. En general, se observa que las eficacias de extracción de los analitos con estos moduladores mejoran notablemente con respecto a las obtenidas con CH_3COOH y HCOOH . De hecho, se observa que la eficacia de extracción de Cbz, uno de los analitos con grupos funcionales polares que se incluyen en los poros del MOF, mejora notablemente al utilizar 1 equivalente de ácido benzoico. Este hecho puede deberse a que la Cbz forma un dímero en medio acuoso, quedando sus anillos aromáticos orientados hacia el exterior, favoreciendo así las interacciones hidrofóbicas con el entorno del poro.

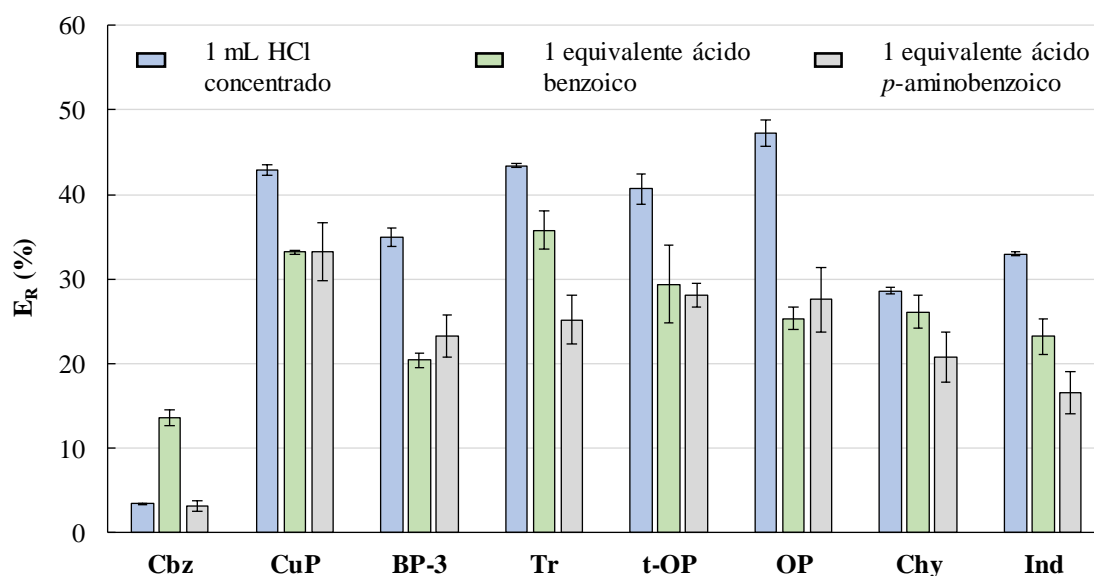


Figura 4.7. Eficacia de extracción (E_R , en %) para el conjunto de analitos estudiados utilizando el método D- μ SPE-HPLC-DAD, partiendo de un estándar acuoso con todos los analitos a una concentración de $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (en ACN), y utilizando nano-MOFs de UiO-66 sintetizados con 1 equivalente de ácido benzoico y de ácido *p*-aminobenzoico. Se añade la modulación con 1 mL de HCl con fines comparativos.

En la Figura 4.8, por su parte, se señala la influencia que la cantidad de modulador puede asimismo ejercer, utilizando como ejemplo diferentes equivalentes de ácido *p*-aminobenzoico (y ácido benzoico como punto de comparativa). Así, puede observarse que la interacción que se da en el interior del poro con analitos polares se potencia cuando se incrementa el exceso de modulador, especialmente de ácido *p*-aminobenzoico. Para 5 equivalentes de ácido *p*-aminobenzoico, las eficacias de extracción de Cbz y Tr aumentan notablemente con respecto a la que se da con 5 equivalentes de ácido benzoico. Una explicación plausible a la tendencia observada es que el ácido *p*-aminobenzoico se incluye en mayor medida en los poros del MOF cuanto mayor sea la cantidad de este modulador.

