

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA



**ARQUITECTURAS METAL-ORGÁNICAS
PROCESABLES: APLICACIONES
MEDIOAMBIENTALES, CATALÍTICAS Y
BIOLÓGICAS**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA

Pedro José Delgado López

Granada, 2025

Directores de la Tesis Doctoral:
Prof. Jorge Andrés Rodríguez Navarro
Dr. Natalia Muñoz Padial

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Pedro José Delgado López
ISBN: 978-84-1195-809-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/104885>

A todos los que confiaron en mí.

Nunca dejéis de soñar.

AGRADECIMIENTOS

He tenido la gran fortuna de haber estado 9 años en Granada, la ciudad más bonita del mundo, de donde me llevo grandes recuerdos y una gran familia para toda la vida.

En primer lugar, querría agradecerle al Catedrático Jorge Andrés Rodríguez Navarro por toda la confianza que ha puesto en mí desde que me impartió aquella asignatura de Química Inorgánica II durante el Grado en Química. Dirigiste mi trabajo de Fin de Grado, mi trabajo de Fin de Máster, me ayudaste a solicitar 2 becas para la iniciación en la investigación y finalmente me ofreciste la oportunidad de tener esta beca FPI para poder hacer mi Tesis Doctoral. Gracias por el apoyo y por las oportunidades (al final aquí me tienes, terminando la Tesis).

A su vez quisiera agradecer a mi directora Natalia Muñoz Padial por llegar y animarte a ser mi directora. Gracias por iluminar el camino, aclarar mis ideas y centrar el trabajo en lo que era realmente importante. Has sido una guía. Siempre te estaré agradecido por abrirme las puertas de tu casa y tu grupo en Valencia. Fueron meses muy especiales.

También me gustaría agradecer a los que empezaron siendo mis compañeros de laboratorio y han terminado siendo una familia para mí. A Rodri, por toda la atención y ayuda que me brindaste en mis inicios y mostrarme que se puede hacer una tesis a partir de las 11h de la mañana. A mis dos cómplices del Lab, Lydia y Antonio, empezamos prácticamente a la vez, y al final voy a ser el último en defender. Gracias por el apoyo, los planes, las risas y todos los momentos. No podía haber tenido mejores compis. A Rebecca por llegar al departamento y unirse inmediatamente al Equipo Positivo, espero que siempre sigas así y transmitas tu alegría al resto. A Don Kiko, gracias por la ayuda constante y consejos durante este tiempo. A Javi, el motrileño más granaíno que conozco, gracias por todo el cariño que me has mostrado durante estos años, y recuerda... ¡nunca dejes de soñar! A mis sucesores, Cristina, Pedro, Emilio y Carmen, sois una maravilla y el grupo queda en muy buenas manos, conseguiréis lo que os propongáis seguro.

Al resto de compis del departamento que en algún momento han pasado por la salita y cuya compañía ha sido muy agradable: Belén, miembro de la New-Old Generation, Laura, Manu, Marta (y Jorge también), Pablo y Pilar, Juanra, Jose Manuel, Gloria B, Chiqui, Ana, Gloria P, Victor G, Victor K, Maria del Mar, Esther, Pablo, Yating, Alex, etc. De todos vosotros me guardo grandes momentos que hemos compartido y los recordaré siempre con alegría.

Asimismo, me gustaría agradecer a los profesores del Departamento de Química Inorgánica por la ayuda y amabilidad, Elisa, Migue, Carmen, Puri, Jose María, Miguel, Juanma, Nati, Enrique, etc. Sin olvidarme de Mari Carmen Ferrer y Antonio de la Torre, dos de los pilares más importantes que ha tenido el departamento.

A los estudiantes y visitantes extranjeros por los momentos compartidos, Marco, Andrea, Farzaneh, Abbas, Elham, Irina, Martzena y Alessandra.

A mis amigos de toda la vida “Los Crema”, por acompañarme todos estos años y ser un pilar en mi vida. Sois unos hermanos para mí, Guty, Angel, Morens, Dury, Mosqui, Diego, Miguel, Cobos, Imenez, Adri, Tomi, Javi... Se os quiere.

Acordarme también de esos amigos que me han acompañado los primeros años en Granada durante el Grado en Química y el doble Máster MAES-KHEMIA.. En primer lugar, a “mis protervos”, Malagón, Rubio, Juaninho y Victor, el grado nos unió y el viaje de fin de carrera nos hizo el equipo definitivo. Por todos los éxitos que nos quedan por celebrar juntos. También acordarme de Rafa, Esteban, Lola, César, Fede y Marquinhos, vais a poder contar conmigo siempre para todo. ¡Mención especial en este camino para Aritz! Viniste para 1 año y medio y al final han sido 6... menos mal que te avise desde un primer momento que ibas a quedarte para largo eh... gracias por todos estos años en los másters, durante la tesis y en la convivencia. Se que tengo un hermano en el País Vasco para siempre.

A mi familia valenciana (los shavales), Natalia y Carlos me abrieron las puertas y me acogisteis como a uno más. Clara, Sonia, Víctor, Guille, Violeta, Ana, Carmen, Lamas, Garin, Altea y demás. Además, el gran Eloy que me hizo un huequito en su casa y facilitó la convivencia durante 6 meses. Iba a estar solo 3 meses, pero me lo

pusisteis tan fácil que acabaron siendo 6 y no me hubiera importado si hubiesen sido más. Recordaré todos los momentos, los Group Meetings (o más bien breakfast meeting) y todas las rutas gastronómicas que hicimos. Se os echa de menos.

A mis compis del IES Torre Almenara por recibirme este último año con los brazos abiertos y animarme siempre a terminar esta tesis doctoral. Habéis sido maravillosos: Ale, Eu, Silvia, Vary, Estefi, Pablo, Nuria, Cris, Rocío, Lola. Félix...

A mi familia, especialmente a mis padres y hermana Pedro, Maria José y Lydia por todos los sacrificios que habéis realizado todos estos años atrás, dejándolo todo de lado para que mi hermana y yo podamos cumplir nuestros sueños. Los valores de los que me enorgullezco hoy en día los aprendí de vosotros. A mis tíos y primos y sobre todo a mis abuelos, los que aún siguen aquí conmigo como los que ya no estáis. Gracias por todo lo que habéis creado y el amor que nos dais a todos.

A mi Albita porque iniciaste una aventura conmigo en 2014 y 10 años después aquí sigues a mi lado. Sin ti estoy seguro de que no habría logrado todo lo que tengo hoy día. Me has acompañado en cada paso que he dado y tu apoyo ha sido fundamental. Gracias por quererme y sobre todo por quererme bien. Por todo lo que nos queda por vivir.

Por último, quisiera expresar mi agradecimiento a las instituciones correspondientes por su financiación a través de los respectivos proyectos, becas y ayudas, sin los cuales este trabajo de investigación no habría sido posible. Gracias al Vicerrectorado de Investigación y Transferencia de la Universidad de Granada por la concesión del Proyecto Investigación Precompetitivos para Jóvenes Investigadores del Plan Propio 2021 (PPJIB2021-16).

Gracias al Ministerio de Ciencia e Innovación, al Fondo Social Europeo “El FSE invierte en tu futuro” y a la Agencia Estatal de Investigación por la concesión de la Ayuda para Contratos Predoctorales para la Formación de Doctores (PRE2018-084220) asociado al proyecto CTQ2017-84692-R.

Tabla de contenido

ACRÓNIMOS	1
RESUMEN.....	5
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	9
1. <i>Materiales porosos.....</i>	<i>11</i>
2. <i>Materiales metalorgánicos.....</i>	<i>19</i>
2.1 Redes metalorgánicas porosas	19
2.2 Síntesis de las redes metalorgánicas porosas.....	23
2.3 Poliedros metalorgánicos.....	25
2.4 Modificaciones post-sintéticas de las redes y poliedros metal-orgánicos...	29
2.5 Composites o materiales híbridos.....	34
3 <i>Agentes químicos tóxicos. Compuestos organofosforados.....</i>	<i>37</i>
3.1 Clasificación y toxicidad de compuestos organofosforados.	40
3.2 Captura y degradación de compuestos organofosforados.....	48
3.3 Tratamiento del envenenamiento por compuestos organofosforados.....	50
3.4 Uso de materiales para el transporte y liberación controlada de fármacos.	55
4 <i>Referencias bibliográficas.....</i>	<i>58</i>
OBJETIVOS.....	65
CAPÍTULO II: HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES	
METALORGÁNICAS POROSAS (MOF_s).....	69
1. <i>Introducción.....</i>	<i>71</i>
2. <i>Funcionalización de materiales de carbón activado previa a la incorporación de</i> <i>redes metalorgánicas porosas</i>	<i>75</i>
3. <i>Estudio catalítico de la degradación de compuestos organofosforados</i>	<i>79</i>
3.1. Efecto de la oxidación previa y funcionalización superficial en el crecimiento del MOF.....	79

3.2.	Síntesis de los materiales CA@MOF y caracterización de los materiales .	86
4.	<i>Estudio catalítico de la degradación de compuestos organofosforados</i>	99
5.	<i>Conclusiones</i>	113
6.	<i>Detalles experimentales.</i>	114
6.1.	Síntesis de los materiales.....	114
6.2.	Resultados experimentales	119
7.	<i>Referencias bibliográficas</i>	129
CAPÍTULO III: POLIEDROS METAL-ORGÁNICOS DE ZIRCONIO		133
1.	<i>Poliedros metalorgánicos de zirconio(IV)</i>	135
2.	<i>Síntesis y caracterización de poliedros metal-orgánicos de zirconio</i>	137
3.	<i>Poliedros metal-orgánicos de zirconio como vehículos para el transporte y la liberación de fármacos</i>	152
3.1.	Estudio de la incorporación de pralidoxima	152
3.2.	Estudio liberación controlada de pralidoxima	156
3.3.	Estudio de la adsorción de DIFP en los MOPs	157
3.4.	Estudio de la inhibición y reactivación de acetilcolinesterasa	162
3.5.	Incorporación del 2-PAM@Zr-MOP-1 en liposomas	166
3.6.	Estudios de neurotoxicidad.....	168
4.	<i>Conclusiones</i>	170
5.	<i>Detalles experimentales</i>	171
5.1.	Síntesis de los materiales.....	171
5.2.	Resultados experimentales.	174
6.	<i>Referencias bibliográficas</i>	185
CONCLUSIONES		187
ANEXO I: DETALLES EXPERIMENTALES, Técnicas y MÉTODOS de caracterización		191
1.	<i>Materiales y métodos</i>	193
1.1.	Materiales y reactivos.....	193

1.2. Métodos físicos y químicos de caracterización	193
--	-----

ANEXO 2: LISTA DE PUBLICACIONES	199
--	------------

ACRÓNIMOS

¹H RMN: Resonancia magnética nuclear de protón

2-PAM: Pralidoxima o Cloruro de metilo de aldoxima 2-piridina

³¹P RMN: Resonancia magnética nuclear de ³¹P

AC: Carbón activo

ACF: Fibras de carbón activado

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasa

AE: Análisis elemental

BBB: Barrera hematoencefálica (del inglés *Blood–Brain Barrier*)

Bdc: 1,4-benzenodicarboxilato

Bdc-NH₂: 2-amino-1,4-benzenodicarboxilato

BET: Brunauer-Emmett-Teller

Bpdc: 4,4'-bifenil-dicarboxilato

BuChE: Butirilcolinesterasa

CAQ: Convención sobre armas químicas

CSD: Base de datos estructural de Cambridge

CWAs: Agentes de guerra química (del inglés *Chemical Warfare Agents*)

DDS: Sistema de liberación de fármacos (del inglés *Drug Delivery System*)

DEF: *N,N*-Dietilformamida

DIFP: Diisopropilfluorofosfato

DIP: Diisopropilfosfato

DLS: Dispersión dinámica de luz (del inglés *Dynamic Light Scattering*)

DMA: *N,N*-Dimetilacetamida

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

ACRÓNIMOS

ESI-MS: Espectrometría de masas con ionización por electrospray (del inglés *Electrospray Ionization- Mass Spectrometry*)

FID: Detector de ionización de llama (del inglés *Flame Ionization Detector*)

FTIR: Espectroscopía infrarroja mediante transformada de Fourier (del inglés *Fourier-transform infrared spectroscopy*)

IRMOF: Red metalorgánica isorecticular (del inglés *Isorecticular Metal-Organic Framework*)

LBL: Capa a capa (del inglés *Layer by Layer*)

MCM: Composición de la materia de móvil (del inglés *Mobil Composition of Matter*)

MIL: Instituto de materiales de Lavoisier (del inglés *Materials Institute Lavoisier*)

MINA: Monoisonitrosoacetona

MOC: Cajas metalorgánicas (del inglés *Metal-Organic Cages*)

MOFs: Redes metalorgánicas (del inglés *Metal-Organic Framework*)

MOPs: Poliedros metalorgánicos (del inglés *Metal-Organic Polyhedra*)

OPCW: Organización por la Prohibición de las Armas Químicas (del inglés *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons*)

OPs: compuestos organofosforados (del inglés *organophosphate compounds*)

PANI: Polianilina

PCPs: Polímeros de coordinación porosos

PSD: Desprotección postsintética (del inglés *post-synthetic deprotection*)

PSM: Modificación postsintética (del inglés *post-synthetic modification*)

PXRD: Difracción de rayos X en polvo (del inglés *Powder X-Ray Diffraction*)

SBA: Santa Barbara Amorphous

SBU: Bloque de construcción secundaria (del inglés *Secondary Building Unit*)

SCXRD: Difracción de rayos X de monocristal (del inglés *Single Crystal X-Ray Diffraction*)

SEM: Microscopía electrónica de barrido (del inglés *Scanning Electron Microscope*)

EDX: Espectroscopía de dispersión de energía de rayos X (del inglés *Energy-dispersive X-Ray spectroscopy*)

SNC: Sistema nervioso central

TEM: Microscopía electrónica de transmisión (del inglés *Transmission Electron Microscopy*)

TGA: Análisis termogravimétrico (del inglés *Thermogravimetric Analysis*)

THF: Tetrahidrofurano

UiO: Universidad de Oslo (del noruego *Universitetet i Oslo*)

UV-Vis: Espectroscopía ultravioleta-visible (del inglés *Ultraviolet-visible spectroscopy*)

VT-PXRD: Difracción de rayos X en polvo con variación de temperatura (del inglés *Variable Temperature Powder X-Ray Diffraction*)

Zr-MOF: MOFs basados en circonio

RESUMEN

Con el avance de la sociedad en la historia se han desarrollado distintos conflictos bélicos motivados por distintas cuestiones políticas. Con el avance de la tecnología y la ciencia, algunos países empezaron a utilizar una serie de compuestos químicos con la intención de decantar las guerras o conflictos a su favor. Estos compuestos químicos empleados se conocen como compuestos organofosforados (OPs, del inglés *Organophosphorus compounds*). Con el tiempo se han ido modificando estos compuestos organofosforados provocando que tengan una alta toxicidad como agentes de guerra química (CWAs, del inglés *Chemical Warfare Agents*), lo que representan una seria amenaza para la sociedad.

Como se explica en el **Capítulo I**, en la Introducción, la gran toxicidad de estos compuestos organofosforados radica en dos factores principales, uno de ellos es que, gracias a su carácter lipofílico, son capaces de atravesar con gran facilidad varios tejidos del cuerpo humano (incluida la barrera hematoencefálica) y el otro factor es que estos compuestos inhiben a la enzima acetilcolinesterasa (AChE), bloqueando su sitio activo. Esta inhibición provoca un descontrol en la regulación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) durante la transmisión nerviosa. Al estar inhibida la enzima, se produce una acumulación de ACh que deriva en una saturación de los receptores neuronales, lo que provoca un sobre estímulo de músculos del corazón y diafragma que puede desencadenar en la muerte del individuo.

Ante estas situaciones se ha visto necesario el desarrollo de materiales que sean capaces de llevar a cabo la detoxificación de estos compuestos. Entre las aproximaciones que se pueden abordar se destacan:

- Desarrollo de materiales que adsorban estos tóxicos (no los eliminan o degradan).
- Desarrollo de materiales que degraden a los tóxicos y los transformen en sustancias inocuas.
- Desarrollo de materiales que reconstituyan las biomoléculas dañadas por los tóxicos.

RESUMEN

De esta manera, las tres medidas que se aplican en estos estudios están ligadas a distintas etapas de un proceso de intoxicación. Las dos primeras etapas se centran en un carácter preventivo, evitando la exposición del tóxico ya sea adsorbiéndolo o degradándolo. La tercera aproximación se enfoca más como solución a un proceso de intoxicación.

