

REDES METAL-ORGÁNICAS (MOFs) Y SUS COMPOSITOS EN MICROEXTRACCIÓN ANALÍTICA: PROCESABILIDAD Y SOSTENIBILIDAD

Adrián Gutiérrez-Serpa¹, Idaira Pacheco-Fernández², María José Trujillo-Rodríguez^{3,4}, Juan H. Ayala³, Jorge Pasán⁵, Verónica Pino^{3,4,6}

¹Departamento de Química Inorgánica I, Universidad Técnica de Dresden, 01069 Dresde, Alemania

²Departamento de Biomateriales y Tecnología Biomédica, University Medical Center Groningen, Países Bajos.

³Laboratorio de Materiales para Análisis Químico (MAT4LL), Departamento de Química, Unidad Departamental de Química Analítica, Universidad de La Laguna (ULL), 38206 San Cristóbal de La Laguna, Spain

⁴Unidad de Investigación de Bioanalítica y Medio Ambiente, Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias (IUETSP), ULL

⁵MAT4LL, Departamento de Química, Unidad Departamental de Química Inorgánica, ULL

⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (Ciberinfec), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

mat4all@ull.edu.es, <https://mat4all.webs.ull.es/>, X(Twitter): @MAT4LL

1. Introducción

La utilización de redes metal-orgánicas, abreviadas como MOFs por sus siglas en inglés (*metal-organic frameworks*), en diferentes campos de investigación es, sin duda, un tema científico en auge, con un impacto importante también en química analítica, tal y como se muestra en la Fig. 1. El interés suscitado por estos materiales cristalinos constituidos por nodos (clústeres) metálicos, coordinados por uno a varios ligandos orgánicos, obedece a sus peculiares propiedades [1], destacando su elevada área superficial, que llega a alcanzar valores de hasta $10000 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ en algún caso [2]. Además, es importante resaltar el alto número de MOFs completamente caracterizados a fecha actual (200 mil, con otros 500 mil ya predichos estructuralmente), lo que señala su versatilidad sintética; hecho que viene a sumarse a que muchos poseen una adecuada estabilidad química y térmica, pudiendo prepararse, asimismo, con estrategias sintéticas sencillas. A estas propiedades se añade la posibilidad de incorporar modificaciones estructurales post síntesis, así como la posibilidad de predicción de sus propiedades a través de un diseño racional del material cristalino.

En el campo de las técnicas analíticas de preparación de muestra [3], la mayor aplicabilidad de los MOFs deriva de su uso como materiales de extracción en diferentes estrategias, siendo el grupo de investigación (MAT4LL) pionero en la incorporación de estos materiales en extracción en fase sólida dispersiva miniaturizada (d- μ SPE) [4], habiéndolos posteriormente incorporado en otras estrategias microextractivas como en la variante dispersiva asistida por imanes (M-d- μ SPE) [5], en microextracción en fase sólida (SPME) [6], en microextracción en fase sólida en películas delgadas

(TF-SPME) [7], o en microextracción dispersiva con barritas agitadoras (SBSDME) [8], entre otras.

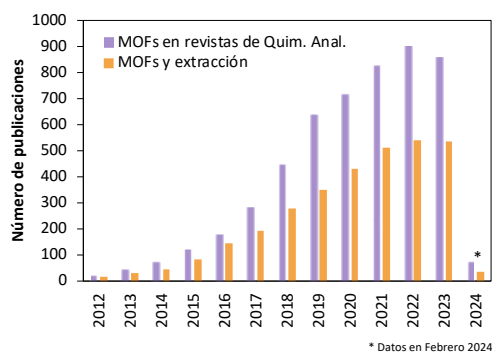


Fig. 1. Estudios científicos relativos al uso de MOFs en aplicaciones de Química Analítica y en técnicas de (micro)extracción analítica.

El empleo presente y futuro de los MOFs en microextracción analítica o en otro tipo de estrategias de interés en química analítica no puede ceñirse (aunque no por ello menos importante) a evaluar el éxito de la aplicación incorporando MOFs con respecto a otros materiales convencionales o comerciales para tal fin. Idealmente, se debe poder llegar a predecir el comportamiento de un MOF desde el punto de vista (micro)extractivo, para, en última instancia, ser capaz de diseñar MOFs dirigidos a aplicaciones concretas, esto es, MOFs con ciertas características para asegurar su estabilidad en determinadas muestras, o incluso MOFs con ciertas características para asegurar una mayor afinidad para grupos de analitos concretos, sin olvidar aspectos cinéticos relacionados con la eficacia práctica de los procesos de análisis.

En este sentido, son varias las preguntas que cabe plantearse, y a las que hay que dar una respuesta, si se

pretende impulsar el papel de los MOFs en química analítica. ¿Juega el metal (o metales) del MOF un rol fundamental desde el punto de vista (micro)extractivo, esto es, el uso de por ejemplo metales insaturados no coordinados puede asegurar mejores interacciones con determinados compuestos? [9] ¿O es el rol del metal poco importante, salvo, quizás, desde el punto de vista de la sostenibilidad ambiental? [10]. ¿Son los ligandos y el tamaño o polaridad del poro de la red cristalina los máximos responsables de una (micro)extracción efectiva? [9,11]. ¿Cuál es el efecto del tamaño de partícula del material cristalino en el proceso? ¿Se trata de efectos sinérgicos los señalados hasta ahora? ¿Pueden predecirse los comportamientos de adsorción-desorción y/o cinéticos para asegurar *a priori* procedimientos factibles con un determinado MOF? Y, además, desde el punto de vista práctico, ¿cuán fácil es la escalabilidad de estos materiales?...

Aunque hoy en día se están tratando de dar respuesta a este tipo de cuestiones, desde diferentes aproximaciones: con estudios sintéticos, computacionales, con diseño adecuado de experimentos de adsorción, o cinéticos, o de eficacia analítica... hay determinados aspectos inherentes a los MOFs que también merecen ser comentados, por sus implicaciones a largo plazo. Así, un aspecto de enorme importancia en lo que corresponde al futuro de los MOFs en química analítica y en particular en (micro)extracción, se relaciona con la sostenibilidad, siendo, de facto, junto con la procesabilidad, los dos grandes escollos a superar para estos materiales. La sostenibilidad, entendida de una manera global, para, por una parte, elegir correctamente los elementos constituyentes del MOF (metal/ligando con el menor carácter nocivo posible), por otra parte, asegurar que el MOF sintetizado pueda ser considerado de manipulación segura y con un bajo impacto ambiental en caso de liberación, y, en última instancia (pero no menos importante), preparar MOFs con síntesis que puedan considerarse lo más medioambientalmente sostenible posibles.