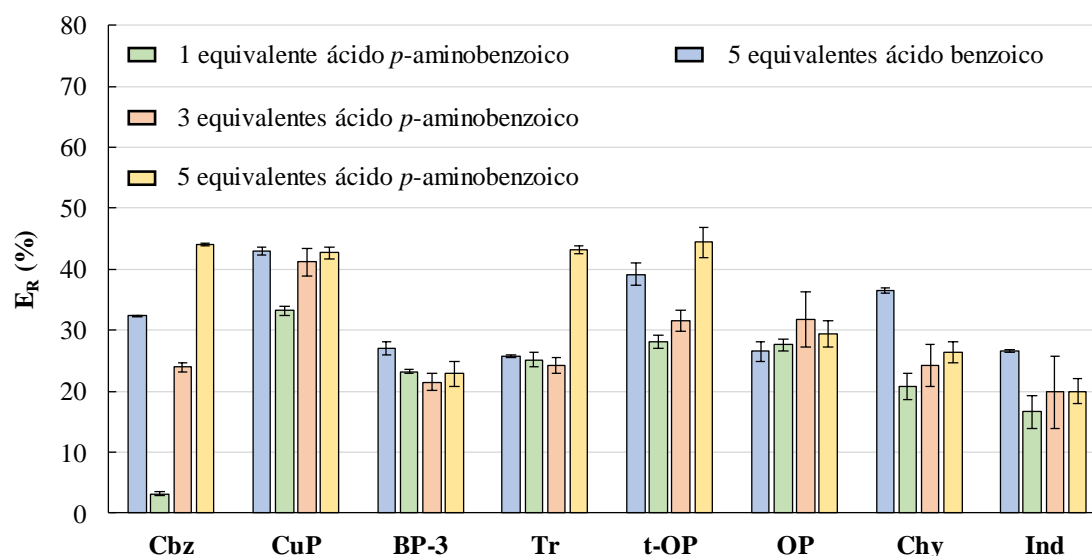


Figura 4.8. Eficacia de extracción (E_R , en %) para el conjunto de analitos estudiados utilizando el método D- μ SPE-HPLC-DAD, partiendo de un estándar acuoso con todos los analitos a una concentración de $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (en ACN), y utilizando nano-MOFs de UiO-66 sintetizados con diferentes cantidades de ácido *p*-aminobenzoico. Se añade la modulación con ácido benzoico con fines comparativos.

En cambio, los analitos cuya interacción con el MOF es puramente superficial no se ven marcadamente afectados por la adición de más cantidad de cualquiera de los moduladores. Las pequeñas diferencias observadas pueden deberse a la presencia de los grupos carboxilato (en el caso del ácido benzoico) o de los grupos amino (en el caso del ácido *p*-aminobenzoico) orientados hacia el exterior de la superficie de las partículas de MOF que resultan tras la modulación sintética.

4.3.3. Efecto que producen los núcleos cristalinos de UiO-66 a modo de semillas en la propia síntesis del UiO-66

En la estrategia de modulación sintética por adición de semillas de UiO-66 (sección 3.3.1.6), se logran en casi todos los casos tamaños de partícula superiores que los obtenidos con HCl concentrado (según el procedimiento de síntesis descrito en la sección 3.3.1.3). Este resultado responde a la tendencia esperada, ya que la presencia de núcleos cristalinos de MOF provoca un aumento del tamaño de partícula. En general, y tomando en consideración las pequeñas variaciones estructurales observadas, las

diferencias en la eficacia de extracción para los analitos estudiados utilizando como sorbentes estos MOFs deberían ser mínimas.

En la Figura 4.9 se muestra una comparativa entre los tres MOFs de UiO-66 modulados con diferentes cantidades de núcleos cristalinos del propio UiO-66, junto con el MOF que surge de la síntesis base con 1 mL de HCl concentrado (sección 3.3.1.3) a modo de modulador “estándar”. En la Figura 4.9 se observa que analitos como *t*-OP, OP, Chy e Ind, cuya interacción con el MOF es puramente superficial, no presentan diferencias significativas en cuanto a las eficacias de extracción, ya que el tamaño de partícula y el área superficial poseen valores prácticamente idénticos. En cuanto a Tr, uno de los analitos con grupos funcionales polares que se incluye en los poros, la presencia de semillas en el medio de síntesis empeora notablemente las eficacias de extracción.