Dentro de los materiales que se han estudiado y utilizado para adsorber estos tóxicos destacan los carbones activos. El problema que esto ofrece es que la fisisorción puede provocar que el propio carbón activo se convierta en un emisor secundario. Esta situación derivó en el interés de encontrar materiales que sean capaces de degradar estos tóxicos. Inicialmente se han utilizado para este fin las redes metalorgánicas porosas (*Metal-Organic Frameworks*, MOFs), que son materiales porosos cristalinos tridimensionales constituidos de nodos metálicos y ligandos orgánicos. Posteriormente se han empezado a utilizar también los análogos moleculares de estas redes, conocidos como poliedros metal-orgánicos (*Metal-Organic Polyhedra*). De entre todos estos tipos de materiales resultan importantes los formados a partir de nodos metálicos de zirconio. La gran estabilidad térmica y química de esta familia de compuestos se debe a la gran unión que existe en los enlaces entre los iones metálicos Zr(IV) y los grupos carboxilatos. Estos son compuestos interesantes gracias a su alta porosidad para capturar estos tóxicos, además de que presentan la ventaja de poder almacenar, transportar y liberar fármacos para el tratamiento de estas intoxicaciones.

Partiendo de este contexto, esta Tesis Doctoral plantea dos vías principales para remediar el problema de la intoxicación por compuestos OPs, por un lado, la funcionalización de tejidos de diferente naturaleza (carbón activo, polipropileno, etc.) con MOFs de Zr con el fin de alcanzar sinergias entre las propiedades adsorbentes de los tejidos y las propiedades catalíticas de los MOFs. Por otro lado, se plantea el uso de diferentes MOPs como sistemas duales para la captura y/o degradación de compuestos tóxicos organofosforados, así como utilizar estos materiales como vehículos de transporte de fármacos que se puedan utilizar en el tratamiento de intoxicaciones por OPs.

Con esta finalidad, en el **Capítulo II** se ha llevado a cabo la preparación de materiales híbridos formados por redes metalorgánicas porosas y materiales adsorbentes de carbón activado (MOF@AC). La formación de estos híbridos se ha llevado a cabo utilizando una estrategia de síntesis capa a capa (*layer-by-layer*, LBL) sobre el material de carbón activado. Estos híbridos MOF@AC son útiles para la prevención de las emisiones secundarias de los agentes de guerra química.

Con objeto de estudiar el impacto del tamaño de poro del carbón activo en el crecimiento de la capa de MOF se han preparado composites con esferas de carbón activo con distintos tamaños de poro de microporosas a mesoporosas. A su vez y con objeto de facilitar el crecimiento de las capas de MOF la superficie del carbón activado se han tratado con diferentes oxidantes (peróxido de hidrógeno, ácido nítrico y/o persulfato de amonio) con objeto de crear funcionalidades coordinantes (p. ej. carboxilos, hidroxilos). En este estudio se ha estudiado el crecimiento de los MOFs de zirconio representativos UiO-66 ($\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{benceno-1,4-dicarboxilato-2-H})_6$) y UiO-66-NH₂ ($\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{benceno-1,4-dicarboxilato-2-NH}_2)_6$).

En este capítulo se han evaluado diferentes aspectos como la importancia del tamaño de poro en los materiales de carbón activo para favorecer el crecimiento de los MOFs. Asimismo, se han evaluado las mejores condiciones de oxidación de los materiales, utilizando distintos tipos de oxidantes, así como el impacto de la naturaleza del MOF en la capacidad para detoxificar el simulante del agente nervioso DIFP (Diisopropilfluorofosfato).

Por otra parte, el **Capítulo III** se ha centrado en la posibilidad de utilizar poliedros metal-orgánicos de Zr(IV) como agentes duales para la detoxificación de compuestos organofosforados y para el transporte y liberación de fármacos que sean capaces de reactivar la encima AChE, previamente inhibida por los tóxicos. En este sentido se han desarrollado una serie de MOPs tetraédricos de Zr(IV). Estas distintas cajas moleculares de Zr se han sintetizado y caracterizado, demostrando ser cajas moleculares catiónicas $[(n\text{-butilCpZr})_3(\text{OH})_3\text{O}]_4\text{L}_6\text{Cl}_6$ (**Zr-MOP-1**; H₂L = ácido tereftálico, *n*-butilCp = *n*-butilciclopentadienilo; **Zr-MOP-1-NH₂**; HL-NH₂ = ácido aminotereftálico y **Zr-MOP-10**; H₂L = ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico).

RESUMEN

Una vez sintetizados y caracterizados los MOPs se han evaluado la estabilidad y capacidad para capturar el simulador de agente nervioso DIFP. Además, se ha estudiado la capacidad de estos sistemas para almacenar y liberar de forma controlada el fármaco reactivador de la AChE pralidoxima (2-PAM o 2-[(hidroxiimino)metil]-1-metilpiridin-1-ium). Finalmente se ha estudiado la capacidad que tiene este fármaco cuando es liberado el MOP para reactivar la encima AChE, previamente inhibida por el DIFP.

Como resumen, la presente Tesis Doctoral muestra por un lado la capacidad para el diseño racional de composites o sistemas híbridos formados por materiales adsorbentes y redes metal-orgánicas (MOF@AC) obteniendo así una sinergia entre ambas partes y mejorando por tanto las propiedades para la detoxificación de los agentes de guerra químicos. Por otro lado, se muestra el diseño y síntesis de distintos MOPs de zirconio (Zr-MOPs), su caracterización y su aplicación como sistemas duales, capaces de albergar en su interior fármacos, para transportarlos y liberarlos con el fin de poner solución a problemas por intoxicación con compuestos organofosforados.

CAPÍTULO I:

INTRODUCCIÓN

1. Materiales porosos

Los materiales porosos son sólidos que presentan sistemas de poros y canales de tamaño nanométrico en su interior. Estas cavidades pueden acomodar moléculas de diferente tamaño, desde minúsculas moléculas de hidrógeno a grandes macromoléculas como enzimas o hasta nanopartículas metálicas, abarcando así un amplio rango de tamaño que va desde unos pocos angstroms hasta decenas de nanómetros. Estos materiales pueden separar moléculas en función de su tamaño, por lo que también se conocen como tamices moleculares. Debido a sus singularidades, los materiales porosos son conocidos y empleados desde la antigüedad, y en la actualidad son indispensables en la industria (ej. crackeo catalítico de hidrocarburos, purificación de aguas). Algunos ejemplos de materiales porosos clásicos incluyen las zeolitas, sílices y alúminas mesoporosas, o el carbón activo, presentando cada uno diferentes características estructurales y químicas.

Los materiales porosos comparten la característica de poseer una alta área superficial, aunque pueden diferir en muchas otras como el carácter hidrofóbico/hidrofílico o ácido/básico de las paredes de poro, robustez, estabilidad térmica y química, o densidad. La investigación en materiales porosos avanzados no ha parado de aumentar en las últimas décadas, ya que se presentan como una solución a muchos problemas industriales y medioambientales.

Estos materiales se pueden clasificar en materiales porosos cristalinos o amorfos y algunos ejemplos de materiales son los carbones activos, las zeolitas, sílices mesoporosas, redes metalorgánicas porosas y poliedros metalorgánicos. Estos materiales porosos tienen estructuras con cavidades de distintas formas y tamaños. Es este aspecto fundamental el que les proporciona unas excelentes propiedades para la adsorción y catálisis de diferentes compuestos. Estos tamaños de poro hacen que cada material pueda tener aplicaciones relacionadas con las características de dicha estructura porosa.

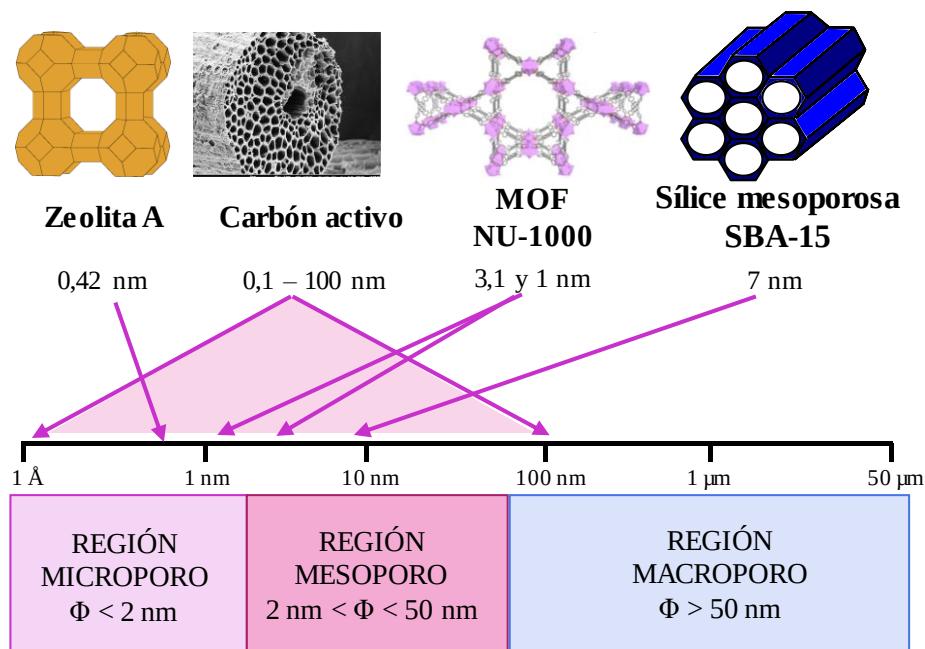


Figura 1.1. Ejemplos de materiales porosos y sus tamaños de poro aproximado.

A) Carbones Activos

Los carbones activos o carbones activados son una familia de materiales que principalmente están formados por carbono, aunque también existe la presencia de algunos heteroátomos que se encuentran enlazados químicamente, como hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, y algunos componentes inorgánicos variados según la materia de la que proceden.

La estructura del carbón activo es similar a la del grafito, pero con la diferencia de que carece de orden cristalográfico. Esto significa que los planos se encuentran desplazados unos respecto a otros solapando entre sí, provocando que este material tenga una estructura desordenada. Debido a esto, a los carbones activos también se les conoce como “carbones no grafiticos”, ya que no pueden transformarse en grafito mediante un tratamiento térmico como resultado del entrecruzamiento de sus capas.¹

Los antecedentes del carbón activo son difíciles de determinar, pero en la Antigua Grecia, se utilizaba con fines medicinales. La primera aplicación industrial

del carbón activado fue en 1794, cuando se empleó para la decoloración y refinado en la industria azucarera. En las últimas décadas, han aumentado las investigaciones en materiales de carbono, como el carbón activo, grafito, grafeno, nanotubos de carbono, fullerenos, fibras de carbono y negro de carbón.²

Los carbones activos presentan dominios microcristalinos con un cierto grado de orden a pesar de ser materiales desordenados macroscópicamente. Estos materiales de carbón son activados a temperaturas altas y baja presión, lo que hace que se eliminen ciertos carbonos situados entre las formaciones cristalográficas no ordenadas, provocando la aparición de una gran cantidad de pequeñas cavidades en la estructura, a las cuales se las conoce con el nombre de poros. Esta característica hace que los carbones activos posean una gran superficie interna y una gran capacidad de adsorción.

Por todo esto, son materiales extremadamente porosos que contienen canales y poros de distintos tamaños y formas. Sus tamaños abarcan desde regiones del microporo hasta el macroporo (0,1 – 100 nm).³ En general, los carbones activos poseen una elevada superficie específica, un alto volumen de poro y una baja densidad.

Gracias a todas estas características, donde destacan su gran área superficial, estructura porosa versátil, alta capacidad de adsorción y composición química superficial variable, el carbón activo es idóneo para aplicaciones de adsorción. En procesos de adsorción sólido-gas, el carbón activo suele presentar una microporosidad bien desarrollada, otorgándole así una alta capacidad de adsorción y capacidad de selección para gases y vapores orgánicos.

Los carbones activados son moldeables con relativa facilidad, lo cual le aporta a este tipo de materiales una gran ventaja para poder adaptarse ante cualquier aplicación de interés. Por ello, el carbón activado se puede encontrar en muchos formatos diferentes tales como polvo, granular, extruido, en forma de telas o esferas, monolitos, etc.

INTRODUCCIÓN

La elevada capacidad de adsorción del carbón activado, sumado a su bajo coste y fácil procesado, hacen que estos materiales tengan aplicaciones en multitud de procesos industriales y en campos tan dispares como el tratamiento de aguas, medicina, cosméticos, y eliminación de olores, entre otros (*Figura 1.2*).⁴



Figura 1.2. Algunos de los principales formatos y aplicaciones de los carbones activados.

Entre todas estas aplicaciones, los carbones activos también se han utilizado para la eliminación de pesticidas organofosforados (OPs) de aguas residuales.⁵

Gracias a su fácil procesabilidad, el carbón activo se ha utilizado desde la Primera Guerra Mundial en máscaras protectoras como sistemas de filtración, adsorbiendo también diferentes agentes de guerra químicos.^{6,7} Por ejemplo, se ha preparado un material híbrido mediante el crecimiento de un polímero, en este caso, polianilina (PANI) en la superficie de fibras o tejidos de carbón activado (ACF, del inglés *Activated Carbon Fibers*).⁸ En particular, el material sintetizado (PANI-ACF) ha mostrado ser eficaz en la adsorción del agente nervioso sarín, lo que lo convierte

en una opción adecuada para su uso en equipos de protección contra agentes nerviosos (*Figura 1.3*).

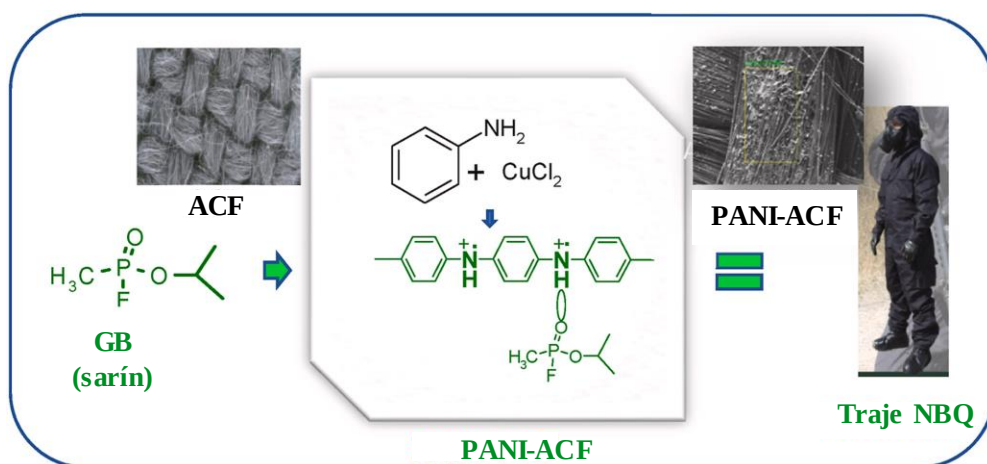


Figura 1.3. Preparación del material híbrido PANI-ACF para la adsorción del agente nervioso sarín (GB). Adaptado de referencia 8.

B) Zeolitas

El término zeolita proviene del griego “zéo” y “líthios”, que significa “piedra que hierve” o “piedra efervescente”. En 1756, se produjo el descubrimiento de la estilbita, la cual se considera como la primera zeolita registrada. Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos de metales de los grupos 1 y 2 de la tabla periódica. Estos materiales presentan una estructura extendida tridimensional con tetraedros TO_4 ($\text{T} = \text{Si}$ o Al) que conectan entre sí mediante átomos de oxígeno. Así es posible la creación de diferentes topologías con cavidades en el interior de las estructuras formando canales y jaulas.