Históricamente, la síntesis hidrotermal es la que mayor número de MOFs ha producido, puesto que es capaz de estabilizar clústeres y redes metaestables, de difícil obtención utilizando otros métodos, siendo el disolvente más utilizado la dimetilformamida. Además, la adición de un modulador es importante para la correcta formación de los MOFs, en particular los basados en el clúster $[Zr_6O_4(OH)_4]^{12+}$. Estos moduladores pueden ser ácidos carboxílicos simples, como ácido fórmico o trifluoroacético. Es por tanto necesario conseguir rutas sintéticas que minimicen la utilización de reactivos, y la eliminación de disolventes o su sustitución por otros

más sostenibles, y a ser posible en función el MOF, prepararlos a bajas presiones y temperaturas [10].

Dejando de lado estos aspectos de sostenibilidad, resulta asimismo notorio señalar que, a pesar del gran interés de las redes metal-orgánicas en distintos procesos industriales, como la captación de CO_2 , la separación, la catálisis... los productos comerciales basados en MOFs son escasos. Entre ellos cabe señalar (i) el X-ion, un sistema capaz de suministrar gases de alta pureza en la industria de semiconductores [12], (ii) un sistema de envoltorio para frutas que reduce el proceso de maduración mediante la liberación controlada de 1-metilciclopropeno [13] y (iii) un dispositivo, todavía experimental, para captar agua del ambiente [14]. La razón por la cual sólo tres productos comerciales incorporen MOFs es su baja procesabilidad. De facto, las redes metal-orgánicas se presentan habitualmente en forma de un polvo cristalino debido al tipo de síntesis empleada, con partículas de tamaños entre 200 nm y 10 μm . Este polvo cristalino es poco procesable, puesto que no se puede fundir sin que se degrade, de ahí que el dispositivo de trabajo más común sea el de monolitos formados por compresión del polvo cristalino (como el utilizado en el X-ion).

La procesabilidad de los MOFs es, por tanto, otro factor condicionante para estos materiales cristalinos, lo que ha implicado que, en diversas aplicaciones, se utilicen integrados en composites o en determinados diseños en conjunción con otros materiales, en lugar de hacer uso del MOF puro como tal. En estos casos, las cuestiones antes señaladas como importantes se multiplican aún más, si cabe, puesto que en tales composites con MOFs cobra aún más peso la necesidad, en primer lugar, de caracterizar adecuadamente los elementos constitutivos (lo que viene a resultar un hándicap para los químicos analíticos), y, en segundo lugar, la demostración fehaciente de que todos los elementos del composite eran verdaderamente necesarios para la aplicación analítica concreta.

El objetivo de este artículo es el de dar una visión global de los desafíos de los MOFs en (micro)extracción analítica.

2. Caracterización de los MOFs

En lo que respecta a la adecuada caracterización de las redes metal-orgánicas una vez preparadas, o la verificación de su correcta inclusión en composites, es importante no perder de vista que son materiales cristalinos y, por tanto, poseen una estructura que se repite en el espacio, formando poros regulares. La presencia de poros y grandes espacios vacíos en el interior de la red da lugar a que, en ocasiones, la

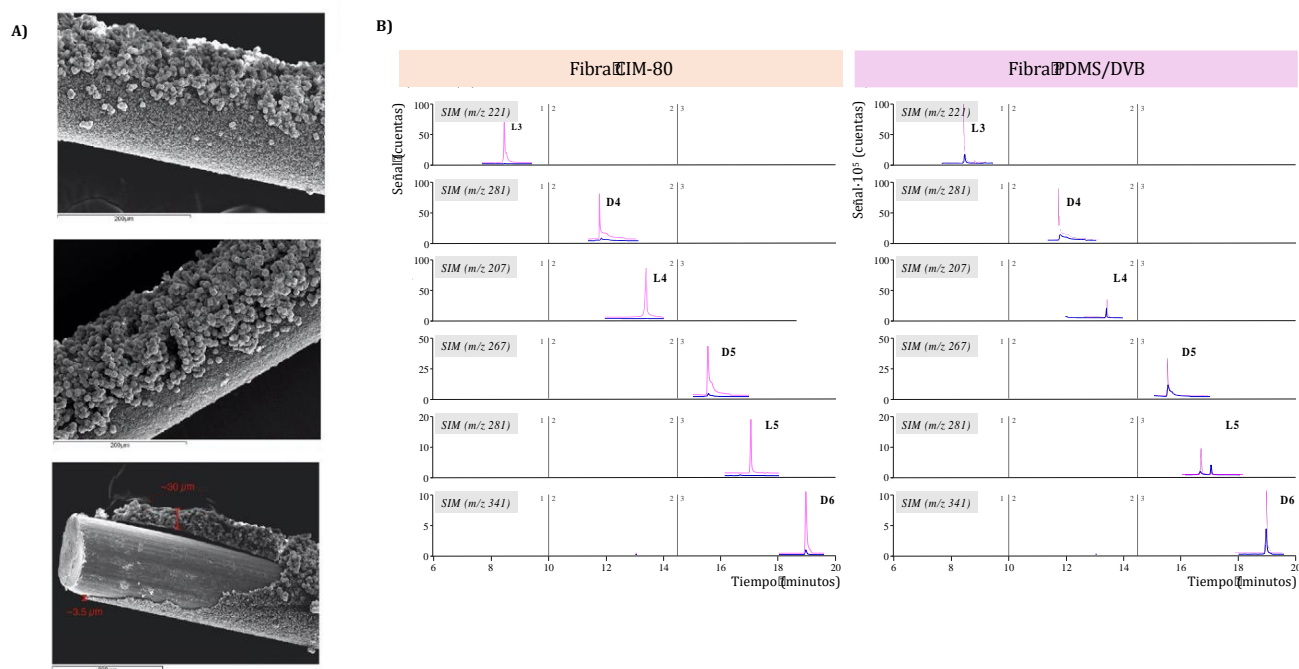


Fig. 2. A) Imágenes SEM de la fibra de SPME recubierta de MOF CIM-80(A). Adaptado de la referencia [6], Copyright (2020) Elsevier. B) Cromatogramas de monitoreo de iones seleccionados obtenidos con la fibra de MOF CIM-80(A) y la fibra comercial PDMS/DVB, en un método de HS-SPME aplicado a una disolución estándar de $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de metilsiloxanos (rosa) y a un blanco de agua ultrapura (azul). Adaptado de la referencia [29].

estructura pueda colapsar al retirar el disolvente utilizando en la síntesis, o incluso colapsar al incorporar analitos en su interior [15]. Mediante un experimento de difracción de rayos X se puede determinar si la síntesis ha dado lugar a la fase buscada o si la estructura ha colapsado. La correcta interpretación de este patrón de difracción es lo que permite asegurar que el MOF preparado presenta la estructura cristalina de la fase buscada. Puesto que este punto es crucial, es conveniente contar con conocimientos básicos de cristalografía para su análisis, o un asesoramiento adecuado. En el campo de las aplicaciones de MOFs en química analítica, también es altamente recomendable utilizar esta técnica para comprobar el estado del material adsorbente tras varios usos o tras su exposición a medios agresivos o muestras complejas, o incluso tras realizar cualquier experimento de adsorción. Si se incluyen MOFs en composites, debe también asegurarse que la red metal-orgánica no pierde su estructura en el composite.