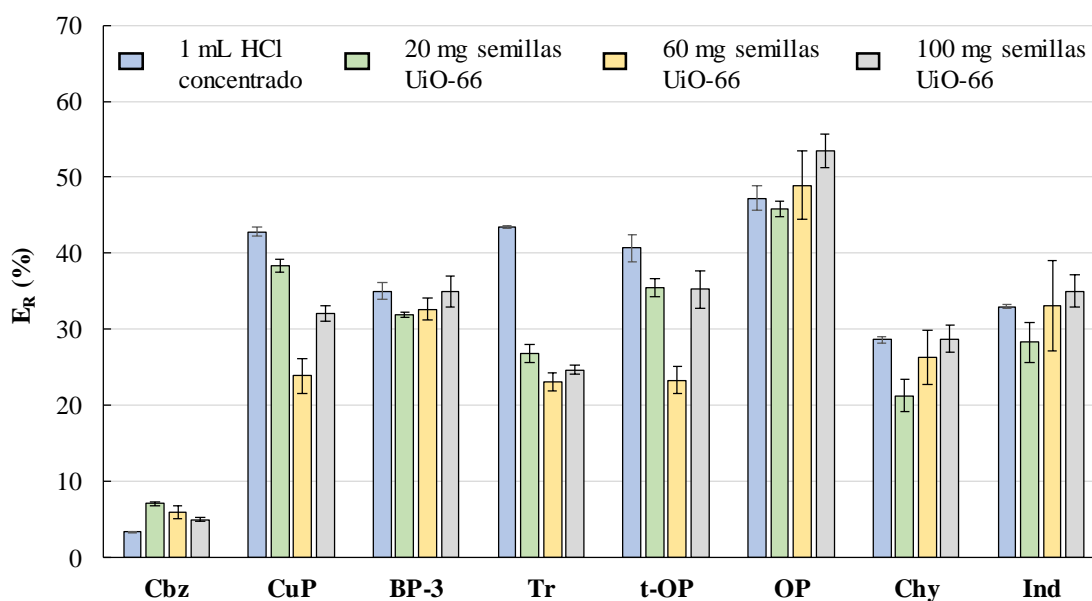


Figura 4.9. Eficacia de extracción (E_R , en %) para el conjunto de analitos estudiados utilizando el método D- μ SPE-HPLC-DAD, partiendo de un estándar acuoso con todos los analitos a una concentración de $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (en ACN), y utilizando MOFs de UiO-66 sintetizados con diferentes cantidades de semillas de UiO-66. Se añade la modulación con 1 mL de HCl con fines comparativos.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

Como conclusión general del presente trabajo de investigación, se constata la posibilidad de modificar sintéticamente propiedades como el tamaño de partícula o el área superficial en el MOF UiO-66, observándose asimismo influencia en la microextracción analítica, mediante D- μ SPE-HPLC-DAD, particularmente para aquellos compuestos orgánicos extraídos que son capaces de incorporarse en los poros del MOF.

Como conclusiones parciales relativas a la modificación sintética del MOF UiO-66, cabe señalar las siguientes:

- Ha sido posible sintetizar adecuadamente numerosos MOFs de UiO-66 por medio de diferentes estrategias, haciendo uso de moduladores, tales como ácido benzoico, ácido *p*-aminobenzoico, HCl concentrado, CH₃COOH, HCOOH y semillas del propio MOF UiO-66, en diferentes proporciones, y en algún caso, además, añadiendo como variante el tiempo de síntesis.
- Se constatan notables diferencias en el tamaño de partícula de los MOFs de UiO-66 sintetizados con diferentes moduladores: en torno a 0.20 μ m cuando se utiliza ácido benzoico o ácido *p*-aminobenzoico, alrededor de 0.40 μ m con CH₃COOH o HCOOH, unas 0.98 μ m con la síntesis estándar del MOF UiO-66 modulada con HCl concentrado, y tamaños superiores a 1 μ m para las estrategias con modulación por semillas y a diferentes tiempos de reacción.
- Para los MOFs de UiO-66 sintetizados, se observa que los valores de área superficial permanecen constantes o aumentan ligeramente con la cantidad de modulador añadida al medio de síntesis, salvo en casos muy específicos como el del ácido *p*-aminobenzoico, donde ocurre la tendencia contraria.
- En los experimentos relativos a comparativas inter- e intra-moduladores se concluye la gran importancia que tiene el proceso de activación de los MOFs para llevar a cabo una caracterización fiable.

Como conclusiones parciales relativas a la metodología analítica utilizada, es importante destacar que se ha puesto a punto y validado satisfactoriamente un método HPLC-DAD para la determinación de ocho contaminantes de naturaleza variada,

incluyendo un fármaco (Cbz), tres fenoles (CuP, *t*-OP y OP), una pantalla solar (BP-3), un desinfectante (Tr) y dos PAHs (Chy e Ind), alcanzándose LODs adecuados, que oscilan entre $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ para Chy y $1.00 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ para CuP.