Estas cavidades suelen estar ocupadas por moléculas de H_2O y, además, son lo suficientemente grandes como para permitir el paso de otras especies diferentes. Cada enlace Si-O y Al-O está conectado a dos cationes y se comparte con dos bloques tetraédricos de SiO_2 y AlO_2 . Para poder equilibrar esa carga negativa de la estructura, el bloque tetraédrico ($(\text{AlO}_4)^{5-}$ y $(\text{SiO}_4)^{4-}$) se une a metales como $\text{M} = \text{K}^+$, Na^+ o Ca^{2+} y a metales como $\text{N} = \text{Li}^+$, Mg^{2+} , Sr^{2+} o Ba^{2+} , mediante enlaces más débiles, dando

INTRODUCCIÓN

lugar a la fórmula química $[M_a N_d(Al_{(a+2d)} Si_{n-(a+2d)} O_{2n}) \cdot mH_2O]$.⁹ En la mayoría de las estructuras de las zeolitas, las unidades estructurales (los tetraedros) se ensamblan en unidades de construcción secundarias formando poliedros simples, como cubos, prismas hexagonales u octaedros, estableciendo una estructura final formada por el conjunto de unidades de construcción secundarias (**Figura 1.4**). Además de estas dos unidades de construcción primaria y secundaria, las zeolitas también poseen unidades de construcción compuestas que dan lugar a las cavidades, canales y prismas constituyendo el “tamiz molecular”, es decir, la estructura porosa de la zeolita. El tamaño de poro viene determinado por el tamaño de los distintos anillos que conforman las zeolitas, siendo inferior a 2 nm.¹⁰

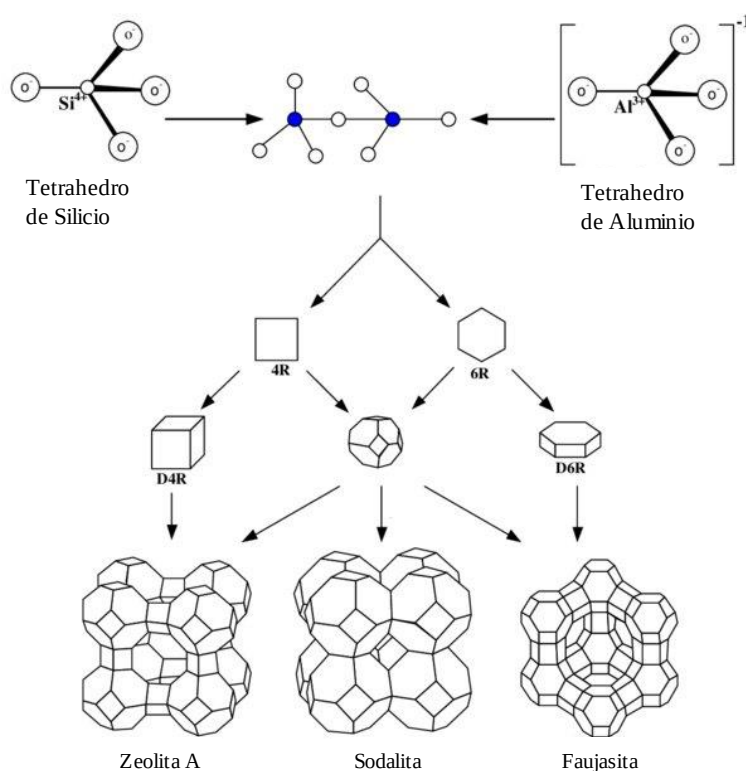


Figura 1.4. Esquema de formación de las estructuras de la zeolita A, sodalita y faujasita. Adaptado de referencia 9.

En los últimos años, se han informado más de 300 tipos de zeolitas que se pueden clasificar en naturales y sintéticas.¹¹ Las zeolitas sintéticas han demostrado un mayor potencial que las zeolitas naturales en la adsorción de diversos contaminantes del aire y del agua,^{12,13} así como en la separación de mezclas.¹⁴

A pesar del diámetro de poro de las zeolitas (1-10 Å), que dificulta la difusión de agentes CWAs más grandes, algunas zeolitas han demostrado una buena eficiencia en la adsorción de varios contaminantes tóxicos,¹⁵⁻¹⁷ como la zeolita 13X que adsorbió el gas mostaza con una alta capacidad (1,4 mmol/g).

C) Sílices mesoporosas

Las sílices mesoporosas, también conocidas como SMPs, son materiales formados por una estructura ordenada que presenta poros y canales de tamaño definido (2-50 nm). Estos canales y poros se encuentran separados por paredes de sílice amorfa (SiO₂). Además, estos materiales presentan una gran superficie específica que varía entre 50 y 1500 m² g⁻¹ y un volumen de poro aproximado de 1 cm³ g⁻¹. Gracias a estas características, han encontrado aplicación en campos como catálisis, sensores o separación.¹⁸

Estos materiales fueron descubiertos en la década de 1990 por los científicos de Mobil Oil Company. Concretamente descubrieron lo que se conoce como la familia M41S.¹⁹ El motivo principal de por qué estos materiales fueron investigados y sintetizados fue el de superar las limitaciones del pequeño tamaño de poro que presentan las zeolitas, el cual es un tamaño inferior a 15 Å, en algunas de sus aplicaciones. Entre los representantes más característicos de esta clase, se encuentran los denominados MCM-41, MCM-48 y MCM-50, los cuales provienen del inglés *Mobil Composition of Matter* (**Figura 1.5**).

Estas sílices mesoporosas presentan un diámetro de poro que varía entre 2 y 10 nm, y una de sus características principales es que pueden ser modulables mediante la adición de agentes directores de estructura. Estos agentes generalmente son tensioactivos que favorecen diferentes estructuras coloidales y conducen a la

INTRODUCCIÓN

nucleación de sílice amorfa alrededor del agente director creando diferentes estructuras porosas. Dependiendo de la agregación del agente director la sílice mesoporosa MCM-41 presenta una estructura hexagonal (grupo espacial $p6mm$), mientras que la MCM-48 tiene una estructura cúbica (grupo espacial $la3d$) y la MCM-51 una estructura laminar (grupo espacial $p2$) (**Figura 1.5**).²⁰

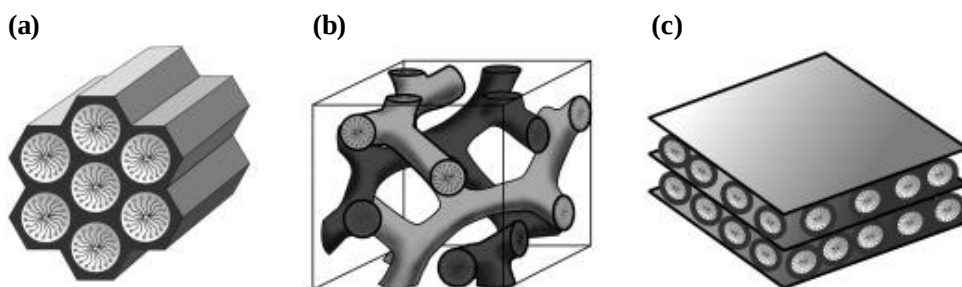


Figura 1.5. Estructuras de las sílices mesoporosas de la familia M41S: (a) MCM-41, (b) MCM-48 y (c) MCM-50. Adaptado de referencia 19.

En 1998, Zhao y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de una nueva estructura hexagonal de sílice mesoporosa. Esta nueva estructura se denomina SBA-15 (del inglés, *Santa Barbara Amorphous*) y su principal característica es que presenta un tamaño de poro más grande que las anteriores entre 4,6 y 30 nm.²¹ Además de lograr un tamaño de poro mayor, también tiene otras características muy interesantes como son una gran resistencia térmica, mecánica y química, lo que hace que estos materiales sean más adecuados para su uso como catalizadores.

También se ha descrito su aplicación como Sistemas de liberación controlada de fármacos (proviene del inglés, *Drug Delivery Systems*, DDS). Aunque se ha usado con estos fines, se han encontrado una serie de inconvenientes como pueden ser su baja capacidad de carga, derivada de su baja capacidad de adsorción, y la rápida liberación que hacen del fármaco que albergan como consecuencia de su débil interacción con la superficie de la matriz porosa.²² Estas características hacen que su uso para estos fines esté muy limitado.

D) Otros materiales porosos

En este grupo se encuentran los óxidos metálicos como puede ser la alúmina y la zirconia, los cuales han sido ampliamente estudiados. La alúmina también conocida como óxido de aluminio (Al_2O_3) presenta unas excelentes propiedades químicas, térmicas y mecánicas. Por otro lado, la zirconia o dióxido de zirconio (ZrO_2) es muy versátil y destaca su gran estabilidad química y mecánica. Además, en las últimas décadas se ha mostrado especial interés en el desarrollo de materiales porosos avanzados los cuales presentan muy buenas propiedades como adsorbentes. Entre estos materiales pueden destacar los materiales derivados del grafeno, como son los fullerenos, nanotubos de carbono, óxidos de grafeno, etc. Por último, también se encuentran cristales moleculares y polímeros orgánicos porosos.

2. Materiales metalorgánicos

2.1 Redes metalorgánicas porosas

Las redes metalorgánicas porosas (del inglés, *Metal-Organic Framework*) o también conocidos como polímeros de coordinación porosos (PCPs) son materiales cristalinos porosos que se forman a partir de la unión de clústeres o iones metálicos, que conforman lo que se conoce como Bloques de Construcción Secundarios (del inglés, *Secondary Building Units*) y ligandos orgánicos que actúan como espaciadores entre los clústeres metálicos (**Figura 1.6**). El conjunto de ambos acaba formando una estructura tridimensional ordenada, cristalina y con poros y canales de tamaño definido en su interior.

INTRODUCCIÓN

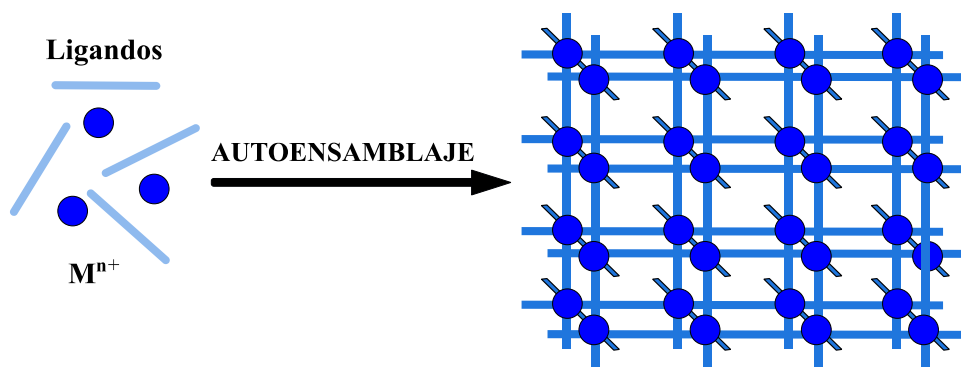


Figura 1.6. Síntesis de un MOF a partir de sus dos componentes básicos.

Estas redes metalorgánicas presentan una gran riqueza tanto química como estructural que los distingue de los materiales porosos convencionales. Esta importante característica se debe a la gran variedad de iones metálicos y ligandos orgánicos que se utilizan en las síntesis.²³

Algunas de las características que hacen destacar a estos materiales son:

- Su elevada porosidad, en el que en ocasiones se ha llegado hasta alcanzar un 90% de volumen libre en la red.
- Áreas superficiales internas que han llegado a alcanzar valores de 10000 m²/g, lo que hace que superen los valores de otros materiales porosos más tradicionales como son las zeolitas o los propios carbones activos.²³
- Algunos de estos materiales presentan una relativa flexibilidad.
- La mayoría de los MOFs presentan densidades muy bajas.
- Pueden llegar a experimentar cambios estructurales reversibles en función de la presencia o ausencia de algunas moléculas específicas.^{24,25}
- Son materiales funcionalizables, es decir, materiales que permiten que sobre ellos se lleven a cabo modificaciones con la finalidad de obtener unas propiedades determinadas.²⁵
- Los iones metálicos son capaces de proporcionar unas propiedades diversas en función del metal. Destacan algunos MOFs por sus propiedades luminiscentes, catalíticas, etc.

El primer MOF reportado en bibliografía data de los años 60,²⁶ pero el término en sí no apareció hasta mitad de los años 90. A partir de estos momentos el estudio de estos materiales fue avanzando hasta el momento actual en el que existen más de 12000 estructuras distintas registradas.

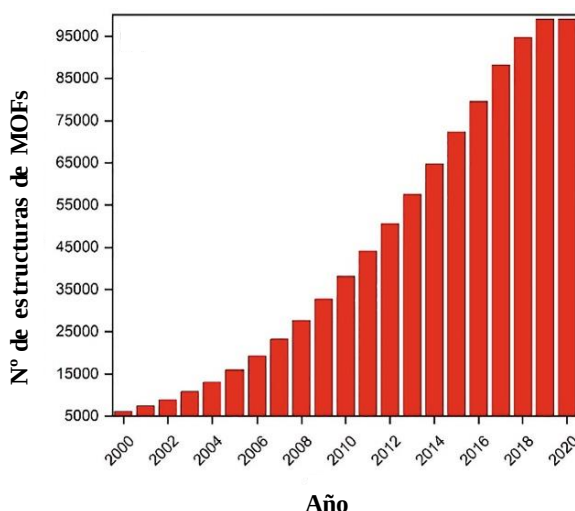


Figura 1.7. Estructuras de materiales metal-orgánicos porosos (MOFs) publicadas en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD) desde 2000 hasta 2020.²⁷ Adaptado de referencia 27.

Durante los primeros años de estudio de estos materiales, los objetivos principales eran los de encontrar MOFs con mejores propiedades tanto de estabilidad térmica como química. Con respecto a esto se estudiaron un gran número de familias de MOFs hasta que se estudió la serie de MOFs que utilizan como metal el Zr(IV). Esta familia de materiales se caracteriza por tener unas temperaturas de descomposición superiores a los 500 °C.²⁸ Dentro de esta familia de materiales destacan el UiO-66, UiO-67 y UiO-68 desarrollados en la Universidad de Oslo, en la que todos ellos poseen una estructura cúbica centrada en las caras (FCC) y una fórmula general común: $[\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O}_4)(\mu_3\text{-OH}_4)(\text{L})_6]$ (H_2L = H_2BDC , ácido 1,4-benzenodicarboxílico, para UiO-66; H_2BPDC = ácido 4,4'-bifenil-dicarboxílico, para UiO-67; y H_2TPDC = ácido terfenil-4,4'-dicarboxílico, para UiO-68).

INTRODUCCIÓN

La gran estabilidad térmica y química de esta familia de compuestos se debe a la gran unión que existe en los enlaces entre los iones metálicos Zr(IV) y los grupos carboxilatos de los extremos de los ligandos. Otro factor importante en la estabilidad de esta familia de materiales es la gran conectividad que tiene la red, en la que cada clúster metálico se encuentra conectado con otros 12 mediante espaciadores carboxilato ditópicos.

El mismo clúster metálico $[\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O}_4)(\mu_3\text{-OH}_4)]^{12+}$ se ha combinado con diversos ligandos orgánicos, lo que ha dado lugar a una gran variedad de MOFs de Zr(IV) con distintas topologías (**Figura 1.8**).²⁹

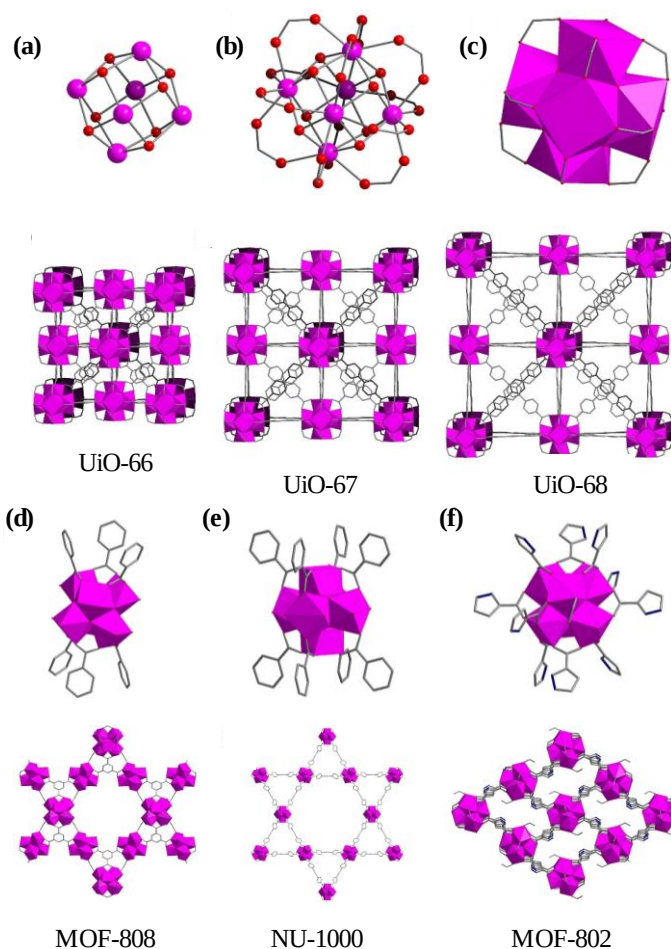


Figura 1.8. (a-c) SBUs y (d-f) estructuras de algunas redes metal-orgánicas porosas basadas en Zr(IV). Adaptado de referencia 29.