Además, y puesto que los MOFs son materiales porosos, las medidas de la adsorción de gases como N_2 , Ar, o CO_2 , deben llevarse a cabo, ya que permiten conocer la superficie específica del material y asegurar la disponibilidad de los poros para la difusión y anclaje de los analitos de interés [16]. En paralelo, sin duda el análisis de la adsorción de analitos presentes en medio acuoso resulta de gran valor, ya que permiten estudiar

las cinéticas de los procesos y la efectividad del material cristalino [17].

En definitiva, este tipo de estudios son, al menos, los que deben realizarse desde el punto de vista de caracterización del material cristalino, para validar su correcta obtención y mantenimiento estructural del material durante el procedimiento de análisis en el que se utiliza.

3. Procesabilidad de los MOFs

La estrategia más sencilla para mejorar la procesabilidad de los MOFs en el contexto de microextracción analítica consiste en su inmovilización en soportes. De esta forma se facilita su aplicación, ya que se elimina el paso inicial de pesada del MOF, así como los pasos intermedios de separación, filtración o centrifugación. En este marco, la técnica por antonomasia es la SPME [18]. De entre todas sus variantes, la SPME en fibras es la más conocida y utilizada, a pesar de la escasa variedad de fibras comercialmente disponibles, y que se basan principalmente en polímeros o en composites con partículas de carbón activado. Los MOFs han surgido como una alternativa factible para compensar los inconvenientes de estas fibras comerciales, tales como fragilidad, baja estabilidad térmica, baja selectividad y capacidad de extracción limitada [19]. El principal

desafío en la fabricación de fibras de SPME utilizando MOFs es la formación de un recubrimiento homogéneo y estable, que permita el análisis de muestras complejas, incluso en la modalidad de inmersión directa (DI-SPME). En la mayoría de las aplicaciones descritas, las fibras de MOFs se utilizan en la modalidad de espacio en cabeza (HS-SPME) y para el análisis de agua o extractos acuosos [19,20]. Además, para garantizar la adhesión al soporte y mejorar la estabilidad del recubrimiento, es habitual encontrar en la bibliografía científica el uso de pegamentos y polímeros [21-23]. A pesar de los beneficios con respecto a la estabilidad y homogeneidad para los recubrimientos de las fibras de SPME, la adición de estos polímeros también supone un inconveniente para la capacidad de extracción del MOF, ya que entonces no sólo depende de la afinidad MOF-analito sino también de la absorción de los analitos en el polímero que forma parte del recubrimiento.

Por otro lado, los MOFs también se han incorporado a las fibras junto con otros materiales más hidrofóbicos para mejorar la estabilidad, como los derivados del carbono, pero que también compiten con el MOF, disminuyendo así su capacidad de acción en el proceso de microextracción [24].

En este sentido, el grupo desarrolló una fibra de SPME basada en el crecimiento del MOF CIM-80(AI), compuesto por aluminio y mesaconato, en este caso con las siglas de abreviación del MOF derivadas de la denominación del grupo de materiales, en inglés, *Canary Islands Materials*. Este MOF se hizo crecer directamente sobre el soporte de la fibra, evitando así el uso de polímeros u otros componentes. [25]. Para garantizar la formación de un recubrimiento estable de CIM-80(AI), los alambres de nitinol utilizados como soporte se funcionalizaron con grupos amino para asegurar el posterior enlace con el MOF. La Fig. 2A) muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de tres fibras de SPME diferentes [6], basadas en MOFs. A pesar de la asimetría del recubrimiento, con dos capas de 3,5 y 30 μm de grosor, esta morfología se repite en todos y cada uno de los lotes y se mantiene estable incluso tras 40 ciclos de DI-SPME en muestras de orina y café (dilución 1:10) y con una desviación estándar relativa máxima entre fibras y entre días del 19%. En cuanto al rendimiento analítico y en comparación con la fibra comercial de polidimetilsiloxano (PDMS), las fibras de MOF destacan por su menor efecto matriz para la determinación de hidrocarburos aromáticos policíclicos de elevado peso molecular en café y orina en los modos HS- y DI-SPME, respectivamente. Además, cabe destacar tanto la biocompatibilidad del soporte de nitinol [26] como del MOF CIM-80(AI) [27,28] que, junto con la elevada estabilidad en matrices complejas, permitiría

expandir las aplicaciones de este recubrimiento, tales como el análisis clínico o agroalimentario, y a compuestos de más compleja determinación cuando se utilizan recubrimientos comerciales de SPME.

Además de la elevada estabilidad de estas fibras de SPME compuestas únicamente por el MOF CIM-80(AI), el grupo también demostró su capacidad para llevar a cabo análisis en los que las fibras comerciales no son una opción viable debido a su composición [29]. Este es el caso de la determinación de metilsiloxanos volátiles, un grupo de compuestos catalogados como contaminantes emergentes en agua [30]. Todos los recubrimientos comerciales más adecuados para esta aplicación contienen siliconas (PDMS), lo que supone una gran fuente de contaminación cruzada en el análisis debido la descomposición térmica del PDMS durante el proceso de desorción en el cromatógrafo de gases [31]. De hecho, tal y como se muestra en la Fig. 2B), en comparación con la fibra comercial de PDMS/DVB (divinilbenceno), la fibra de CIM-80(AI) no presenta señales interferentes en los análisis de blancos y proporciona mayores eficacias de extracción, especialmente para los metilsiloxanos lineales L4 y L5. De esta forma, este recubrimiento de MOF supone la alternativa más adecuada para aprovechar las ventajas de la SPME en la monitorización ambiental de estos contaminantes.