Como conclusiones parciales relativas al efecto que tales modificaciones en las propiedades del UiO-66 ejercen en la microextracción analítica de contaminantes orgánicos mediante D- μ SPE-HPLC-DAD, hay que señalar:

- De un modo general, los MOFs preparados resultan adecuados como materiales sorbentes en el proceso de microextracción seleccionado para los analitos orgánicos estudiados.
- Por lo general, los nano-MOFs preparados con las estrategias sintéticas en las que se incorpora ácido benzoico o ácido *p*-aminobenzoico como moduladores, proporcionan las eficacias de extracción más altas para el conjunto de analitos estudiados. En este sentido, el tamaño de partícula del cristal parece jugar un factor importante como efecto positivo en una microextracción analítica.

En los experimentos relativos a comparativas inter- e intra-moduladores se concluye asimismo la importancia de una correcta activación del MOF si se pretende su utilización como sorbente en microextracción analítica, dada la posible inclusión de moléculas de disolvente o del propio modulador en los poros del material, afectando a la extracción de los contaminantes.

GLOSARIO

μ SPE	Extracción en fase sólida miniaturizada
2-MIm	2-metilimidazol
ACN	Acetonitrilo
BET	Técnica de análisis Brunauer-Emmett-Teller
BP-3	Benzofenona-3
Cbz	Carbamazepina
Chy	Criseno
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
CuP	4-Cumilfenol
D- μ SPE	Extracción en fase sólida dispersiva miniaturizada
DAD	Detección por diodos en línea
DI	Inmersión directa
DLS	Dispersión dinámica de la luz
DMF	Dimetilformamida
EDX	Microanálisis por dispersión de energías de rayos X
E_F	Factor de enriquecimiento
$E_{F_{\text{máx}}}$	Factor de enriquecimiento máximo
E_R	Eficacia de extracción
FTIR	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier
GAC	Química analítica verde
H ₂ bdc	Ácido tereftálico (ácido 1,4-benzenodicarboxílico)
HKUST	Tipo de MOF originalmente caracterizado en <i>Hong-Kong University of Science and Technology</i>
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HS	Espacio en cabeza
Htz	1,2,4-triazol

Ind	Indeno[1,2,3-cd]pireno
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
LOD	Límite de detección
LOQ	Límite de cuantificación
M-D- μ SPE	Extracción en fase sólida dispersiva magnética miniaturizada
MIL	Tipo de MOF originalmente caracterizado en <i>Matériaux de l'Institut Lavoisier</i>
MOF	Red metal-orgánica
OP	4-Octilfenol
PAEs	Ésteres de ftalato
PCPs	Productos de cuidado personal
PVDF	Fluoruro de polivinilideno
RSD	Desviación estándar relativa
SBU	Unidad secundaria de construcción
SEM	Microscopía electrónica de barrido
SPE	Extracción en fase sólida
SPME	Microextracción en fase sólida
t_{cal}	t de Student calculada
TGA	Análisis termogravimétrico
t -OP	4- <i>tert</i> -Octilfenol
Tr	Triclosán
t_{tab}	t de Student tabulada
UHPLC	Cromatografía líquida de ultra-alta resolución
UiO	Tipo de MOF originalmente caracterizado en <i>Universitetet i Oslo</i>
UV	Detección ultravioleta
XRD	Difracción de rayos X