La gran estabilidad de los MOFs de zirconio es debida a varios factores que tienen influencia como son:

- El pKa de los ligandos.
- El estado de oxidación del metal involucrado.
- La fortaleza del enlace metal-ligando.
- La geometría de coordinación de los ligandos y el metal.
- El grado de conectividad del clúster.³⁰
- La naturaleza ácida dura del Zr^{4+} .
- La presencia de una gran densidad de carga y la polarización del enlace.

Todo esto hace que las redes metalorgánicas de Zr sean en su mayoría estables tanto en disolventes orgánicos como en agua. Por el contrario, la gran afinidad existente entre el ion zirconio y los oxígenos provoca que en medio básico los MOFs se desestabilicen. Esto se debe a la presencia de grupos -OH en el medio básico, que forman enlaces más fuertes con los iones Zr^{4+} que los grupos -OH de los carboxilatos. Esto provoca que los MOFs de zirconio descompongan mayoritariamente en medios básicos o relativamente básicos.³¹

2.2 Síntesis de las redes metalorgánicas porosas.

En lo referente a la síntesis de estos compuestos, existen varias estrategias empleadas para la síntesis de los MOFs. Entre las que más destacan son la **Síntesis Solvotermal o Hidrotermal**, la cual se caracteriza por emplear temperaturas superiores a la de ebullición del disolvente y a tener unas presiones relativamente altas.³²

También se utiliza en muchos casos la **Síntesis por Microondas**, la cual destaca por necesitar de tiempos menores y temperaturas inferiores a las usadas por el método solvotermal.³³ Además, permite controlar mejor el tamaño de las partículas. La **Síntesis Electroquímica** facilita la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de manera continua.³⁴ También se utiliza, aunque en menor medida, la **Síntesis Mecanoquímica**, la cual presenta una gran ventaja como es que no se necesita utilizar disolventes para

INTRODUCCIÓN

llevar a cabo las síntesis y se están empleando en la preparación industrial de MOFs de forma continua.^{35,36}

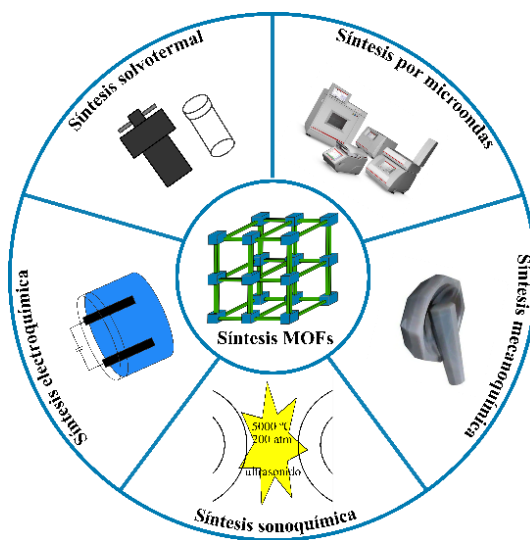


Figura 1.9. Tipos de síntesis para la obtención de MOFs

Para llevar a cabo la síntesis de un MOF se deben tener en cuenta una serie de parámetros:

- Las relaciones molares entre los reactivos y el disolvente deben ser adecuados.
- El pH de la reacción debe ser el apropiado ya que el pH afecta mucho en la obtención adecuada o no de los MOF.
- El uso de moduladores para obtener el MOF en las condiciones buscadas.

El modulador es una especie química adicional a los reactivos y con características de coordinación similares al conector orgánico y que se añade en la síntesis de MOFs y que tiene como objetivo mejorar la reversibilidad de la formación de los enlaces de coordinación. Por ejemplo, se usan moduladores para mejorar la cristalinidad de la red, para obtener una morfología o tamaños de poro concretos o incluso para poder añadir defectos a la propia red cristalina. La búsqueda de defectos

en la red resulta muy interesante en varias aplicaciones. Además, en ocasiones, el uso de un modulador resulta crucial para poder conseguir el MOF.^{37,38}

Gran parte del interés que tienen los MOFs en la actualidad es la de poder alojar moléculas en el interior de las cavidades o poros que tienen presentes en su estructura. Un inconveniente de la mayoría de los procesos de síntesis es que se utilizan disolventes, por lo que eso hace que moléculas del disolvente queden dentro de las cavidades o poros del MOF.

Para evitar esto y así tener la red porosa accesible, se lleva a cabo un proceso de activación de los materiales para que así, la porosidad de los materiales quede disponible para alojar nuevas moléculas huéspedes. En muchas ocasiones se realiza un tratamiento a vacío y con altas temperaturas, pero este en ocasiones puede resultar muy agresivo para la estructura de la red. Es por ello que en ocasiones se lleva a cabo un proceso de intercambio del disolvente, en el que se intercambia el disolvente inicial por otro que tenga una temperatura de ebullición menor, así se consigue mantener mejor la estructura de la red.³⁹

2.3 Poliedros metalorgánicos

Los poliedros metalorgánicos, también conocidos como MOPs o cajas moleculares metalorgánicas (del inglés, *Metal-Organic cages*, MOC), son un tipo de materiales porosos cristalinos. De manera similar a los MOFs, estos materiales están conformados por unos iones metálicos, también conocidos como clústeres o SBUs, y, por otro lado, los ligandos orgánicos que conectan los distintos clústeres metálicos.^{40,41} Además, también tienen en común que, en función de los reactivos empleados para la síntesis de estos materiales, se pueden obtener MOPs con diferentes topologías (tetraédrica, cúbica, etc.), lo que hace que estos materiales sean muy interesantes. La principal diferencia con respecto a sus análogos, los MOFs, se centra en la extensión del material, es decir, mientras los MOFs presentan una estructura extendida en forma de red, los MOPs son entidades discretas moleculares.^{42,43}

INTRODUCCIÓN

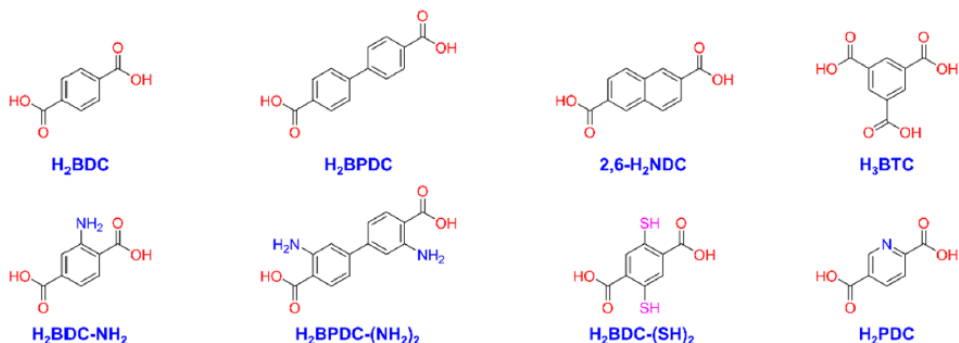
Estos materiales, al ser análogos de los MOFs, han provocado que se piense en ellos para la realización de aplicaciones similares. Por ello se han utilizado los MOPs para aplicaciones como la catálisis,⁴⁴ adsorción de gases,⁴⁵ administración de fármacos,⁴⁶ separación de gases,⁴⁷ etc.

Sin embargo, también se han arrastrado las deficiencias que había presentes en los MOF. En particular, la inestabilidad de los MOF en entornos más agresivos (por ejemplo, en condiciones acuosas, ácidas y básicas) debido a la relativa debilidad de los enlaces de coordinación que también se ha observado en muchos MOPs.⁴⁸ De hecho, sólo se tiene información de un pequeño número de MOPs que permanecen estables en entornos acuosos.

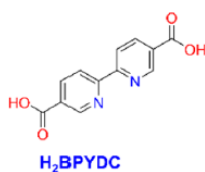
Por otra parte, la propiedad más significativa que adquieren los MOPs, a partir de su molecularidad y de no tener una extensión de la red, es su solubilidad.⁴⁹ Esto ofrece la oportunidad de procesar estos materiales en disolución y/o utilizarlas en aplicaciones en disolución, como las reacciones de modificación postsintética (PSM) para ajustar las propiedades de las cajas y construir ensamblajes ampliados basados en cajas.^{50,51}

Establecer MOPs estables y solubles es fundamental para ampliar sus aplicaciones y posibilidades sintéticas. En los últimos años se ha desarrollado rápidamente una clase de MOPs basados en zirconio (Zr_3O) que resultan excepcionalmente estables (Zr-MOPs). Los Zr-MOPs se basan en unidades de construcción de Zr_3O cubiertas por aniones ciclopentadienilo. En comparación con sus homólogos MOF basados en circonio (Zr-MOF), como la serie UiO, los Zr-MOPs tienen una estructura similar pero sólo la mitad de nuclearidad.⁴¹ Además, el fuerte enlace Zr-O confiere características superiores que abarcan estabilidad, solubilidad y porosidad permanente que permiten aplicaciones en fase líquida.^{52,53}

a)



b)



c)

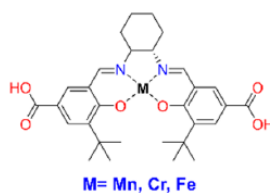


Figura 1.10. Ligandos más utilizados para la formación de Zr-MOPs monometálicos (a), para la formación de Zr-MOPs heterometálicos (b) y Zr-MOPs quirales (c). Adaptada de referencia 48.

El principal problema de estos materiales es su baja estabilidad, ya que su estructura tiende a colapsar cuando se eliminan las moléculas de disolvente retenidas en sus poros. Para evitar esto, una posible solución es la utilización de clústeres de Zr(IV) como SBUs e iones carboxilato como ligandos, ya que los iones Zr(IV) presentan una gran afinidad por los átomos de oxígeno de los ligandos carboxilato.⁵⁴ Para hacer más estables a los Zr-MOPs, estos suelen sintetizarse mediante la síntesis solvotermal añadiendo un exceso de dicloruro de circonoceno ($ZrCp_2Cl_2$) y los ligandos orgánicos adecuados. Las condiciones de reacción son variadas, pero suelen rondar temperaturas de 60-85 °C y suelen tener tiempos de más de 8 h. Otra característica importante de la síntesis es que se llevan a cabo en diferentes sistemas de disolventes. La selección de los sistemas de disolventes suele ser arbitraria.

Sin embargo, la elección de un disolvente adecuado es diferencial para la obtención de estructuras cristalinas en lugar de polvo amorfo o productos gelatinosos.

INTRODUCCIÓN

En general, los sistemas de disolventes pueden clasificarse en sistemas binarios como por ejemplo son los sistemas *N,N*-dimetilformamida/agua (DMF/H₂O), *N,N*-dimetilacetamida/agua (DMA/H₂O), o *N,N*-dietilformamida/agua (DEF/H₂O). En algunos casos también se utilizan sistemas ternarios añadiendo tetrahidrofurano (THF) o metanol. Las reacciones se producen principalmente en un solo paso. Una excepción son los ácidos carboxílicos de piridina, que pueden formar cajas a través de vías de metal-ligando o postmetalación.⁵⁵

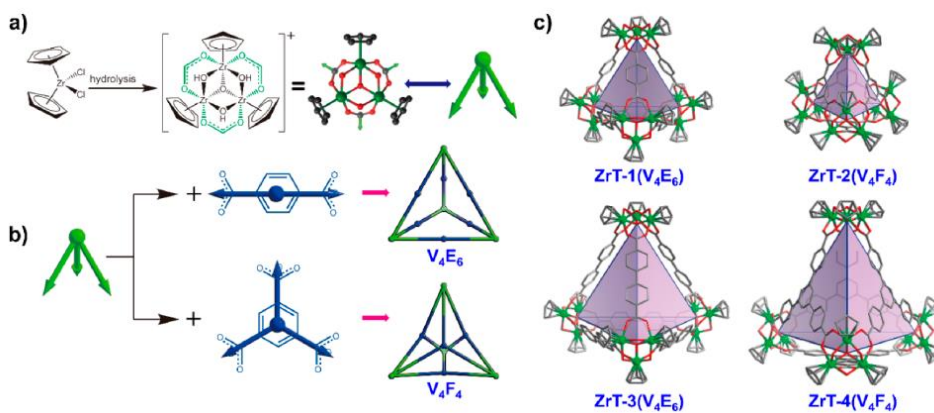


Figura 1.11. Esquema de la construcción del clúster trinuclear de zirconio (a). Configuración de los tetraedros V_4E_6 y V_4F_4 (b). Estructuras de los cristales de las cajas catiónicas y tetraédricas de zirconio. Adaptado de referencia 48.

La mayoría de las arquitecturas poliédricas de zirconio (Zr-MOP) presentan isómeros con estructuras distintas. Estas estructuras conocidas son tetraédricas o en forma de cigarro (del inglés, *cigar*). Esto puede controlarse mediante la propia geometría del ligando empleado. Los Zr-MOC tetraédricos se forman generalmente uniendo cuatro nodos metálicos con cuatro (M_4L_4) o seis (M_4L_6) ligandos orgánicos lineales. Tienen topologías moleculares de V_4E_6 o V_4F_4 , donde E y F se refieren a geometrías dirigidas a los bordes o dirigidas a las caras. Por su parte, la estructura en forma de cigarro/cápsula se consigue uniendo dos o seis nodos metálicos con tres ligandos orgánicos curvados o angulares, dando lugar a M_2L_3 o M_6L_3 , respectivamente.⁵⁶

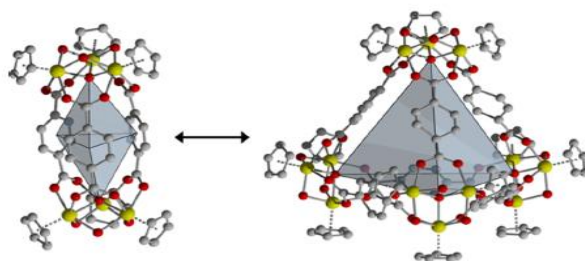


Figura 1.12. Diferentes estructuras de los Zr-MOPs. Tetraédrica a la derecha y fase monoclinica (*cigar phase*) a la izquierda.

2.4 Modificaciones post-sintéticas de las redes y poliedros metal-orgánicos

Tanto las redes metalorgánicas como los poliedros metalorgánicos presentan características interesantes por sí solas. A pesar de ello, con la intención de mejorar algunas de sus propiedades (como la estabilidad o las distintas funcionalizaciones de los materiales) se han desarrollado estrategias para la modificación de estos materiales.

Por un lado, es importante mencionar que existen estrategias para conseguir la modificación de los MOFs y los MOPs durante la propia síntesis de los materiales. Estas estrategias se fundamentan en el uso de pequeñas variaciones en los reactivos empleados con la intención de añadir nuevos grupos funcionales. Por ejemplo, en el **Capítulo III** de la presente Tesis Doctoral, para el desarrollo de la serie de MOPs de zirconio se utilizan dos ligandos idénticos (ligandos ácidos tereftálico y 2-aminotereftálico) salvo por la sustitución de grupos amino en la estructura. En ese capítulo se puede ver cómo se introducen grupos amino en la estructura química de los MOPs durante la propia síntesis de los materiales.

Aunque existen estas vías para la obtención de estos materiales funcionalizados no es algo que se pueda aplicar en todos los casos y materiales ya que el cambiar o modificar los precursores de las reacciones, introduciendo nuevos grupos funcionales pueden crear incompatibilidades con las distintas rutas sintéticas empleadas. Es por ello por lo que la gran mayoría de procesos descritos para la modificación de las redes

INTRODUCCIÓN

y poliedros metalorgánicos pasa por emplear métodos post-sintéticos una vez ya se dispone del material en cuestión.

Las estrategias de modificación de estos materiales se agrupan dentro del término “Modificación Post-sintéticas, PSM” (del inglés *post-synthetic modification*) y se ha demostrado que son una gran herramienta y con una gran versatilidad. Hay una gran abundancia de propuestas para la modificación post-sintética de estos materiales, incluyendo una gran variedad de materiales (duros, blandos, etc.).^{57,58}

Los métodos post-sintéticos para la funcionalización de estos materiales son muy interesantes y atractivos por una serie de razones:

- Como se mencionó anteriormente, la mayor parte de los MOFs y MOPs se sintetizan por vía solvotermal, lo que hace que estas condiciones de síntesis limiten muchos de los tipos de grupos funcionales que se quieren introducir en las estructuras de los materiales.
- Los MOFs y MOPs contienen ligandos orgánicos (a diferencia de otros muchos materiales cristalinos) y, por tanto, abren la posibilidad de emplear todas las distintas reacciones orgánicas desarrolladas por los químicos orgánicos sintéticos tras la formación de los materiales.
- Por último, dado que los materiales sintetizados son muy porosos, la capacidad de los reactivos para acceder al interior de los sólidos sugiere que la funcionalización puede lograrse tanto en el interior como en el exterior del material.