A pesar de los buenos resultados obtenidos mediante el uso de MOFs anclados en fibras de SPME, el principal inconveniente es que la cantidad de material de extracción disponible en cualquier fibra de SPME (comercial o no) es mínimo. Este hecho es aún más notorio si se compara la cantidad de MOF que se emplean en otros métodos de extracción como la extracción en fase sólida miniaturizada dispersiva (~ 20 mg) con la cantidad de MOF anclado sobre la superficie de una fibra (< 1 mg). Esto tiene como resultado un aprovechamiento parcial de las posibilidades ofrecidas por el material en términos de procesabilidad.

Es por ello que el grupo de investigación MAT4LL ha apostado recientemente por la incorporación de los MOFs en otras configuraciones de microextracción en fase sólida. Un ejemplo de ello es la configuración en TF-SPME. En esta configuración, el material de extracción forma una amplia superficie homogénea con un grosor de pocos micrómetros. Esta disposición no sólo da lugar a un incremento en la cantidad de material de extracción, sino que también ofrece una mayor superficie de contacto accesible. La combinación de ambos factores resulta en un efecto sinérgico en el que se enaltece la sensibilidad analítica sin perjuicio de los tiempos de extracción requeridos, al eludir posibles problemas de difusión de los analitos [18].

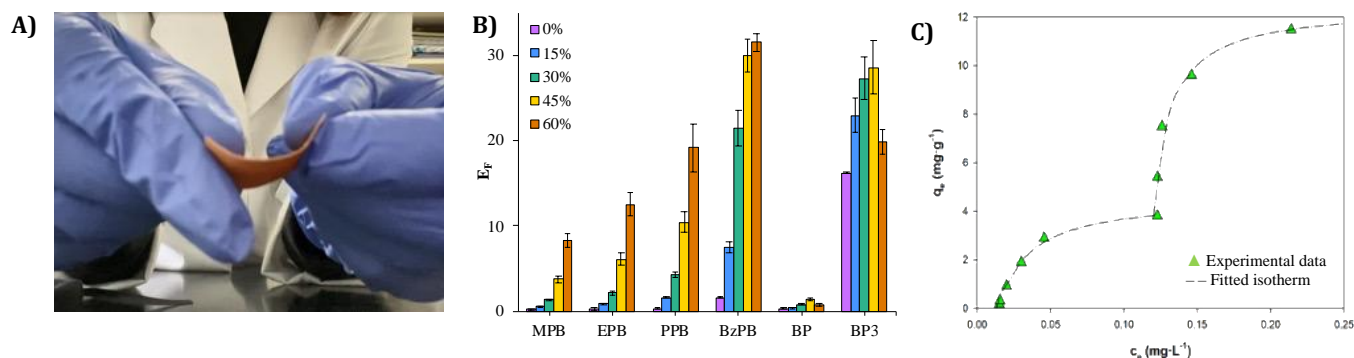


Fig. 3. A) Imagen de MMM de MIL-100(Fe) y PS soportada sobre papel. B) Efecto que la cantidad de MOF integrada en la membrana ejerce en la capacidad extractiva de la MMM, para una MMM preparada con el MOF DUT-52 y PVDF. Adaptado de la referencia [34]. C) Estudio de isotermas de adsorción para una MMM de DUT-52 y PVDF con una carga de MOF al 60%, utilizando como analito modelo benzophenona-3 en agua. Adaptado de la referencia [7].

Al igual que en el caso de las fibras, la naturaleza cristalina de los MOFs representa un desafío para la obtención de superficies homogéneas perfectamente recubiertas. En este caso, este desafío resulta aún mayor debido a las mayores dimensiones de los dispositivos. En la bibliografía se puede encontrar una amplia variedad de técnicas para la preparación de películas delgadas basadas en MOFs, que pueden clasificarse en técnicas de deposición química (crecimiento *in-situ* del MOF, deposición en fase vapor, deposición electroquímica, etc.) y técnicas de deposición físicas (empleo de spray, membranas de matriz mixtas (MMMs), etc.) [32].

La preparación de MMMs es una de las opciones más sencillas y directas para la obtención de películas delgadas basadas en MOF. Una MMM consta de dos fases, un material aglutinante y un material de relleno. Las MMM, a su vez, pueden clasificarse en membranas con soporte (con la MMM recubriendo la superficie de un soporte) y membranas auto-soportadas (sin necesidad de ningún soporte para la MMM). La principal misión del aglutinante en la MMM es mantener el material de relleno en la configuración de película delgada, dotar de flexibilidad al dispositivo de extracción y ofrecer permeabilidad a los analitos para llegar al material de relleno, que es el responsable primario de la extracción. En líneas generales, los materiales aglutinantes suelen ser polímeros con baja capacidad de extracción, pero con buenos coeficientes de difusión. En lo que respecta al material de relleno, se trata de materiales de extracción como los MOFs, con alta afinidad por los compuestos de interés. La amplia variedad de polímeros existentes sumados al extenso catálogo de MOFs reportados hacen de las MMMs una de las opciones más versátiles para mejorar la procesabilidad en la modalidad TF-SPME [33].

En este sentido, el grupo ha explorado la integración de diferentes MOFs en TF-SPME (UiO-66, UiO-66-COOH,

UiO-67, MOF-801, MOF-808, DUT-67, DUT-52 y MIL-100) y dos polímeros (fluoruro de polivinilideno (PVDF) y poliestireno (PS)) para la preparación de películas delgadas auto-soportadas [7,34] y soportadas sobre papel [35]. De los estudios realizados en el grupo, cabe destacar dos aspectos clave a optimizar para asegurar la máxima eficiencia de los dispositivos, la preparación de la MMM y su aplicación. En la preparación de las MMMs hay que optimizar adecuadamente factores como el efecto de tamaño de partícula de MOF, el procedimiento de dispersión del MOF en el polímero, el grosor de la película y la técnica de formación de la película [7,35]. Estos factores afectan principalmente a la robustez del dispositivo final en términos de flexibilidad y estabilidad mecánica (Fig. 3A). Por otra parte, la naturaleza del MOF seleccionado, del polímero y la ratio de MOF-polímero en la MMM afectan principalmente a la capacidad extractiva (Fig. 3B). En este sentido, es necesario llegar a una situación de compromiso en la cual se consiga la mayor eficiencia en términos de extracción sin afectar negativamente la estabilidad y reusabilidad del dispositivo.

Finalmente, hay que procurar profundizar en los mecanismos de adsorción que rigen la extracción en película delgada usando MMMs basadas en MOFs, así como las cinéticas del proceso tanto durante la etapa de extracción como en la de desorción [7], para intentar así elucidar el tipo de interacciones que tienen lugar entre los analitos y los MOFs durante la extracción (Fig. 3C).