REFERENCIAS

- (1) Yaghi, O. M.; O’Keeffe, M.; Ockwig, N. W.; Chae, H. K.; Eddaoudi, M.; Kim, J. Reticular Synthesis and the Design of New Materials. *Nature* **2003**, *423* (6941), 705–714.
- (2) Farha, O. K.; Eryazici, I.; Jeong, N. C.; Hauser, B. G.; Wilmer, C. E.; Sarjeant, A. A.; Snurr, R. Q.; Nguyen, S. T.; Yazaydin, A. Ö.; Hupp, J. T. Metal-Organic Framework Materials with Ultrahigh Surface Areas: Is the Sky the Limit? *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (36), 15016–15021.
- (3) Strzemppek, W.; Menaszek, E.; Gil, B. Fe-MIL-100 as Drug Delivery System for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment and Diagnosis. *Microporous Mesoporous Mater.* **2019**, *280*, 264–270.
- (4) Szczeńśniak, B.; Choma, J.; Jaroniec, M. Gas Adsorption Properties of Hybrid Graphene-MOF Materials. *J. Colloid Interface Sci.* **2018**, *514*, 801–813.
- (5) Hua, Y.; Li, X.; Chen, C.; Pang, H. Cobalt Based Metal-Organic Frameworks and Their Derivatives for Electrochemical Energy Conversion and Storage. *Chem. Eng. J.* **2019**, *370*, 37–59.
- (6) Kashanaki, R.; Ebrahimzadeh, H.; Moradi, M. Metal-Organic Framework Based Micro Solid Phase Extraction Coupled with Supramolecular Solvent Microextraction to Determine Copper in Water and Food Samples. *New J. Chem.* **2018**, *42* (8), 5806–5813.
- (7) Rocío-Bautista, P.; Pino, V.; Pasán, J.; López-Hernández, I.; Ayala, J. H.; Ruiz-Pérez, C.; Afonso, A. M. Insights in the Analytical Performance of Neat Metal-Organic Frameworks in the Determination of Pollutants of Different Nature from Waters Using Dispersive Miniaturized Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography. *Talanta* **2018**, *179*, 775–783.
- (8) Taima-Mancera, I.; Rocío-Bautista, P.; Pasán, J.; Ayala, J. H.; Ruiz-Pérez, C.; Afonso, A. M.; Lago, A. B.; Pino, V. Influence of Ligand Functionalization of UiO-66-Based Metal-Organic Frameworks When Used as Sorbents in Dispersive Solid-Phase Analytical Microextraction for Different Aqueous Organic Pollutants. *Molecules* **2018**, *23* (11), 2869.
- (9) Yaghi, O. M.; Li, H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (41), 10401–10402.
- (10) Riou, D.; Fe, G. Oxidation State of Vanadium within the Same Structural Type. *J. Mater. Chem* **1998**, *8*, 2733–2735.
- (11) Bowen, R. J.; Fernandes, M. A.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Layh, M. Synthesis and Crystal Structures of Novel 1-Aza-2-Silacyclobut-3-Enes. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, No. 16, 3253–3259.

- (12) Stock, N.; Biswas, S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Routes to Various MOF Topologies, Morphologies, and Composites. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 933–969.
- (13) Pachfule, P.; Das, R.; Poddar, P.; Banerjee, R. Solvothermal Synthesis, Structure, and Properties of Metal Organic Framework Isomers Derived from a Partially Fluorinated Link Published as Part of a Virtual Special Issue on Structural Chemistry in India: Emerging Themes. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 1215–1222.
- (14) Hu, Z.; Castano, I.; Wang, S.; Wang, Y.; Peng, Y.; Qian, Y.; Chi, C.; Wang, X.; Zhao, D. Modulator Effects on the Water-Based Synthesis of Zr/Hf Metal-Organic Frameworks: Quantitative Relationship Studies between Modulator, Synthetic Condition, and Performance. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16* (4), 2295–2301.
- (15) Mondloch, J. E.; Karagiari, O.; Farha, O. K.; Hupp, J. T. Activation of Metal-Organic Framework Materials. *CrystEngComm* **2013**, *15* (45), 9258–9264.
- (16) Hu, Z.; Zhao, D. De Facto Methodologies toward the Synthesis and Scale-up Production of UiO-66-Type Metal-Organic Frameworks and Membrane Materials. *Dalt. Trans.* **2015**, *44* (44), 19018–19040.
- (17) Wißmann, G.; Schaate, A.; Lilienthal, S.; Bremer, I.; Schneider, A. M.; Behrens, P. Modulated Synthesis of Zr-Fumarate MOF. *Microporous Mesoporous Mater.* **2012**, *152*, 64–70.
- (18) Ren, J.; Segakweng, T.; Langmi, H. W.; Musyoka, N. M.; North, B. C.; Mathe, M.; Bessarabov, D. Microwave-Assisted Modulated Synthesis of Zirconium-Based Metal-Organic Framework (Zr-MOF) for Hydrogen Storage Applications. *Int. J. Mater. Res.* **2014**, *105* (5), 516–519.
- (19) Han, Y.; Liu, M.; Li, K.; Zuo, Y.; Wei, Y.; Xu, S.; Zhang, G.; Song, C.; Zhang, Z.; Guo, X. Facile Synthesis of Morphology and Size-Controlled Zirconium Metal-Organic Framework UiO-66: The Role of Hydrofluoric Acid in Crystallization. *CrystEngComm* **2015**, *17* (33), 6434–6440.
- (20) Guillermin, V.; Gross, S.; Serre, C.; Devic, T.; Bauer, M.; Férey, G. A Zirconium Methacrylate Oxocluster as Precursor for the Low-Temperature Synthesis of Porous Zirconium(IV) Dicarboxylates. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (5), 767–769.
- (21) Wu, J. Y.; Chao, T. C.; Zhong, M. S. Influence of Counteranions on the Structural Modulation of Silver-Di(3-Pyridylmethyl)Amine Coordination Polymers. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (7), 2953–2964.
- (22) Mistry, S.; Sarkar, A.; Natarajan, S. New Bifunctional Metal-Organic Frameworks and Their Utilization in One-Pot Tandem Catalytic Reactions. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19* (2), 747–755.
- (23) Boopathi, K.; Babu, S. M.; Jagan, R.; Athimoolam, S.; Ramasamy, P. Synthesis, Crystal Growth, Physio-Chemical Characterization and Quantum Chemical Calculations of NLO Active Metal-Organic Crystal: Dibromo(4-Hydroxy-l-Proline)Cadmium(II) for Non-Linear Optical Applications. *New J. Chem.* **2018**, *42*