Existen muchas maneras por las que se pueden modificar tanto MOFs como MOPs de manera post-sintética y cada una de estas maneras tiene la capacidad de alterar tanto física como químicamente las propiedades del material. Como nivel de modificación más fundamental podemos encontrar el proceso de activación o desolvatación del material. En este caso, normalmente los materiales activados presentan una peor cristalinidad, como se puede apreciar en los patrones de difracción de Rayos X en polvo (PXRD).

Por otro lado, los materiales activados presentan características interesantes como una mayor capacidad de adsorción de gases comparado con el material solvatado. Un proceso que se ha utilizado cada vez más es la activación de los materiales con CO_2 supercrítico.

Debido a que incluso el más básico de los procedimientos, como la activación de MOFs y MOPs podría categorizarse como formas de PSM, es importante conocer los diferentes tipos de PSM para distinguir estas reacciones químicas de los fenómenos rutinarios de manipulación e inclusión de huéspedes en los materiales. Es por ello que la modificación post-sintética de los MOFs y MOPs se divide en tres áreas: (a) PSM covalente, (b) PSM dativo (anteriormente denominado PSM covalente coordinado),⁵⁹ y (c) desprotección post-sintética (PSD).⁶⁰

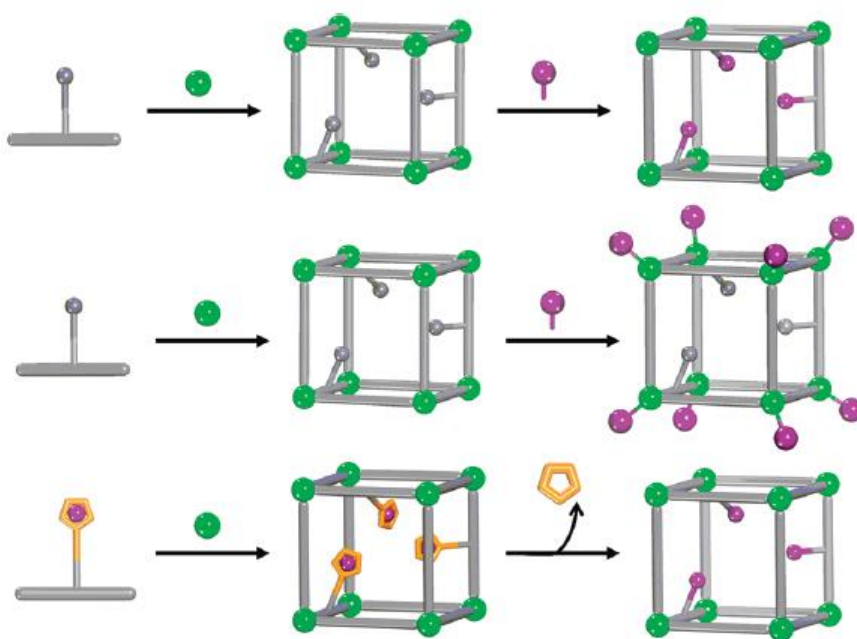


Figura 1.13. Esquema genérico para una PSM covalente (superior), una PSM dativa (medio) y una Desprotección Post-sintética (inferior). Adaptado de referencia 60.

a) Modificación Postsintética Covalente (Covalent PSM)

La PSM covalente se define como el uso de un reactivo para modificar un componente del MOF de forma heterogénea y post-sintética de manera que se forma un nuevo enlace covalente (**Figura 1.13**). El objetivo principal de esta reacción en la PSM covalente es generalmente el ligando orgánico del MOF, aunque en ocasiones también se han descrito ejemplos de este tipo de modificación en los SBU.

Hasta la fecha, el PSM covalente es método de modificación post-sintética más ampliamente investigado. Es importante mencionar que también fue el primero de los métodos post-sintéticos que se describió para los MOF. Esta vía para la modificación de estos materiales ha demostrado ser un método potente y versátil para introducir una amplia gama de grupos químicos en los MOFs.

Los primeros reportes sobre este tipo de funcionalización empezaron a aparecer en 2007 y gran parte de estos hacía referencia tanto a la funcionalización de grupos amino como de aldehídos en los MOFs. El término “modificación post-sintética” fue descrito por Wang y Cohen para describir la reacción del IRMOF-3 con ácido acético (**Figura 1.14**).⁶¹

Además de las modificaciones post-sintéticas realizadas sobre grupos funcionales amino o aldehídos en los MOFs, también existen modificaciones a través de “Click Chemistry” gracias a la fácil conjugación que permite este tipo de reacción.⁶² También se han llevado a cabo modificaciones a partir de otros grupos funcionales como son los alquinos, azidas e incluso se han llevado a cabo modificaciones en MOFs que no presentan grupos funcionales (MOFs no funcionalizados).

Este último ejemplo en el que los MOFs no presentan grupos funcionales ha sido un gran desafío para la PSM ya que necesita de otras formas para lograr una modificación de los materiales. En este tipo de modificaciones destacan las modificaciones llevadas a cabo por reacciones fotoquímicas que inician el proceso de la PSM en los MOFs sin grupos funcionales.⁶³

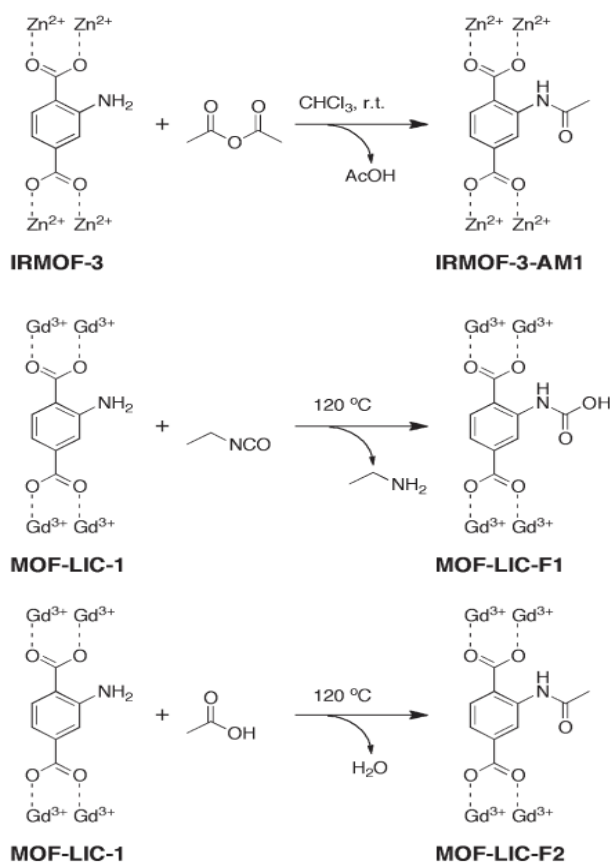


Figura 1.14. Ejemplos de diferentes ejemplos de PSM covalente en distintos MOFs. Adaptado de referencia 63.

b) Modificación Postsintética Dativa (Dative PSM)

La PSM dativa se define como el uso de un reactivo que forma un enlace dativo (es decir, metaligando) con un componente del MOF de forma heterogénea y post-sintética (**Figura 1.14**). En algunos ejemplos de PSM dativa, se añade un ligando a la estructura que se coordina con la SBU del MOF. En otros ejemplos, se añade una fuente metálica al MOF, que luego se une al ligando orgánico del MOF mediante enlaces dativos. En cualquier caso, la modificación del MOF se produce mediante la formación de enlaces dativos. Este tipo de modificaciones se han llevado a cabo tanto

INTRODUCCIÓN

sobre los ligandos orgánicos como sobre las SBUs de los MOFs. Por ejemplo, en la **Figura 1.15** se muestra una PSM dativa sobre la SBUs del MOF MIL-101.

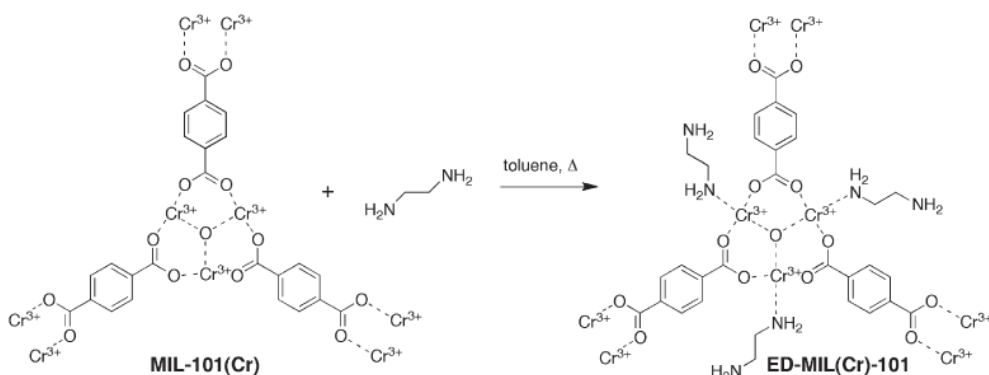


Figura 1.15. PSM dativa sobre las SBUs del MOF MIL-101 utilizando alquilaminas. Adaptado de referencia 63.

c) Desprotección Postsintética (PSD).

Por último, en la PSD se lleva a cabo una reacción en el MOF de forma post-sintética que resulta en la escisión de un enlace químico dentro de una estructura intacta (**Figura 1.16**). En principio, cualquier tipo de enlace químico (por ejemplo, covalente, dativo, etc.) puede romperse durante una reacción PSD para revelar una funcionalidad química y producir materiales con propiedades diferentes. La PSD ha sido menos explorada como método postsintético en comparación con la PSM convencional; sin embargo, la PSD ha demostrado dar un enfoque distinto y útil para modificar estos materiales.

2.5 Composites o materiales híbridos

Los MOFs y más recientemente los MOPs han supuesto ser revoluciones en el campo de la Ciencia de Materiales, representando actualmente la clase de materiales porosos de mayor versatilidad y capacidad adsorbente conocidas.

En cuanto a su aplicabilidad industrial, los MOFs presentan algunas desventajas frente a los materiales clásicos tales como una baja estabilidad mecánica, térmica y química y difícil procesabilidad. Una forma de solventar esta situación es mediante la preparación de composites basados en MOFs (**Figura 1.16**), con la intención de obtener materiales avanzados que combinan las propiedades favorables de ambos materiales por separado y que den lugar a sinergias.

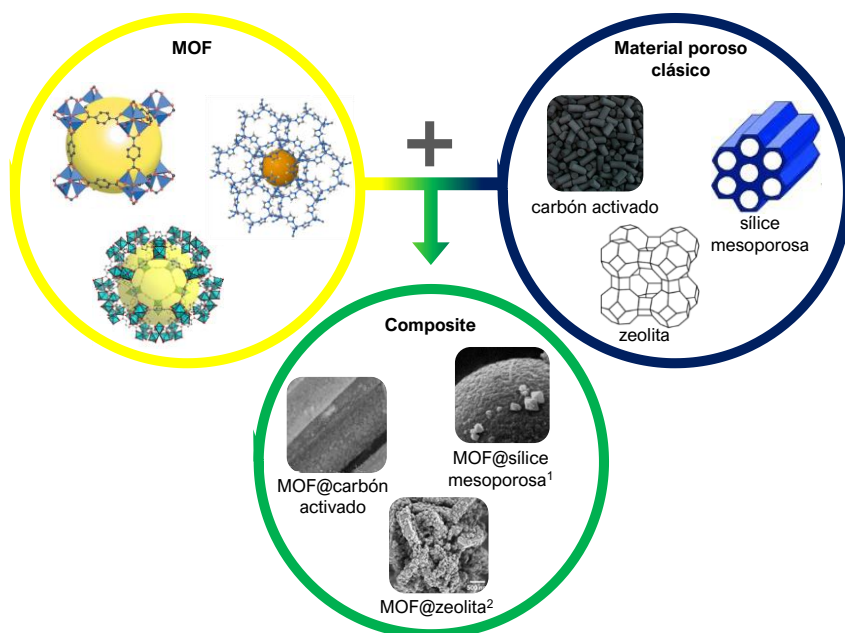


Figura 1.16. Formación de composites a partir de la combinación de MOFs y algunos de los materiales porosos clásicos.

Un composite es un material que se forma por la unión de dos o más materiales que, manteniendo cada uno su identidad, aúna las características que tienen los materiales por separado gracias a las sinergias que surgen entre ambos materiales. Para poder describir a los composites es importante mencionar que el material que se haya en mayor cantidad se define como fase continua o matriz, mientras que, por otro lado, el que se haya en menor proporción se denomina fase dispersa o en ocasiones, especie funcional. En la interfase entre estos dos materiales se produce un efecto

INTRODUCCIÓN

sinérgico en el que las propiedades de los materiales se complementan. Los composites se pueden nombrar de la forma A/B o A@B siendo A la especie funcional o dispersa y B la matriz.^{64,65}

Existen casos en los que el MOF constituye parte de la matriz y otros casos en los que el MOF constituye la parte funcional. En ambos casos, los MOFs se están combinando con otros materiales con la intención de mejorar características como son la estabilidad, su procesabilidad, propiedades físicas y químicas, etc. De este modo se obtienen materiales avanzados y optimizados para poder llevar a cabo procesos de separación, almacenamiento de gases, catálisis, transporte de moléculas, etc.

En los casos en los que se tiene al MOF como especie funcional o dispersa, es muy importante que se consiga una alta dispersión del MOF sobre la matriz, con la intención de que se optimice el efecto sinérgico en la interfase de los materiales. Para poder llevar a cabo la dispersión o el crecimiento del MOF existen varias técnicas:

- **Crecimiento *In-Situ*:** Los precursores del MOF y la matriz se mezclan y en las condiciones adecuadas de presión y temperatura se consigue cristaliza el MOF en la superficie de la matriz.
- **Películas delgadas de MOF:** Se hace crecer una pequeña película o membrana de MOF sobre la matriz. Estas películas son ultrafinas y ajustables, favoreciendo una alta dispersión del material.
- **Crecimiento Capa a capa (LBL, Layer by layer):** Sobre la matriz se van alternando disoluciones del clúster y ligando que van provocando que el MOF se vaya formando o anclando sobre la superficie de manera de la matriz de forma controlada.

Composites de gran interés son los que tienen como matriz al carbón activo ya que es un material de bajo coste, alta capacidad de adsorción, buena procesabilidad y gran estabilidad térmica y química. Estas características hacen que hacer crecer MOFs sobre la superficie de carbones activos supongan una gran alternativa para procesos de descontaminación.

Utilizar MOFs como fase dispersa favorece que el composite presente características adecuadas para la separación y almacenamiento de gases, como sensores y como catalizadores.

3 Agentes químicos tóxicos. Compuestos organofosforados

Los compuestos químicos producidos por el ser humano aportan una gran cantidad de beneficios y mejoras en la vida cotidiana, aunque un uso en exceso o prolongado en el tiempo puede generar una serie de inconvenientes o problemas tanto para los ecosistemas como para la salud de los propios seres humanos. Constantemente se están desarrollando nuevas sustancias químicas, por ejemplo, en Estados Unidos se producen una media de 1500 sustancias nuevas cada año.⁶⁶ Siendo precisos, alrededor de 220.000 millones de toneladas de compuestos químicos son detectadas cada año entre el suelo, agua, aire y la propia cadena alimenticia.⁶⁷

Estas emisiones químicas en su mayoría son acumulativas y tienen una gran distribución a lo largo de la Tierra. Se han encontrado compuestos químicos en las zonas altas de la atmósfera, en profundidades oceánicas, en ambos polos y en zonas remotas que se encuentran totalmente deshabitadas.⁶⁸ No existe una previsión a corto plazo que sea positiva en el sentido de una reducción en el uso de estos productos químicos, es más, el crecimiento constante de la población mundial (la cual se encuentra actualmente en torno a las 7.900 millones de personas y se espera que sean en torno a 10.000 personas para el año 2050) y el continuo aumento de la demanda de alimentos provoca que cada vez se intente aumentar la producción de los cultivos, lo que conlleva el aumento en el uso de los productos químicos conocidos como agroquímicos (fertilizantes y pesticidas mayoritariamente), por su papel central en el control de las plagas y en el crecimiento de las cosechas. El uso abusivo de estos compuestos produce el deterioro de la calidad de los ecosistemas y, por ende, del propio ser humano.