4. MOFs y sostenibilidad

Como último aspecto, pero no menos importante, hay que señalar que los MOFs deben de ir de la mano con consideraciones de sostenibilidad. Una de las principales tendencias en Química Analítica en los últimos años ha sido, justamente, el desarrollo de métodos sostenibles, eficientes y de bajo coste [36-38].

En este sentido, los métodos analíticos con MOFs descritos anteriormente (SPME, TF-SPME, μ -SPE...) tienen cierto carácter verde por el hecho de ser procedimientos de extracción miniaturizados que emplean cantidades de material de extracción significativamente menores que las técnicas de extracción convencionales. Sin embargo, existen otros elementos relativos al diseño y síntesis del MOF que impactan en la sostenibilidad del propio material y, por ende, en la del método analítico en el que se integran.

En lo que respecta al diseño del MOF desde la perspectiva de la Química Verde, en el grupo de investigación se ha apostado por la selección de iones metálicos de baja toxicidad como precursores de MOFs. Así, se han empleado sales de Zr(IV) [6,34], Al(III) [7], Zn(II) [39] y metales alcalinos [40,41]. En el caso de los ligandos orgánicos, el grupo procura siempre utilizar ligandos lo más sencillos posibles, de fácil síntesis, compuestos de la familia de los ácidos carboxílicos [42] y el ácido tereftálico [11], y que se caractericen además por su bajo coste y posibilidad de producción a gran escala. En cualquier caso, conviene mencionar que la toxicidad e impacto medioambiental de los MOFs son aspectos que no necesariamente están relacionados (exclusivamente) con la naturaleza de sus constituyentes. Existen otros aspectos, tales como el tamaño del MOF y su estabilidad, que pueden ser más importantes. En lo que respecta al tamaño, los nano-MOFs en general resultan más reactivos y, por lo tanto, pueden presentar mayor habilidad para penetrar en tejidos humanos y animales que otros MOFs con mayores tamaños de partícula [28,43,44]. Si su uso es necesario, conviene procesarlos para integrar estos MOFs en otros materiales para reducir riesgos por inhalación, contacto con la piel o ingestión accidental [45]. Al mismo tiempo, el diseño de los MOFs debe conducir a la creación de materiales de elevada estabilidad química en las muestras analizadas [6,34]. Esta característica es de utilidad de cara a alcanzar una mayor robustez en el método analítico, pero también para asegurar que no haya lixiviación de los constituyentes del MOF en la muestra, con el consecuente peligro medioambiental que ello supone. Finalmente, una alta estabilidad química posibilita el consiguiente reciclado y reutilización del material. En MAT4LL, se ha dedicado grandes esfuerzos al estudio de la estabilidad de los MOFs mediante experimentos de dos tipos: i) estudios de PXRD para confirmar que la estructura cristalina del material se mantiene cuando este se introduce en muestras complejas por períodos de tiempo entre 1 – 10 días, y ii) estudios de eficacia de extracción del MOF después de su reciclado y reuso. La

Fig. 4 muestra ejemplos de estos dos tipos de ensayos. Conviene realzar la elevada estabilidad de los recubrimientos de SPME basados en CIM-80(Al), que mantienen sus estructuras cristalinas hasta 10 días después de su inmersión en muestras complejas tales como orina o café (Fig. 4A) [6]. Por otra parte, los dispositivos de TF-SPME basados en MMMs de DUT-52 pudieron ser reusados hasta 15 veces (Fig. 4B) sin observar pérdidas significativas de eficacia de extracción [34].

La síntesis de los MOFs también tiene un gran impacto en la sostenibilidad final del material. Los procedimientos de cristalización solvotermales comúnmente empleados para la preparación de MOFs generalmente utilizan disolventes orgánicos tóxicos como medios de reacción e implican altas temperaturas y presiones por tiempos prolongados, lo que se traduce en un gran coste energético [10]. Como alternativas más sostenibles, resulta de vital importancia la búsqueda de procedimientos sintéticos con disolventes más verdes, tales como el agua [27]. Además, algunos MOFs pueden ser preparados en tiempos de reacción más cortos cuando se emplean procedimientos asistidos por energía microondas [46], métodos electroquímicos [47] y mecanoquímicos [48]. En otros casos, es posible utilizar temperaturas de reacción moderadas y presión atmosférica [7,49].

De cara a evaluar el impacto real de los MOFs en el medioambiente, es importante realizar estudios de su toxicidad, especialmente en el caso de los nano-MOFs. Un estudio de revisión de 2022 sobre la toxicidad de los MOFs ha puesto de manifiesto que la investigación en este campo se encuentra aún en fases tempranas de desarrollo [50]. Así, la mayoría de los estudios publicados se centran en los mismos tipos de MOFs (mayoritariamente, MIL-100(Fe), UiO-66(Zr), ZIF-8(Zn), MIL-101(Fe, Cr) y MIL-88B (Fe, Cr)) [50]. Además, los métodos existentes para evaluar la toxicidad de los MOFs son escasos. Por ello, en nuestro grupo de investigación se ha trabajado en la aplicación de nuevos métodos para determinar la toxicidad de gran variedad de MOFs [27,28]. Los estudios desarrollados en MAT4LL comprenden tanto métodos *in vitro* con líneas celulares de macrófagos murinos (en particular, la línea J-774A.1) como métodos *in vivo* con modelos animales (un tipo de anfíodos – *Gammaropsis atlantica* – y larvas de mosquito) [27,28]. En estos casos, los estudios implican poner en contacto una suspensión del MOF estudiado con las células o modelos animales y durante períodos de tiempo de entre 24 y 72 h. En el caso de los métodos *in vitro*, se han empleado diferentes ensayos para