- (21), 17464–17477.
- (24) Lee, J. E.; Kim, D. Y.; Lee, H. K.; Park, H. J.; Ma, A.; Choi, S. Y.; Lee, D. S. Sonochemical Synthesis of HKUST-1-Based CuO Decorated with Pt Nanoparticles for Formaldehyde Gas-Sensor Applications. *Sensors Actuators, B Chem.* **2019**, *292*, 289–296.
- (25) Xu, W.; Chen, H.; Jie, K.; Yang, Z.; Li, T.; Dai, S. Entropy-Driven Mechanochemical Synthesis of Polymetallic Zeolitic Imidazolate Frameworks for CO₂ Fixation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (15), 5018–5022.
- (26) Vakili, R.; Xu, S.; Al-Janabi, N.; Gorgojo, P.; Holmes, S. M.; Fan, X. Microwave-Assisted Synthesis of Zirconium-Based Metal Organic Frameworks (MOFs): Optimization and Gas Adsorption. *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, *260*, 45–53.
- (27) Nakamura, T.; Ueda, S.; Uda, K.; Tsuda, Y.; Hirai, Y.; Sun, H.; Yoshida, T. Electrodeposition of Zn-Terephthalate Metal-Organic Framework Thin Films. *ECS Trans.* **2019**, *88* (1), 343–350.
- (28) Howarth, A. J.; Peters, A. W.; Vermeulen, N. A.; Wang, T. C.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Best Practices for the Synthesis, Activation, and Characterization of Metal–organic Frameworks. *Chem. Mater.* **2017**, *29* (1), 26–39.
- (29) Mahfoudh, M.; Khenoussi, N.; Haj Said, A. Submicron Particles of Metal–Organic Framework HKUST-1 with Negative Surface Charge and Their Electrophoretic Deposition on ITO. *Theor. Exp. Chem.* **2018**, *54* (3), 206–209.
- (30) Cousin-Saint-Remi, J.; Van Der Perre, S.; Segato, T.; Delplancke, M. P.; Goderis, S.; Terryn, H.; Baron, G.; Denayer, J. Highly Robust MOF Polymeric Beads with a Controllable Size for Molecular Separations. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11* (14), 13694–13703.
- (31) Rocío-Bautista, P. Novedosas Aplicaciones de Las Redes Metal-Orgánicas y Otros Materiales En Conjunción Con Técnicas Microextractivas Para La Determinación de Contaminantes, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, 2018.
- (32) Fumes, B. H.; Silva, M. R.; Andrade, F. N.; Nazario, C. E. D.; Lanças, F. M. Recent Advances and Future Trends in New Materials for Sample Preparation. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2015**, *71*, 9–25.
- (33) Hennion 'laboratoire, M.-C. Solid-Phase Extraction: Method Development, Sorbents, and Coupling with Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. A* **1999**, *856*, 3–54.
- (34) Gałuszka, A.; Migaszewski, Z.; Namieśnik, J. The 12 Principles of Green Analytical Chemistry and the SIGNIFICANCE Mnemonic of Green Analytical Practices. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2013**, *50*, 78–84.
- (35) Rocío-Bautista, P.; González-Hernández, P.; Pino, V.; Pasán, J.; Afonso, A. M. Metal-Organic Frameworks as Novel Sorbents in Dispersive-Based