Dentro de la gran variedad de compuestos o agentes químicos tóxicos se encuentran los agentes de guerra química (Chemical Warfare Agents, CWAs). Estos

INTRODUCCIÓN

compuestos son variados y se emplearon tanto en homicidios como en conflictos bélicos desde la antigüedad. Existen casos en los que se utilizó brea encendida y azufre para envenenar a los enemigos, o más recientemente casos en los que se utilizaron vapores de arsénico durante las batallas o asedios a las fortalezas.



Figura 1.17. Símbolo internacional empleado para identificar un agente de guerra química

Fue en el transcurso de la Primera Guerra Mundial (1914-1918) cuando se empezaron a utilizar armas químicas en mayor escala, como es el caso que tuvo lugar en Ypres (Bélgica), lugar donde el ejército alemán realizó un ataque con gas cloro, causando más de 90.000 muertes y 1,3 millones de heridos. El uso de estos agentes de guerra químicos y biológicos produjo un aumento del interés por su estudio, desarrollo e investigación.

Este aumento en la investigación de estos agentes derivó en el descubrimiento y desarrollo de una serie de compuestos tóxicos conocidos como los compuestos organofosforados. Algunos ejemplos de estos compuestos son el gas tabún (etil *N,N'*-dimetil fosforoamidocianato), descubierto por investigadores alemanes en el año 1936, el gas sarín (2-[fluoro(metil)fosforil]oxipropano), descubierto en el año 1938, o el gas somán (metilfosfonofluoridato de o-pinacolillo), en el año 1944.

La gran efectividad y potencial que ofrecían estos compuestos organofosforados propiciaron que a pesar de ser desarrollados desde los años 30, no se llegaron a utilizar durante la Segunda Guerra Mundial por el miedo a posibles represalias. Sin embargo,

sí que se han llegado a utilizar en conflictos bélicos más recientes, por ejemplo, durante la guerra entre Irak e Irán en la década de 1980.⁶⁹⁻⁷¹

Estos compuestos organofosforados no sólo se han utilizado a gran escala en conflictos bélicos. Se han producido ataques, atentados terroristas y asesinatos a pequeña escala con ellos, como por ejemplo los casos recientes en los que se produjo el asesinato de Kim Jong-Nam con el agente neurotóxico VX en Malasia, en el año 2017,⁷² y otro en Inglaterra por el uso de Novichok, en el año 2018.⁷³



Figura 1.18. Expertos de la defensa británica fueron los que identificaron la sustancia Novichok en el caso Skripal. Extraída de referencia 73.

Debido a esta gran problemática, distintas instituciones y países se unieron para fundar la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (*Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons*, OPCW), la cual prohibió a partir de 1993 tanto el uso, como la producción y el almacenamiento de estos agentes de guerra química para todos los países miembros.⁷⁴

Con el tiempo, a estos compuestos químicos organofosforados se les intentó dar un nuevo tipo de aplicaciones y de ahí surgió su aplicación como agroquímicos, los cuales originaron los que se conocen como pesticidas organofosforados (OPs). El estudio de estos pesticidas evolucionó con la intención de hacerlos más estables para las plantas y para tener una actividad insecticida óptima. En este sentido, el primer insecticida que se comercializó fue el Bladan (trietilfosfato) pero al no ser lo suficiente

estable para las plantas se retiró del mercado y posteriormente se empezó a utilizar el Paratión debido a la mejor estabilidad que ofrecía.⁷⁵

Todos estos compuestos químicos organofosforados tienen en común su estructura química básica que queda descrita por la fórmula de Schrader en la **Figura 1.19**. En esta fórmula, los grupos R_1 y R_2 pueden ser grupos alquilo, alcóxido o aminos, mientras que el sustituyente X en este caso corresponde al grupo saliente y que puede ser tanto un haluro, ciano, fenol o tiol.⁷⁶

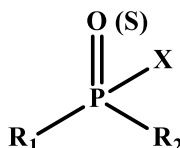


Figura 1.19. Estructura química base de los compuestos organofosforados.

3.1 Clasificación y toxicidad de compuestos organofosforados.

La capacidad de reacción de todos estos compuestos organofosforados, tanto los CWAs como los OPs, es variable. Esta variabilidad va a depender de la estructura química de cada una, donde el papel que juega la capacidad electrofílica del átomo de fósforo es crucial por todas sus actividades biológicas. De esta manera, los grupos que aumentan la capacidad electrofílica del fósforo son dobles enlaces entre el fósforo y oxígeno, o la presencia de otros grupos como halógenos, grupos nitro, cetona, etc. Por otro lado, la presencia de grupos ácido o hidroxilos provocan una desactivación del átomo de fósforo, bajando así su reactividad.⁷⁷

A la hora de clasificar a los compuestos organofosforados es importante hacer la distinción entre los agentes de guerra química (CWAs), los pesticidas (OPs) y los simulantes de guerra química, los cuales tienen en común una estructura química parecida, pero difieren en su letalidad para el ser humano y en sus posibles aplicaciones o usos.

De entre todos los compuestos organofosforados, los agentes de guerra química más letales se clasifican en el grupo de agentes nerviosos. Esta categoría de

compuestos organofosforados destaca por su elevada toxicidad y letalidad. Esto es debido a que son una serie de compuestos que afectan de forma directa al sistema al sistema nervioso central (SNC)⁷⁸ bloqueando la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y desencadenando distintos problemas que podrían acabar con la muerte del individuo.

Los agentes de guerra químicos son muy diversos, los primeros que se utilizaron fueron los llamados agentes vesicantes entre los que destacan la Iperita (gas mostaza). Los compuestos organofosforados aparecieron poco después y se agrupan dentro del grupos de agentes de guerra químicos conocidos como agentes nerviosos.

Dentro del grupo de agentes nerviosos existen dos series principales: la serie G (proviene del inglés, *German*), entre los que destacan el tabún (GA), el sarín (GB), el somán (GD) y el ciclosarín (GD).^{79,80} Por otro lado, existen los agentes nerviosos de la serie V (proviene del inglés, *venomous*),⁷⁹ estos compuestos fueron desarrollados durante la 2ª Guerra Mundial y destacan dentro de este grupo los agentes VG, VE y el más conocido como VX (desarrollado en Gran Bretaña) y sus dos isómeros RVX (desarrollado en Rusia) y CVX (desarrollado en China) (**Figura 1.20**).

Estos agentes nerviosos están en el grupo de compuestos más letales que ha sido capaz de crear la humanidad hasta el momento y todos se caracterizan a priori por ser líquidos a temperatura ambiente y tener cierta volatilidad.

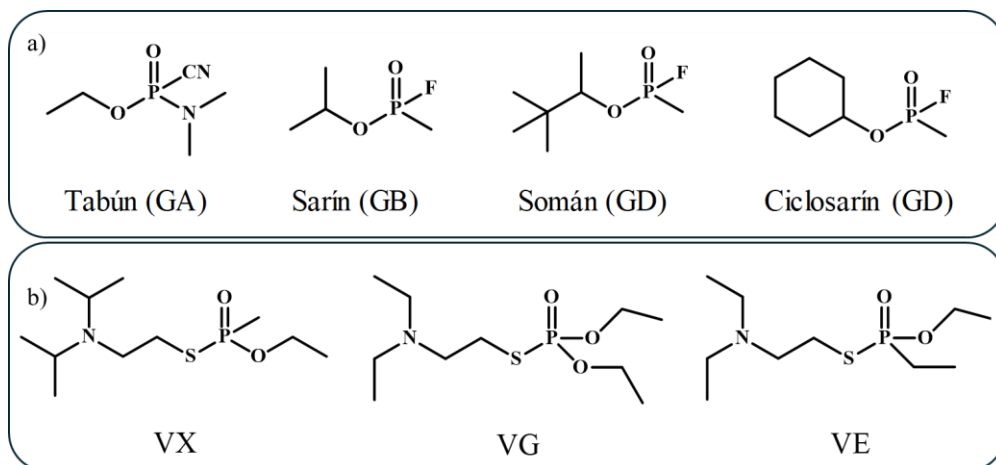


Figura 1.20. Clasificación y estructura de los principales agentes nerviosos conocidos. En a) se aprecia la serie de agentes nerviosos G y en b) la serie de compuestos nerviosos V.

INTRODUCCIÓN

Debido a la gran toxicidad de estos agentes de guerra químicos nerviosos, se fundó la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPCW). Esta organización prohibió tanto el desarrollo como la producción, adquisición, almacenamiento y transferencia de estos compuestos químicos por parte de los países miembros.^{81,82}

Debido a esta limitación, todo lo referido a investigación o prácticas con estos agentes se vieron alteradas y se empezaron a utilizar lo que se conocen como simulantes de agentes nerviosos. Estos simulantes de guerra son compuestos organofosforados con estructuras químicas parecidas y que presentan los enlaces característicos de los agentes nerviosos como son los enlaces P-F, P-O y P-S. El comportamiento fisicoquímico de estos simulantes es similar al de los agentes nerviosos, pero tienen la característica de tener una menor toxicidad. Gracias a esta menor toxicidad se pueden llevar a cabo las labores de investigación con un menor riesgo por el uso de los agentes.

En la **Figura 1.21** se pueden ver las estructuras químicas de 4 simulantes de agentes nerviosos. En la presente Tesis Doctoral se prestará especial atención al simulante de agente nervioso diisopropilfluorofosfato (DIFP)

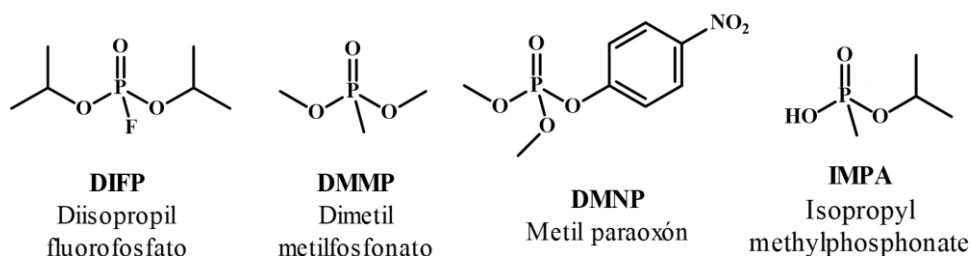


Figura 1.21. Estructura química y nombre de los distintos simulantes de agentes de guerra química.

A pesar de la gran problemática de estos agentes de guerra química, existe un subgrupo de compuestos organofosforados que son ampliamente utilizados en el

mundo, como son los pesticidas organofosforados. Este tipo de pesticidas ocupa aproximadamente un 45% del mercado a nivel mundial.

Los pesticidas organofosforados se pueden clasificar a su vez en cuatro subgrupos en función de los radicales que aparecen en la fórmula de Schrader (**Figura 1.22**). Estos cuatro principales tipos de pesticidas organofosforados son los fosfatos, fosforotioatos, fosforoditioatos y amidofosfato.⁸³

En cierta medida, estos pesticidas son tanto fotodegradables como hidrolizables por el medio, pero debido al gran uso de estos, se han empezado a detectar estos compuestos en los propios productos agrícolas como por ejemplo en muestras de trigo, leche, frutas, verduras, etc. Esto provoca que tarde o temprano estos compuestos organofosforados acaben llegando al propio ser humano, provocando así una serie de problemas en los individuos.^{82,84}

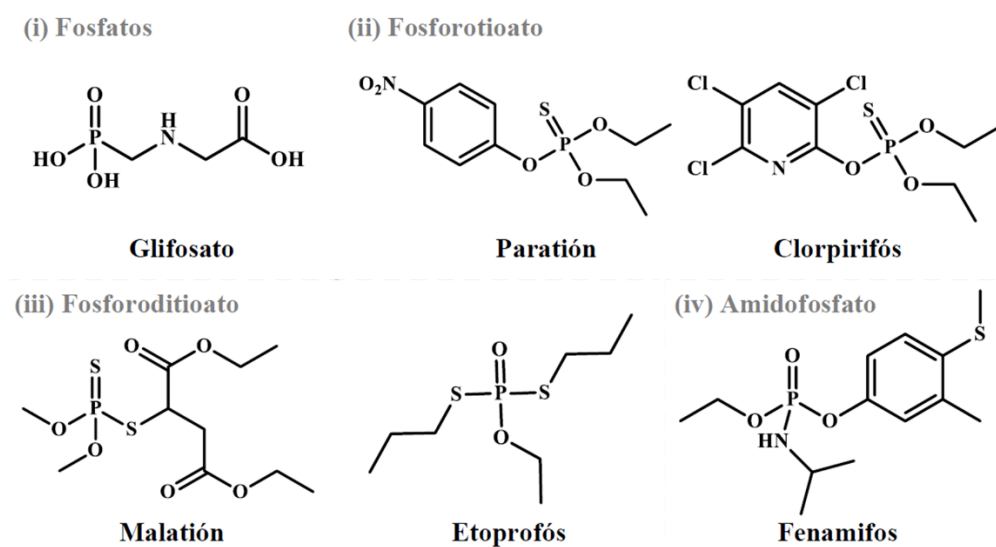


Figura 1.22. Subgrupos principales de los pesticidas organofosforados. Estructuras químicas de los principales ejemplos de cada subgrupo.

En cuanto a la toxicidad de estos compuestos organofosforados, es relativa en función del compuesto en cuestión, aunque todos los compuestos tienen unos mecanismos de actuación sobre los seres humanos similar. Es cierto que los agentes

INTRODUCCIÓN

nerviosos están dentro del grupo de compuestos con una mayor toxicidad que jamás ha sido creado por el ser humano.

Las principales maneras de exposición a estos compuestos son la inhalación y el contacto a través de la piel. Además, también puede producirse la exposición a través de la ingesta de alimentos y a la inyección de estos. Desde el momento en que estos compuestos llegan a la sangre, se distribuyen por el resto del cuerpo. Su distribución llega hasta el Sistema Nervioso Central (SNC) debido a que estos compuestos organofosforados son capaces de atravesar con cierta facilidad la barrera hematoencefálica (proviene del inglés, *Blood Brain Barrier*, BBB).⁸⁵

La principal problemática de estos compuestos es que se enlazan de manera irreversible al sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), causando su inhibición de manera prácticamente inmediata.⁸⁶⁻⁸⁸ La AChE es una enzima que se encarga de la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina (ACh), el cual está presente en los procesos sinápticos tanto neuronales como neuromusculares, por lo cual, este neurotransmisor es el principal responsable del impulso nervioso.⁸⁹

Es la acetilcolina la encargada de estimular la contracción muscular y la secreción de fluidos entre otras funciones a lo largo de todo el sistema nervioso central. En condiciones ambientales, el estímulo de este neurotransmisor sobre los receptores solo termina cuando es destruido por la enzima mediante hidrólisis. En caso de no ser hidrolizado este neurotransmisor, se podría producir una sobreestimulación de los receptores.

Este proceso es la clave de actuación de los compuestos organofosforados, estos compuestos son capaces de inhibir a la enzima AChE, impidiendo así que se produzca la hidrólisis de la ACh. Al no poder degradarse este neurotransmisor se produce una acumulación de este, lo que desemboca en una sobreestimulación de los receptores nerviosos. Debido a esta sobreestimulación, se produce una serie de respuestas del propio cuerpo como una contracción muscular descontrolada y un aumento en la secreción de fluidos como la salivación o el lagrimeo. En casos más avanzados se aprecian también convulsiones en los individuos y en los casos más peligrosos puede

causar la muerte debido a problemas respiratorios causados por la parálisis de los músculos.⁸⁵

El papel principal de la AChE en el organismo es la hidrólisis del neurotransmisor ACh. Este proceso se lleva a cabo mediante el enlace entre el grupo hidroxilo de una serina de la enzima y un grupo carboxilato de del neurotransmisor, produciéndose además la transferencia de un protón a una histidina adyacente. Estos grupos serina e histidina se encuentran en lo que se conoce como sitio activo de la enzima. El mecanismo catalítico se desarrolla en dos etapas: (a) en una primera etapa, la serina realiza un ataque nucleofílico sobre la ACh, formándose un primer estado de transición que da lugar al complejo acetil-enzima, con la posterior liberación de colina; (b) en la segunda etapa, una molécula de agua, activada por una histidina cercana, ataca a la acetilserina, dando lugar a la formación de un segundo estado de transición que finaliza en la enzima libre, liberándose por tanto ácido acético (**Figura 1.23**).