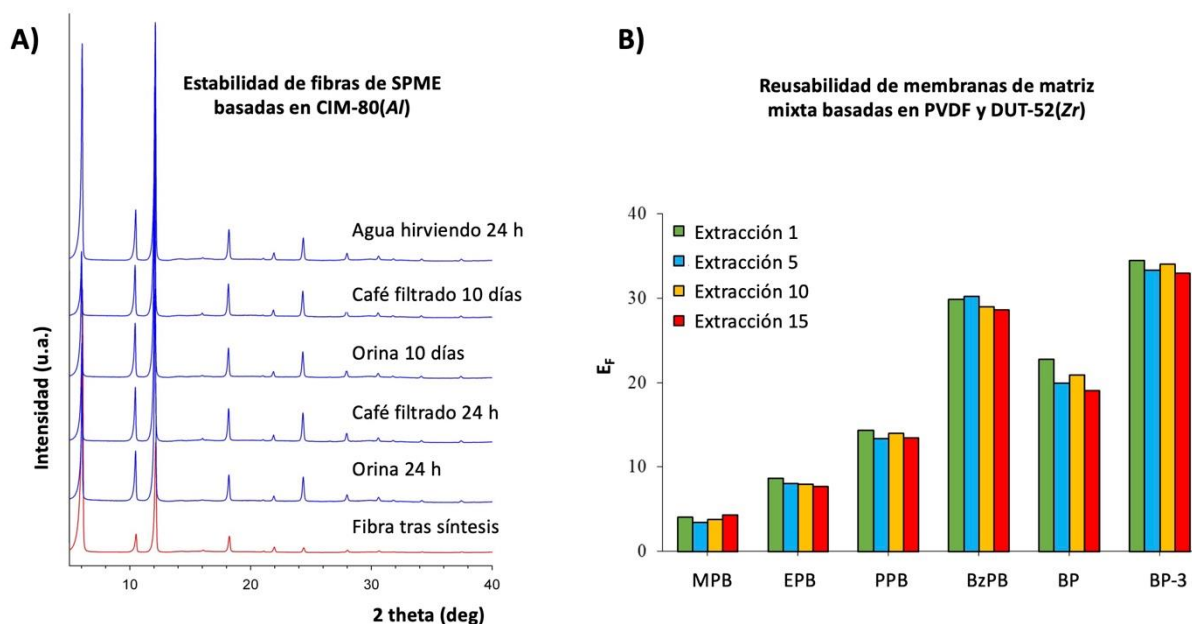


Fig. 4. A) Difractogramas de PXRD de fibras de SPME basadas en CIM-80(Al). Se muestra el difractograma de las fibras tras su síntesis y los difractogramas tras la inmersión de la fibra en agua hirviendo, café filtrado y orina durante 1–10 días. Adaptado de la referencia [6]. **B)** Posibilidad de reciclado y reuso de membranas de matriz mixta de PVDF y DUT-52(Zr) de cara a la determinación de un grupo de contaminantes emergentes mediante TF-SPME-UHPLC-DAD. (Nota: E_F : factor de enriquecimiento, MPB: metilparabeno, EPB: etilparabeno, PPB: butilparabeno, BzPB: bencilparabeno, BP: benzofenona y BP-3: benzofenona-3). Adaptado de la referencia [34].

determinar la viabilidad celular (Alambarblue® y MTT con detección fluorescente). En lo que respecta a los métodos *in vivo*, se determina el porcentaje de supervivencia y la movilidad de los modelos animales en comparación con el control.

De entre los dos tipos de ensayos de toxicidad mencionados, los estudios *in vivo* proporcionan resultados que son medioambientalmente más relevantes y que podrían incluso dar cuenta de la bio-distribución del MOF, en el caso de que este pueda ser asimilado [50]. Los resultados de toxicidad *in vivo* obtenidos hasta ahora en el grupo han centrado parte de sus esfuerzos en explorar la familia de MOFs de la serie CIM, por ser materiales propios del grupo de investigación. Estos estudios indican que CIM-80(Al) y CIM-84(Zr) no presentan toxicidad frente a anfíbios tras 48 h de ensayo y, por tanto, se presentan como candidatos más seguros en aplicaciones analíticas [28]. Además, estudios *in vivo* preliminares con CIM-80(Al) y larvas de mosquitos mostraron la supervivencia de los modelos tras 72 h de incubación. El grupo actualmente se encuentra en fase de análisis de otros tipos de MOFs, incluyendo materiales de la serie UiO-66 y DUT-52, y con resultados que están de acuerdo con los datos obtenidos con métodos *in vitro*.

Agradecimientos

Este trabajo se ha desarrollado en el ámbito de los proyectos ref. PID2020-115004RB-I00, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MCIN), ref. PDC2021-120816-I00 con financiación MCIN/AEI/10.1309/501100011033 y fondos de la Unión Europea «NextGenerationEU»/PRTR, ref. CNS2022-135453 con financiación de MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y la Unión Europea «NextGenerationEU»/PRTR, y ref. 2021ECO11, proyecto financiado por Fundación CajaCanarias. I.P.-F. agradece la financiación de su contrato postdoctoral Marie Skłodowska-Curie (ref. 101059391) dentro del programa Horizon Europe (HORIZON) de la Unión Europea. M.J.T.-R. agradece a su contrato Ramón y Cajal (ref. RYC2021-032502-I) en la Universidad de La Laguna, contrato con financiación MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y de la Unión Europea «NextGenerationEU»/PRTR. J.P. agradece a la Fundación La Caixa y Fundación CajaCanarias por su contrato de Investigador Senior en la Universidad de La Laguna. Este artículo se engloba en las acciones de la Red Nacional para la Sostenibilidad en la Preparación de Muestra (ref. RED2022-134079-T) con financiación MCIN/AEI.