- Microextraction Approaches. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2017**, *90*, 114–134.
- (36) Pacheco-Fernández, I.; González-Hernández, P.; Pasán, J.; Ayala, J. H.; Pino, V. The Rise of Metal-Organic Frameworks in Analytical Chemistry. In *Handbook of Smart Materials in Analytical Chemistry*; de la Guardia, Miguel, Esteve-Turrillas, F. A., Ed.; Wiley: Nueva York, 2019; pp 463–502.
- (37) Rezaei Kahkha, M. R.; Daliran, S.; Oveisi, A. R.; Kaykhahi, M.; Sepehri, Z. The Mesoporous Porphyrinic Zirconium Metal-Organic Framework for Pipette-Tip Solid-Phase Extraction of Mercury from Fish Samples Followed by Cold Vapor Atomic Absorption Spectrometric Determination. *Food Anal. Methods* **2017**, *10* (7), 2175–2184.
- (38) Gao, G.; Xing, Y.; Liu, T.; Wang, J.; Hou, X. UiO-66(Zr) as Sorbent for Porous Membrane Protected Micro-Solid-Phase Extraction Androgens and Progestogens in Environmental Water Samples Coupled with LC-MS/MS Analysis: The Application of Experimental and Molecular Simulation Method. *Microchem. J.* **2019**, *146* (December 2018), 126–133.
- (39) González-Hernández, P.; Lago, A. B.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C.; Ayala, J. H.; Afonso, A. M.; Pino, V. Application of a Pillared-Layer Zn-Triazolate Metal-Organic Framework in the Dispersive Miniaturized Solid-Phase Extraction of Personal Care Products from Wastewater Samples. *Molecules* **2019**, *24* (4), 690.
- (40) Rocío-Bautista, P.; Pino, V.; Ayala, J. H.; Ruiz-Pérez, C.; Vallcorba, O.; Afonso, A. M.; Pasán, J. A Green Metal-Organic Framework to Monitor Water Contaminants. *RSC Adv.* **2018**, *8* (55), 31304–31310.
- (41) Boontongto, T.; Siritwong, K.; Burakham, R. Amine-Functionalized Metal-Organic Framework as a New Sorbent for Vortex-Assisted Dispersive Micro-Solid Phase Extraction of Phenol Residues in Water Samples Prior to HPLC Analysis: Experimental and Computational Studies. *Chromatographia* **2018**, *81* (5), 735–747.
- (42) Lu, Y.; Wang, B.; Yan, Y.; Liang, H.; Wu, D. Silica Protection–Sacrifice Functionalization of Magnetic Graphene with a Metal–Organic Framework (ZIF-8) to Provide a Solid-Phase Extraction Composite for Recognition of Phthalate Esters from Human Plasma Samples. *Chromatographia* **2019**, *82* (2), 625–634.
- (43) Liu, G.; Huang, X.; Lu, M.; Li, L.; Li, T.; Xu, D. Facile Synthesis of Magnetic Zinc Metal-Organic Framework for Extraction of Nitrogen-Containing Heterocyclic Fungicides from Lettuce Vegetable Samples. *J. Sep. Sci.* **2019**, *42* (7), 1451–1458.
- (44) Deng, Y.; Zhang, R.; Li, D.; Sun, P.; Su, P.; Yang, Y. Preparation of Iron-Based MIL-101 Functionalized Polydopamine@Fe₃O₄ Magnetic Composites for Extracting Sulfonylurea Herbicides from Environmental Water and Vegetable Samples. *J. Sep. Sci.* **2018**, *41* (9), 2046–2055.
- (45) Zhang, S.; Yao, W.; Fu, D.; Zhang, C.; Zhao, H. Fabrication of Magnetic Zinc Adeninate Metal–Organic Frameworks for the Extraction of Benzodiazepines from