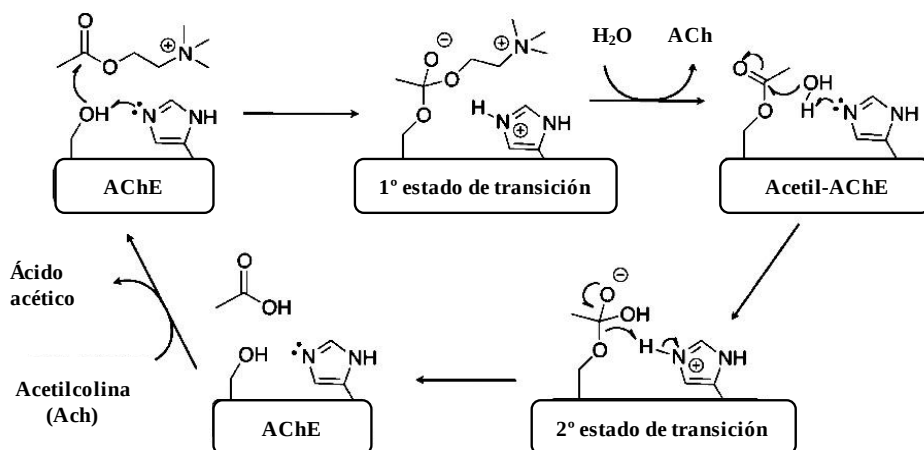


Figura 1.23. Esquema del mecanismo de acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) para la degradación del neurotransmisor acetilcolina (ACh).⁹⁰ Adaptado de referencia 90.

El proceso de inhibición de la enzima por medio de los compuestos organofosforados es similar al proceso anterior (**Figura 1.23**) de la hidrólisis del neurotransmisor. La diferencia, en este caso, está en que una vez el compuesto organofosforado alcanza el centro activo del enzima, una serina allí presente ataca

INTRODUCCIÓN

nucleofílicamente al átomo de fósforo de dicho compuesto organofosforado. Esto genera un estado de transición que precede a la salida del grupo saliente en el compuesto organofosforado. Esta salida provoca la fosforilación de la serina por medio de la formación de un enlace fósforo-oxígeno. Este aducto fosforilado se asemeja al primer estado de transición que se produce en la hidrólisis de la ACh en condiciones fisiológicas.

Sin embargo, en este caso el problema reside en que la histidina del centro activo no es capaz de activar una molécula de agua. Esta problemática de la histidina se debe a dos factores principalmente:

- a) **Se encuentra en una conformación no favorable**, como por ejemplo ocurre en la intoxicación por los compuestos VX⁹¹ y tabún.⁹²
- b) **Está apantallada del agua**, como ocurre en la intoxicación por derivados del somán.⁹³

Por lo tanto, la hidrólisis espontánea del aducto enzima@organofosforado resulta extremadamente lenta, tardando desde horas hasta días en función del compuesto organofosforado. Además, existe la competición entre la hidrólisis espontánea de dicho aducto y reacción intramolecular dependiente del tiempo que se conoce como “envejecimiento”.⁹⁴ Esta reacción consiste, por lo general, en una desalquilación del grupo alcoxi presente en el átomo de fósforo, que tiene como resultado la formación de un aducto fosfonato. Entonces, el oxoanión fosfónico resultante forma un puente salino con la histidina de la tríada protonada que estabiliza enormemente el conjugado^{92,95} (**Figura 1.24**). Además, el oxoanión fosfónico previene que cualquier nucleófilo cargado negativamente se aproxime al átomo de fósforo.

Es debido a todo esto que, una vez el conjugado, el enzima@organofosforado envejecido, no es posible su hidrólisis y por lo tanto es inviable la reactivación de la enzima inhibida. El tiempo de vida media de la reacción de envejecimiento varía en función del compuesto organofosforado, siendo de entre 2 y 4 min para el somán, 5 h para el sarín, 46 h para el tabún y 48 h para el VX.⁹⁶

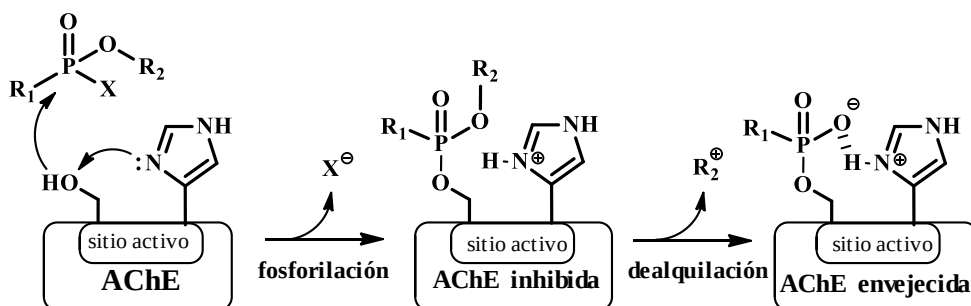


Figura 1.24. Inhibición de la enzima AChE a través de compuestos organofosforados (CWAs y OPs) y el posterior proceso de envejecimiento. Adaptado de referencia 90.

Debido a la gran toxicidad de toda esta amplia gama de compuestos organofosforados, se estima como fundamental el desarrollo y la implementación de diferentes medidas de prevención, medidas de detoxificación y seguridad frente a estos compuestos.

Durante el desarrollo de la investigación se han tratado distintas vías de descontaminación para estos compuestos. Para el tratamiento frente a estos compuestos existen dos medidas preventivas principales y por otro lado existe otra medida para pa exposición directa:

a) Medidas preventivas de protección:

- Procesos de adsorción de los compuestos organofosforados
- Hidrólisis o degradación de los compuestos organofosforados mediante la degradación de enlaces P-F, P-O, P-S, y P-N ya sea en presencia de medio básico o con catalizadores.⁹⁶

b) Medidas para el tratamiento por envenenamiento:

- Tratamiento con compuestos reactivadores de la enzima AChE, como las oximas.

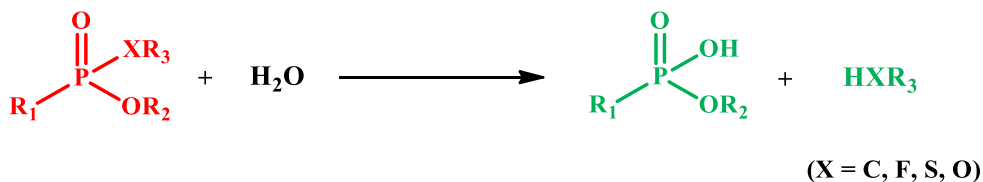


Figura 1.25. Reacción general de la hidrólisis de un compuesto organofosforado modelo.

3.2 Captura y degradación de compuestos organofosforados

La problemática de la utilización de los compuestos organofosforados, desde su uso como pesticidas en la agricultura o como agentes de guerra químicos, es que toda esta gama de compuestos supone un problema real y grave para la salud humana y de los ecosistemas.⁹⁷ Es un problema que se estima que provoca alrededor de unas 300.000 muertes por año a nivel mundial.⁹⁸ Por todo esto, es de gran interés social el intentar desarrollar métodos que permitan la captura, la detoxificación y además proponer tratamientos contra las intoxicaciones por dichos compuestos.

Como medidas de prevención a la intoxicación por compuestos organofosforados existen dos vías principales, una de ellas es la adsorción y eliminación de estos compuestos organofosforados y por otro lado se encuentra la detoxificación de estos compuestos organofosforados.

De manera inicial para el tratamiento frente a organofosforados se utilizaron materiales porosos clásicos como son las zeolitas, o los carbones activos ya que, debido a su gran área superficial y su capacidad de adsorción, estos materiales conseguían adsorber a los tóxicos y evitar o retrasar el contacto directo con los individuos. El principal problema de estos materiales para el tratamiento contra compuestos organofosforados está en que no son capaces de degradarlos y, por lo tanto, los carbones activos, zeolitas y demás materiales se llegaban a saturar de los tóxicos. Esto provoca que se llegue a producir contaminación secundaria, lo que hace que estos materiales no resulten interesantes por sí solos para el tratamiento contra organofosforados. Si se utilizaran sería necesario estar reponiendo constantemente y

limpiando estos materiales para que no pierdan su capacidad adsorbente ni su efectividad.

Por ello las investigaciones siguieron en busca de materiales que sí fuesen capaces de degradar estos compuestos organofosforados. El desarrollo de las investigaciones llegó al empleo y uso de MOFs para la eliminación de estos tóxicos. Algunas de las características importantes que deben tener estos materiales son:

- Deben ser sistemas autolimpiables y que presenten una adsorción efectiva de los agentes de guerra química.
- Deben catalizar el proceso de descomposición hidrolítica de los compuestos organofosforados.
- Deben ser capaces de que, al degradar estos tóxicos, los subproductos sean inocuos.

También se utilizó el zirconio ya que está ampliamente distribuido por la naturaleza y presenta una baja toxicidad. Estos MOFs están basados en la SBU $[\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O})_4(\mu_3\text{-OH})_4]^{12+}$. Y se han utilizado en varias aplicaciones de remediación ambiental.⁹⁹

Además, gracias a todas las investigaciones llevadas a cabo sobre las funcionalizaciones postsintéticas (PSM), se han ido modificando estos MOFs con la intención de mejorar sus capacidades catalíticas frente a estos compuestos tóxicos.

Para el desempeño de esta aplicación se han investigado sobre una cantidad de MOFs de zirconio como son el UiO-66, UiO-67, UiO-68, NU-1000, MOF-808, etc.

Los MOFs basados en Zr(IV) ($[\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O})_4(\mu_3\text{-OH})_4]^{12+}$) han demostrado ser muy eficaces en la hidrólisis de compuestos organofosforados (CWAs y OPs). La alta actividad catalítica de los Zr-MOFs es debido a la elevada acidez de Lewis de los cationes Zr^{4+} con la combinación de los grupos O/OH⁻. El mecanismo de hidrólisis de los agentes organofosforados mediante los centros activos Zr-O-Zr están bien descrito (**Esquema 1.26**). En el caso del agente nervioso sarín, el mecanismo es el siguiente: en una primera etapa, el gas sarín se une al metal Zr (IV) a través del oxígeno del fosfonato. Después, una molécula de agua externa realiza un ataque nucleófilo al

INTRODUCCIÓN

fósforo del agente tóxico, que se encuentra débilmente enlazado al H del OH⁻ del clúster de Zr. La nucleofilidad de la molécula de agua aumenta debido a la transferencia de un protón a un grupo hidróxido adyacente. La remediación se completa con la posterior heterólisis del enlace P-F, dando lugar a un compuesto no tóxico que permanece enlazado al Zr de la SBU.^{100,101}

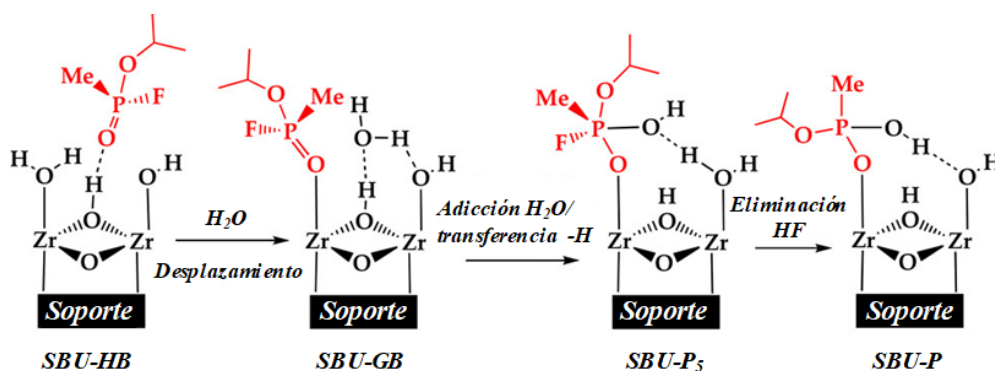


Figura 1.26. Mecanismo de detoxificación del agente organofosforado sarín por medio del sitio activo Zr-O-Zr del MOF. Adaptado de referencia 100.

Parte de la investigación de la presente tesis doctoral se centra en el estudio de esta reacción de detoxificación, pero llevada a cabo por MOFs de zirconio soportados sobre carbonos activados.

3.3 Tratamiento del envenenamiento por compuestos organofosforados

En la actualidad, para el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados, se pueden llevar a cabo hasta cuatro tipos de tratamientos con diferentes compuestos:

a) El uso de fármacos anticolinérgicos.

En este tipo de tratamientos se usa la atropina debido a que tiene una competición con la acetilcolina por la unión a los receptores colinérgicos, pero únicamente es capaz de actuar sobre aquellos de tipo muscarínico. El principal problema que presenta es

que este tipo de tratamiento con atropina solo resulta eficaz por un periodo limitado de tiempo.¹⁰²

b) Aplicación de fármacos anticonvulsivos.

Para este tipo de tratamientos se utilizan compuestos derivados de las, benzodiazepinas,¹⁰² como por ejemplo es el caso de diazepam, ampliamente utilizado. Se utilizan estos compuestos debido a que, a la hora de actuación, entre otros efectos, inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis neuronales y neuromusculares. Esta reducción del neurotransmisor permite que retrasar la acumulación de estos y evita un colapso del sistema nervioso central.

c) Tratamiento por la introducción intravenosa o intramuscular de biomoléculas.

Este tipo de tratamientos se basan en utilizar distintas biomoléculas como sumideros de compuestos organofosforados. Un ejemplo es el uso de distintas esterazas como puede ser la enzima butirilcolinesterasa (BuChE) como sumidero de OPs.¹⁰³ También se puede utilizar la propia enzima acetilcolinesterasa. Este tratamiento se basa en que al añadir al cuerpo estas biomoléculas, estas actúan como blanco de los OPs y, de esta forma, se reduce la concentración de los compuestos organofosforados en el organismo.¹⁰⁴ Es más, ya se ha propuesto administrar a humanos suero humano enriquecido en BuChE como medida profiláctica y preventiva frente a la exposición de OPs ya que, entre otras cosas, esta enzima reacciona rápidamente con todos los tipos de OPs ofreciendo un amplio abanico de protección.¹⁰⁵

Por otro lado, la principal desventaja de este tipo de tratamiento es que es muy complejo desde un punto de vista económico y logístico obtener BuChE humana en grandes cantidades para poder inocularlo a toda la población.¹⁰⁶ De esta forma, el uso de esterazas alternativas más económicas como podría ser la esteraza porcina podría suponer una solución viable a este problema.

d) Uso de fármacos reactivadores de la enzima AChE.

En este tipo de tratamiento se utilizan fármacos como las oximas, cuya función es la de reactivar a la enzima acetilcolinesterasa inhibida por compuestos organofosforados. Estos fármacos pueden llegar a revertir por completo el efecto tóxico de dichos compuestos si se administran a tiempo.¹⁰⁷ Es por todo ello que la investigación de fármacos reactivadores de AChE como las oximas resulta de especial importancia a la hora de encontrar un tratamiento eficaz en el envenenamiento por compuestos organofosforados.