Referencias

- [1] H.-C. Zhou, J.R. Long, O.M. Yaghi, Introduction to metal-organic frameworks, *Chem. Rev* 112 (2012) 673-674. <https://doi.org/10.1021/cr300014x>
- [2] H. Furukawa, K.E. Cordova, M. O'Keeffe, O.M. Yaghi, The chemistry and applications of metal-organic frameworks, *Science* 341 (2013) 1230444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>
- [3] M. Bazargan, F. Ghaemi, A. Amiri, M. Mirzaei, Metal-organic framework-based sorbents in analytical sample preparation, *Coord. Chem. Rev.* 445 (2021) 214107. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214107>
- [4] P. Rocío-Bautista, C. Martínez-Benito, V. Pino, J. Pasán, J.H. Ayala, C. Ruiz-Pérez, A.M. Afonso, The metal-organic framework HKUST-1 as efficient sorbent in a vortex-assisted dispersive micro solid-phase extraction of parabens from environmental waters, cosmetic creams, and human urine, *Talanta* 139 (2015) 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.02.032>
- [5] P. Rocío-Bautista, V. Pino, J.H. Ayala, J. Pasán, C. Ruiz-Pérez, A.M. Afonso, A magnetic-based dispersive micro-solid-phase extraction method using the metal-organic framework HKUST-1 and ultra-high-performance liquid chromatography with fluorescence detection for determining polycyclic aromatic hydrocarbons in waters and fruit tea infusions, *J. Chromatogr. A* 1436 (2016) 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jchroma.2016.01.067>
- [6] I. Pacheco-Fernández, M. Rentero, J.H. Ayala, J. Pasán, V. Pino, Green solid-phase microextraction fiber coating based on the metal-organic framework CIM-80(AI): Analytical performance evaluation in direct immersion and headspace using gas chromatography and mass spectrometry for the analysis of water, urine and brewed coffee, *Anal. Chim. Acta* 1133 (2020) 137-149. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.08.009>
- [7] A. Gutiérrez-Serpa, T. Kundu, J. Pasán, A.I. Jiménez-Abizanda, S. Kaskel, I. Senkovska, V. Pino, Zirconium-based metal-organic framework mixed-matrix membranes as analytical devices for the trace analysis of complex cosmetic samples in the assessment of their personal care product content, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 13(3) (2022) 4510-4521. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c21284>
- [8] V. Vázquez-Gomis, M.J. Trujillo-Rodríguez, J.L. Benedé, J. Pasán, V. Pino, A. Chisvert, The metal-organic framework PCN-250 for the extraction of endocrine disrupting compounds in human urine by stir bar sorptive dispersive microextraction, *Microchim. J.* 185 (2023) 108277. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108277>
- [9] P. Rocío-Bautista, V. Pino, J. Pasán, I. López-Hernández, J.H. Ayala, C. Ruiz-Pérez, A.M. Afonso, 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* 179 (2018) 775-783. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.012>
- [10] P. Rocío-Bautista, I. Taima-Mancera, J. Pasán, V. Pino, Metal-Organic Frameworks in Green Analytical Chemistry, *Separations* 6(3) (2019) 33. <https://doi.org/10.3390/separations6030033>
- [11] I. Taima-Mancera, P. Rocío-Bautista, J. Pasán, J.H. Ayala, C. Ruiz-Pérez, A.M. Afonso, A.B. Lago, V. Pino, 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* 23(11) (2018) 2869. <https://doi.org/10.3390/molecules23112869>
- [12] NuMat Technologies, ION-X®: The new way to store and deliver hazardous dopant gases. <https://numat.com/solutions/ion-x/> (accessed: February, 2024).
- [13] A. Scott, Round two for MOF commercialization, *Chemical & Engineering News* 95(24) (2017). <https://cen.acs.org/articles/95/i24/Round-two-MOF-commercialization.html> (accessed: February 2024).
- [14] H.A. Almassad, R.I. Abaza, L. Siwwan, B. Al-Maythaly, K.E. Cordova, Environmentally adaptive MOF-based device enables continuous self-optimizing atmospheric water harvesting, *Nat. Commun.* 13 (2022) 4873. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32642-0>
- [15] O.M. Yaghi, M.J. Kalmutzki, C.S. Diercks, Introduction to reticular chemistry: Metal-organic frameworks and covalent-organic frameworks, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2019. <https://doi.org/10.1002/9783527821099>
- [16] S. Kaskel, The chemistry of metal-organic frameworks: Synthesis, characterization, and applications, volume 2, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. <https://doi.org/10.1002/9783527693078>
- [17] P. González-Hernández, A. Gutiérrez-Serpa, A.B. Lago, L. Estévez, J.H. Ayala, V. Pino, J. Pasán, Insights into paraben adsorption by metal-organic frameworks for analytical applications, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 13(38) (2021) 45639-45650. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c14416>
- [18] M.J. Trujillo-Rodríguez, I. Pacheco-Fernández, I. Taima-Mancera, J.H. Ayala, V. Pino, Evolution and current advances in sorbent-based microextraction configurations, *J. Chromatogr. A* 1634 (2020) 461670. <https://doi.org/10.1016/j.jchroma.2020.461670>
- [19] A. Gutiérrez-Serpa, I. Pacheco-Fernández, J. Pasán, V. Pino, Metal-organic frameworks as key materials for solid-