- Urine and Wastewater. *J. Sep. Sci.* **2018**, *41* (8), 1864–1870.
- (46) Safari, M.; Shahlaei, M.; Yamini, Y.; Shakorian, M.; Arkan, E. Magnetic Framework Composite as Sorbent for Magnetic Solid Phase Extraction Coupled with High Performance Liquid Chromatography for Simultaneous Extraction and Determination of Tricyclic Antidepressants. *Anal. Chim. Acta* **2018**, *1034*, 204–213.
- (47) Liu, M.; Liu, J.; Guo, C.; Li, Y. Metal Azolate Framework-66-Coated Fiber for Headspace Solid-Phase Microextraction of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J. Chromatogr. A* **2019**, *1584*, 57–63.
- (48) Niu, J.; Zhao, X.; Jin, Y.; Yang, G.; Li, Z.; Wang, J.; Zhao, R.; Li, Z. Determination of Aromatic Amines in the Urine of Smokers Using a Porous Organic Framework (JUC-Z2)-Coated Solid-Phase Microextraction Fiber. *J. Chromatogr. A* **2018**, *1555*, 37–44.
- (49) Zhang, B.; Xu, G.; Li, L.; Wang, X.; Li, N.; Zhao, R. S.; Lin, J. Facile Fabrication of MIL-96 as Coating Fiber for Solid-Phase Microextraction of Trihalomethanes and Halonitromethanes in Water Samples. *Chem. Eng. J.* **2018**, *350*, 240–247.
- (50) Tian, Y.; Sun, M.; Wang, X.; Luo, C.; Feng, J. A Nanospherical Metal–Organic Framework UiO-66 for Solid-Phase Microextraction of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Chromatographia* **2018**, *81* (7), 1053–1061.
- (51) Wang, T.; Wang, J.; Zhang, C.; Yang, Z.; Dai, X.; Cheng, M.; Hou, X. Metal-Organic Framework MIL-101(Cr) as a Sorbent of Porous Membrane-Protected Micro-Solid-Phase Extraction for the Analysis of Six Phthalate Esters from Drinking Water: A Combination of Experimental and Computational Study. *Analyst* **2015**, *140* (15), 5308–5316.
- (52) Abánades Lázaro, I.; Haddad, S.; Sacca, S.; Orellana-Tavra, C.; Fairen-Jimenez, D.; Forgan, R. S. Selective Surface PEGylation of UiO-66 Nanoparticles for Enhanced Stability, Cell Uptake, and PH-Responsive Drug Delivery. *Chem* **2017**, *2* (4), 561–578.
- (53) Katz, M. J.; Brown, Z. J.; Colón, Y. J.; Siu, P. W.; Scheidt, K. A.; Snurr, R. Q.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. A Facile Synthesis of UiO-66, UiO-67 and Their Derivatives. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (82), 9449–9451.
- (54) Xu, H. Q.; Wang, K.; Ding, M.; Feng, D.; Jiang, H. L.; Zhou, H. C. Seed-Mediated Synthesis of Metal-Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (16), 5316–5320.
- (55) McKinstry, C.; Cussen, E. J.; Fletcher, A. J.; Patwardhan, S. V.; Sefcik, J. Effect of Synthesis Conditions on Formation Pathways of Metal Organic Framework (MOF-5) Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13* (12), 5481–5486.
- (56) Gu, Y.; Xie, D.; Ma, Y.; Qin, W.; Zhang, H.; Wang, G.; Zhang, Y.; Zhao, H. Size Modulation of Zirconium-Based Metal Organic Frameworks for Highly Efficient Phosphate Remediation. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9* (37), 32151–32160.

- (57) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, 72 (Pt 2), 171–179.
- (58) Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60 (2), 309–319.
- (59) Sing, K.S.W.; Everet, D. H.; Haul, R. A. W. Reporting physisorption data for gas / solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57 (11), 603–619.
- (60) Foo, K. Y.; Hameed, B. H. Insights into the Modeling of Adsorption Isotherm Systems. *Chem. Eng. J.* **2010**, 156 (1), 2–10.
- (61) Jiang, Q.; Zhao, Y. Effects of Activation Conditions on BET Specific Surface Area of Activated Carbon Nanotubes. *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, 76 (1–3), 215–219.
- (62) Liu, B.; Wong-Foy, A. G.; Matzger, A. J. Rapid and Enhanced Activation of Microporous Coordination Polymers by Flowing Supercritical CO₂. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (14), 1419–1421.
- (63) Wu, H.; Chua, Y. S.; Krungleviciute, V.; Tyagi, M.; Chen, P.; Yildirim, T.; Zhou, W. Unusual and Highly Tunable Missing-Linker Defects in Zirconium Metal-Organic Framework UiO-66 and Their Important Effects on Gas Adsorption. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (28), 10525–10532.
- (64) Majewski, M. B.; Noh, H.; Islamoglu, T.; Farha, O. K. NanoMOFs: Little Crystallites for Substantial Applications. *J. Mater. Chem. A* **2018**, 6 (17), 7338–7350.
- (65) Miller, James M; Miller, J. C. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*; Miller, James M; Miller, J. C., Ed.; Pearson Education Limited: Harlow, 2010.