- phase microextraction devices- A Review, *Separations* 6(4) (2019) 47. <https://doi.org/10.3390/separations6040047>
- [20] P. Rocío-Bautista, I. Pacheco-Fernández, J. Pasán, V. Pino, Are metal-organic frameworks able to provide a new generation of solid-phase microextraction coatings? - A review, *Anal. Chim. Acta* 939 (2016) 26-41. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.07.047>
- [21] A. Omarova, N.V. Bakaikina, A. Muratuly, H. Kazemian, N. Baimatova, A review on preparation methods and applications of metal-organic framework-based solid-phase microextraction coatings, *Microchem. J.* 175 (2022) 107147. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.107147>
- [22] Z. Chen, J. Wang, Q. Li, Y. Wu, Y. Liu, Q. Ding, H. Chen, W. Zhang, L. Zhang, Hollow zirconium-porphyrin-based metal-organic framework for efficient solid-phase microextraction of naphthols, *Anal. Chim. Acta* 1200 (2022) 339586. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339586>
- [23] X. Gong, L. Xu, S. Huang, X. Kou, S. Lin, G. Chen, G. Ouyang, Application of the NU-1000 coated SPME fiber on analysis of trace organochlorine pesticides in water, *Anal. Chim. Acta* 1218 (2022) 339982. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339982>
- [24] X. Wang, L. Huang, N. Yuan, P. Huang, X. Du, X. Lu, Facile fabrication of a novel SPME fiber based on silicone sealant/hollow ZnO@CeO₂ composite with super-hydrophobicity for the enhanced capture of pesticides from water, *Microchem. J.* 183 (2022) 108118. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108118>
- [25] J. Pasán García, V. Pino Estévez, A.M. Afonso Perera, C. Ruiz-Pérez, J.H. Ayala Díaz, M.I. Pacheco Fernández, P. Rocío Bautista, Fase estacionaria para dispositivo de microextracción en fase sólida, Universidad de La Laguna, Publicación principal ES2799351A1 (16/12/2020), Solicitud ES2799351A1 (14/06/2019)
- [26] J. Ryhänen, Biocompatibility of nitinol, *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 9 (2000) 99-105. <https://doi.org/10.3109/13645700009063056>
- [27] P. Rocío-Bautista, V. Pino, J.H. Ayala, C. Ruiz-Pérez, O. Vallcorba, A.M. Afonso, J. Pasán, A green metal-organic framework to monitor water contaminants, *RSC Adv.* 8 (2018) 31304-31310. <https://doi.org/10.1039/C8RA05862H>
- [28] I. Sifaoui, I. Pacheco-Fernández, J.E. Piñero, V. Pino, J. Lorenzo-Morales, A simple *in vivo* assay using amphipods for the evaluation of potential biocompatible metal-organic frameworks, *Front. Bioeng. Biotechnol.* 9 (2021) 584115. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.584115>
- [29] P. González-Hernández, I. Pacheco-Fernández, F. Bernardo, V. Homem, J. Pasán, J.H. Ayala, N. Ratola, V. Pino, Headspace solid-phase microextraction based on the metal-organic framework CIM-80(AI) coating to determine volatile methylsiloxanes and musk fragrances in water samples using gas chromatography and mass spectrometry, *Talanta* 232 (2021) 122440. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122440>
- [30] F. Bernardo, A. Alves, V. Homem, A review of bioaccumulation of volatile methylsiloxanes in aquatic ecosystems, *Sci. Total Environ.* 824 (2022) 153821. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153821>
- [31] T.H. Thomas, T.C. Kendrick, Thermal analysis of polydimethylsiloxanes. I. Thermal degradation in controlled atmospheres, *J. Polym. Sci.*, 7 (1969) 537-549. <https://doi.org/10.1002/pol.1969.160070308>
- [32] Z. Fu, G. Xu, Crystalline, highly oriented MOF Thin film: the fabrication and application, *Chem. Rec.* 17 (2017) 518-534. <https://doi.org/10.1002/tcr.201600109>
- [33] Y. Cheng, Y. Ying, S. Japip, S.-D. Jiang, T.-S. Chung, S. Zhang, D. Zhao, Advanced porous materials in mixed matrix membranes, *Adv. Mater.* 30 (2018) e1802401. <https://doi.org/10.1002/adma.201802401>
- [34] A. Gutiérrez-Serpa, J. Pasán, A.I. Jiménez-Abizanda, S. Kaskel, I. Senkowska, V. Pino, Thin-film microextraction using the metal-organic framework DUT-52 for determining endocrine disrupting chemicals in cosmetics, *Microchem. J.* 181 (2022) 107685. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107685>
- [35] I. Guerra-Martín, A. Gutiérrez-Serpa, A.I. Jiménez-Abizanda, J. Pasán, V. Pino, Thin films using the greenly prepared metal-organic framework MIL-100(Fe) and recycled polystyrene supported onto cellulose for the microextraction of personal care products from waters and cosmetics, *Microchem. J.* 195 (2023) 109502. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109502>
- [36] M. Sajid, J. Płotka-Wasyłka, Green analytical chemistry metrics: A review, *Talanta* 238 (2022) 123046. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.123046>
- [37] P.M. Nowak, R. Wietecha-Posłuszny, J. Pawliszyn, White analytical chemistry: An approach to reconcile the principles of green analytical chemistry and functionality, *TRAC-Trends Anal. Chem.* 138 (2021) 116223. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116223>
- [38] A.I. López-Lorente, F. Pena-Pereira, S. Pedersen-Bjerggaard, V.G. Zuin, S.A. Ozkan, E. Psillakis, The ten principles of green sample preparation, *TRAC-Trends Anal. Chem.* 148 (2022) 116530. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116530>
- [39] P. Rocío-Bautista, A. Gutiérrez-Serpa, A.J. Cruz, R. Ameloot, J.H. Ayala, A.M. Afonso, J. Pasán, S. Rodríguez-Germida, V. Pino, Solid-phase microextraction coatings based on the metal-organic framework ZIF-8: Ensuring

- stable and reusable fibers, *Talanta* 215 (2020) 120910. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120910>
- [40] Y. Li, N. Zhu, T. Chen, Y. Ma, Q. Li, A green cyclodextrin metal-organic framework as solid-phase extraction medium for enrichment of sulfonamides before their HPLC determination, *Microchem. J.*, 138 (2018) 401-407. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.01.038>
- [41] F. Giyahban, S. Amini, H. Ebrahimzadeh, S. H. Kandeh, Spin-column micro-solid phase extraction of phthalate esters using electrospun polyacrylonitrile/iron (III)/Mg-based metal-organic framework 88B followed by GC analysis, *Microchem. J.*, 170 (2021) 106634. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106634>
- [42] G. González-Rodríguez, I. Taima-Mancera, A.B. Lago, J.H. Ayala, J. Pasán, V. Pino, Mixed functionalization of organic ligands in UiO-66: A tool to design metal-organic frameworks for tailored microextraction, *Molecules* 24 (2019) 3656. <https://doi.org/10.3390/molecules24203656>
- [43] M. Sajid, I. Ihsanullah, Chapter 17 - Toxicity of nanoscale metal-organic frameworks in biological systems, in: M. Mozafari, *Metal-organic frameworks for biomedical applications*, Elsevier, 2020, pp. 283-295. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816984-1.00019-6>
- [44] H. Reinsch, "Green" synthesis of metal-organic frameworks, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, 2016, 4290-4299. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600286>
- [45] M. Sajid, Toxicity of nanoscale metal organic frameworks: A perspective, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23 (2016) 14805-14807. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7053-y>
- [46] M. Ghani, M.F.F. Picó, S. Salehinia, C.P. Cabello, F. Maya, G. Berlier, M. Saraji, V. Cerdà, G.T. Palomino, Metal-organic framework mixed-matrix disks: Versatile supports for automated solid-phase extraction prior to chromatographic separation, *J. Chromatogr. A* 1488 (2017) 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.01.069>
- [47] M. Shokrollahi, S. Seidi, L. Fotouhi, *In situ* electrosynthesis of a copper-based metal-organic framework as nanosorbent for headspace solid-phase microextraction of methamphetamine in urine with GC-FID analysis, *Microchim. Acta* 187 (2020) 548. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04535-w>
- [48] D. Crawford, J. Casaban, R. Haydon, N. Giri, T. McNally, S. L. James, Synthesis by extrusion: continuous, large-scale preparation of MOFs using little or no solvent, *Chem. Sci.*, 2015, 6, 1645-1649. <https://doi.org/10.1039/C4SC03217A>
- [49] P. I. Napolitano-Tabares, A. Gutiérrez-Serpa, A.I. Jiménez-Abizanda, F. Jiménez-Moreno, J. Pasán, V. Pino, Hybrid materials formed with green metal-organic frameworks and polystyrene as sorbents in dispersive micro-solid-phase extraction for determining personal care products in micellar cosmetics, *Molecules* 27 (2022) 813. <https://doi.org/10.3390/molecules27030813>
- [50] R. Ettlinger, U. Lächelt, R. Gref, P. Horcajada, T. Lammers, C. Serre, P. Couvreur, R.E. Morris, S. Wuttke, Toxicity of metal-organic framework nanoparticles: from essential analyses to potential applications, *Chem. Soc. Rev.* 51 (2022) 464-484. <https://doi.org/10.1039/D1CS00918D>