En el año 1955 se descubrieron compuestos como son la hidroxilamina y el ácido nicotínico hidroxámico, los cuales se pudo llegar a determinar que eran capaces de reactivar la enzima AChE inhibida por los OPs. A partir de entonces, se comenzó a investigar de forma más extensa sobre esta clase de antidotos, lo que llevó al desarrollo de las oximas ($RCH = NOH$).¹⁰² Estos compuestos conocidos como oximas resultaron ser mucho más eficaces que la hidroxilamina, siendo capaces de reactivar la enzima AChE hasta un millón de veces más rápido.¹⁰⁸

La primera oxima eficaz desarrollada, y también la más utilizada en el tratamiento de la intoxicación por OPs, es la pralidoxima (2-PAM), aunque entre otras oximas relevantes se incluyen la obidoxima, metoxima, HI-6 y HLö-7 (**Figura 1.27**).¹⁰⁹

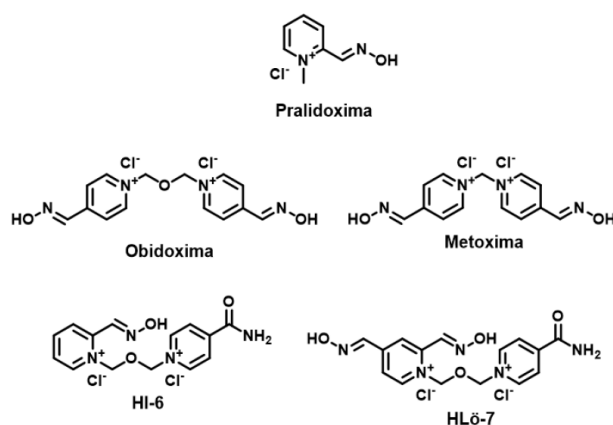


Figura 1.27. Estructura y nombre de las distintas oximas utilizadas para el tratamiento por envenenamiento por OPs. Adaptado de referencia 109

A pesar de todos estos ejemplos, ninguna de las oximas desarrolladas actualmente supone un antídoto universal frente a la intoxicación causada por los OPs que existen.¹¹⁰

Uno de los principales problemas que presentan un grupo de estas oximas mencionadas es que son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BBB), por lo cual, no llegan al cerebro debido a que se encuentran cargadas positivamente.¹¹¹ Es por ello que desde el descubrimiento de las oximas se han empleado diferentes estrategias para intentar obtener una que sea capaz de atravesar la BBB y que además resulte eficaz frente al mayor número posible de OPs.¹¹²

Como solución a esta problemática, una de las primeras estrategias empleadas unos derivados de los fármacos (profármacos) que una vez administrados se metabolizan para convertirse en el fármaco deseado y capaz de llevar a cabo la función esperada.¹¹³ Concretamente, se empleó la pro-PAM, pero en los ensayos in vivo se comprobó que menos del 10 % de la pro-PAM era capaz de alcanzar el cerebro y por lo tanto la eficacia no era lo suficientemente alta.¹¹⁴

Otra estrategia utilizada ha sido el desarrollo de oximas con carga neta neutra, la primera de las cuales fue la monoisonitrosoacetona (abreviada como MINA). Y aunque tuvo algunos resultados positivos contra algunos OPs no resultó tan eficaz como otros reactivadores ensayados frente a un mayor número de compuestos organofosforados.¹¹⁵

Por otro lado, también se ha empleado en el desarrollo de oximas conocidas como zwitteriónicas, estructuralmente aldoximas de imidazol u oximas con grupos acetamidas por lo general, que gracias al equilibrio existente entre su forma cargada y sin carga son capaces de atravesar la BBB.¹¹⁶ Como ejemplo destacan la RS194B y la RS69N (**Figura 1.28**) las cuales han demostrado resultar eficaces en la reactivación de AChE humana en ensayos in vitro.^{116,117}

INTRODUCCIÓN

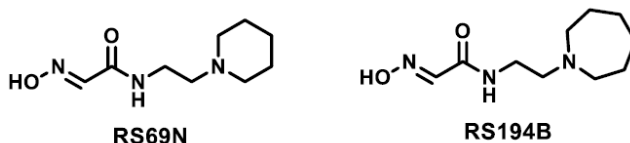


Figura 1.28. Estructuras químicas de las oximas RS69N y RS69NB. Adaptado de referencia 116

En cuanto al mecanismo del proceso de reactivación de la AChE previamente inhibida por OPs cabe destacar que el proceso se desarrolla en dos etapas (**Figura 1.29**).

- **Ataque nucleofílico de la oxima.**

Primero, es la oxima en su forma desprotonada (anión oximato),¹¹⁸ se aproxima y realiza un ataque nucleófilo sobre el enlace covalente P-O entre el compuesto organofosforado y el residuo de serina del centro activo del enzima.

- **Rotura del conjugado oxima-enzima fosforilada.**

Tras el ataque nucleofílico de la fase anterior, se forma de manera reversible un conjugado entre la oxima y la enzima fosforilada que, finalmente, se rompe liberando la enzima libre (reactivada) y la oxima fosforilada.

A pesar de este proceso, se ha determina que una sobreconcentración de esta oxima fosforilada, puede provocar la inhibición de la AChE.^{90,102} Además, en el caso de que la concentración de oxima sea demasiado baja, la reactivación puede no ser significativa ni efectiva. Debido a esto, la administración de la oxima de forma controlada resulta de especial importancia para el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados.

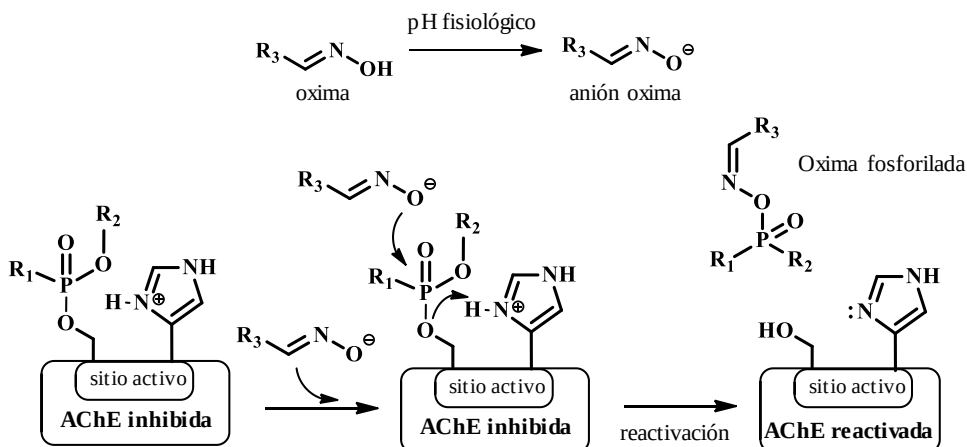


Figura 1.29. Mecanismo de reactivación de la enzima AChE, previamente inhibida por un compuesto organofosforado, por medio de una oxima. Adaptado de referencia 90.

3.4 Uso de materiales para el transporte y liberación controlada de fármacos.

Muchos de los fármacos empleados en la actualidad presentan problemas como su baja biodisponibilidad, o unos tiempos inadecuados que hace que sean rápidamente eliminados por el organismo. De esta forma, para que el tratamiento sea lo más eficaz posible, es necesario administrar altas dosis del fármaco, provocando así efectos secundarios nocivos para la salud de los pacientes.

Con la intención de evitar estos problemas, es necesario aplicar métodos de administración que sean capaces de obtener una liberación del fármaco en el medio fisiológico de manera específica, prolongada y controlada. Para conseguirlo, una de las estrategias propuestas en las últimas décadas es la utilización de sistemas de liberación controlada de fármacos (DDS, del inglés *Drug Delivery System*).

Se define DDS como una formulación o dispositivo capaz de almacenar y transportar un fármaco y que, además, es capaz de liberarlo de forma controlada una vez ha alcanzado su objetivo.¹¹⁹ Así se ha logrado que, mientras que en las terapias tradicionales se obtiene una curva de concentración de fármaco en el organismo con numerosas variaciones, los DDS consiguen mantener los niveles de fármaco en el

INTRODUCCIÓN

rango terapéutico, aumentando con ello su actividad y disminuyendo su toxicidad (*Figura 1.30*).¹²⁰

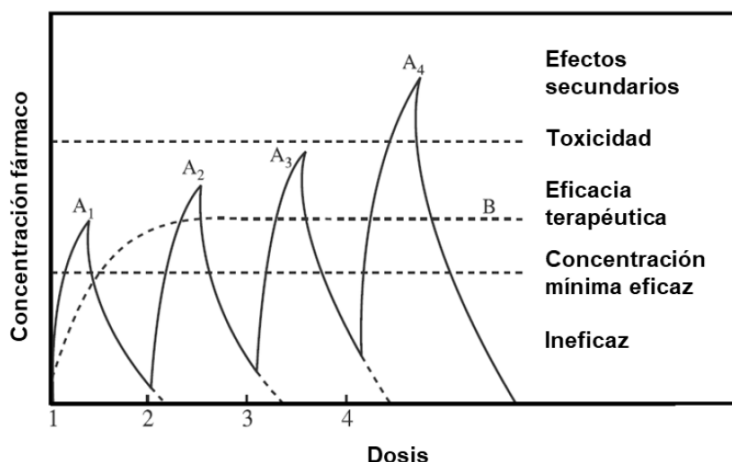


Figura 1.30. Comparación entre el perfil de liberación de un fármaco en el organismo tras la administración secuencial de dosis (línea sólida A_n) y empleando un DDS (línea discontinua B).¹²¹ Adaptado de referencia 121.

Existen diferentes estrategias para incorporar el fármaco al DDS (p.ej., anclaje en superficie), de entre las cuales destaca se la encapsulación. De manera general, el uso de DDS presenta numerosas ventajas.^{122,123}

- Protege al fármaco de condiciones adversas que hay presentes en el organismo, evitando su deterioro en el proceso de transporte.
- Minimiza los efectos secundarios adversos en caso de que los agentes de transporte sean biocompatibles y/o biodegradables.
- Aumenta la eficacia del tratamiento ya que favorece la internalización como consecuencia del uso de un vehículo de transporte adecuado.
- Mejora la especificidad del tratamiento, debido a que se alcanzan las células objetivo de manera preferencial y con una baja internalización en las células sanas, reduciendo los efectos secundarios de forma notable.

Por esto, en los últimos años se ha estudiado el uso de diversos materiales como DDS, entre ellos liposomas, nanopartículas, carbones activos, zeolitas, sílices mesoporosas, polímeros de coordinación porosos y poliedros de coordinación porosos.

4 Referencias bibliográficas

- (1) Martín Martínez, J. Miguel. *Adsorción Física de Gases y Vapores Por Carbones*; Universidad de Alicante, **1990**.
- (2) González-García, P. Activated Carbon from Lignocellulosics Precursors: A Review of the Synthesis Methods, Characterization Techniques and Applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. Elsevier Ltd February 1, **2018**, pp 1393–1414. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.04.117>.
- (3) Mitome, T.; Uchida, Y.; Egashira, Y.; Hayashi, K.; Nishiura, A.; Nishiyama, N. Adsorption of Indole on KOH-Activated Mesoporous Carbon. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* **2013**, 424, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.02.022>.
- (4) Cameron Carbon Incorporated. *ACTIVATED CARBON MANUFACTURE, STRUCTURE & PROPERTIES 1 HISTORICAL DEVELOPMENT*; **2006**.
- (5) Mehta, J.; Dhaka, R. K.; Dilbaghi, N.; Lim, D. K.; Hassan, A. A.; Kim, K. H.; Kumar, S. Recent Advancements in Adsorptive Removal of Organophosphate Pesticides from Aqueous Phase Using Nanomaterials. *Journal of Nanostructure in Chemistry*. Springer Medizin February 1, **2024**, pp 53–70. <https://doi.org/10.1007/s40097-022-00516-y>.
- (6) Osovsky, R.; Kaplan, D.; Nir, I.; Rotter, H.; Elisha, S.; Columbus, I. Decontamination of Adsorbed Chemical Warfare Agents on Activated Carbon Using Hydrogen Peroxide Solutions. *Environ Sci Technol* **2014**, 48 (18), 10912–10918. <https://doi.org/10.1021/es502981y>.
- (7) Chen, Z.; Islamoglu, T.; Farha, O. K. Toward Base Heterogenization: A Zirconium Metal-Organic Framework/Dendrimer or Polymer Mixture for Rapid Hydrolysis of a Nerve-Agent Simulant. *ACS Appl Nano Mater* **2019**, 2 (2), 1005–1008. <https://doi.org/10.1021/acsanm.8b02292>.
- (8) Varshney, M.; Sharma, S. P.; Sathe, M. Polyaniline Impregnated Activated Carbon Fabric: Adsorption and Protection Studies against Nerve Agent Sarin. *Journal of the Indian Chemical Society* **2022**, 99 (11). <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100748>.
- (9) Colella, C.; Wise, W. S. The IZA Handbook of Natural Zeolites: A Tool of Knowledge on the Most Important Family of Porous Minerals. *Microporous and Mesoporous Materials* **2014**, 189, 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.08.028>.
- (10) S. M. Auerbach; K. A. Carrado; P. K. Dutta. *HANDBOOK OF ZEOLITE SCIENCE AND TECHNOLOGY*; **2003**.
- (11) Mastinu, A.; Kumar, A.; Maccarinelli, G.; Bonini, S. A.; Premoli, M.; Aria, F.; Gianoncelli, A.; Memo, M. Zeolite Clinoptilolite: Therapeutic Virtues of an Ancient Mineral. *Molecules*. MDPI AG April 17, **2019**. <https://doi.org/10.3390/molecules24081517>.
- (12) Koshy, N.; Singh, D. N. Fly Ash Zeolites for Water Treatment Applications. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. Elsevier Ltd June 1, **2016**, pp 1460–1472. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.02.002>.
- (13) Franus, W.; Wdowin, M.; Franus, M. Synthesis and Characterization of Zeolites Prepared from Industrial Fly Ash. *Environ Monit Assess* **2014**, 186 (9), 5721–5729. <https://doi.org/10.1007/s10661-014-3815-5>.
- (14) Anis, S. F.; Lalia, B. S.; Lesimple, A.; Hashaikh, R.; Hilal, N. Superhydrophilic and Underwater Superoleophobic Nano Zeolite Membranes for Efficient Oil-in-Water Nanoemulsion Separation. *Journal of Water Process Engineering* **2021**, 40. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101802>.
- (15) Bellamy, A. J. *Reaction of Gaseous Sulfur Mustard with Zeolite 13X*; **1994**; Vol. 2.
- (16) Wagner, G. W.; Bartram, P. W. Reactions of VX, HD, and Their Simulants with NaY and AgY Zeolites. Desulfurization of VX on AgY. *Langmuir* **1999**, 15 (23), 8113–8118. <https://doi.org/10.1021/la990716b>.
- (17) Singh, V. V.; Jurado-Sánchez, B.; Sattayasamitsathit, S.; Orozco, J.; Li, J.; Galarnyk, M.; Fedorak, Y.; Wang, J. Multifunctional Silver-Exchanged Zeolite Micromotors for Catalytic Detoxification of Chemical and Biological Threats. *Adv Funct Mater* **2015**, 25 (14), 2147–2155. <https://doi.org/10.1002/adfm.201500033>.
- (18) Slowing, I. I.; Vivero-Escoto, J. L.; Trewyn, B. G.; Lin, V. S. Y. Mesoporous Silica Nanoparticles: Structural Design and Applications. *J Mater Chem* **2010**, 20 (37), 7924–7937. <https://doi.org/10.1039/c0jm00554a>.
- (19) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. Ordered Mesoporous Molecular Sieves Synthesized by a Liquid-Crystal Template Mechanism. *Nature* **1992**, 359 (6397), 710–712. <https://doi.org/10.1038/359710a0>.

- (20) Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Fröba, M. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials. *Angewandte Chemie - International Edition*. May 12, **2006**, pp 3216–3251. <https://doi.org/10.1002/anie.200503075>.
- (21) Zhao, D.; Huo, Q.; Feng, J.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. Nonionic Triblock and Star Diblock Copolymer and Oligomeric Surfactant Syntheses of Highly Ordered, Hydrothermally Stable, Mesoporous Silica Structures. *J Am Chem Soc* **1998**, *120* (24), 6024–6036. <https://doi.org/10.1021/ja974025i>.
- (22) Vallet-Regí, M. Ordered Mesoporous Materials in the Context of Drug Delivery Systems and Bone Tissue Engineering. *Chemistry – A European Journal* **2006**, *12* (23), 5934–5943. <https://doi.org/10.1002/chem.200600226>.
- (23) J. Rouquerol; F. Rouquerol; P. Llewellyn; K. Sing. *Adsorption by Powders and Porous Solids*; Elsevier, **2014**. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-66232-8>.
- (24) Kitagawa, S.; Kitaura, R.; Noro, S. Functional Porous Coordination Polymers. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (18), 2334–2375. <https://doi.org/10.1002/anie.200300610>.
- (25) Férey, G.; Serre, C. Large Breathing Effects in Three-Dimensional Porous Hybrid Matter: Facts, Analyses, Rules and Consequences. *Chem Soc Rev* **2009**, *38* (5), 1380. <https://doi.org/10.1039/b804302g>.
- (26) Tomic, E. A. Thermal Stability of Coordination Polymers. *J Appl Polym Sci* **1965**, *9* (11), 3745–3752. <https://doi.org/10.1002/app.1965.070091121>.
- (27) Daglar, H.; Keskin, S. Recent Advances, Opportunities, and Challenges in High-Throughput Computational Screening of MOFs for Gas Separations. *Coord Chem Rev* **2020**, *422*, 213470. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213470>.
- (28) Cavka, J. H.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Guillou, N.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K. P. A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal Organic Frameworks with Exceptional Stability. *J Am Chem Soc* **2008**, *130* (42), 13850–13851. <https://doi.org/10.1021/ja8057953>.
- (29) Taddei, M. When Defects Turn into Virtues: The Curious Case of Zirconium-Based Metal-Organic Frameworks. *Coord Chem Rev* **2017**, *343*, 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.010>.
- (30) Bai, Y.; Dou, Y.; Xie, L.-H.; Rutledge, W.; Li, J.-R.; Zhou, H.-C. Zr-Based Metal–Organic Frameworks: Design, Synthesis, Structure, and Applications. *Chem Soc Rev* **2016**, *45* (8), 2327–2367. <https://doi.org/10.1039/C5CS00837A>.
- (31) Lu, P.; Wu, Y.; Kang, H.; Wei, H.; Liu, H.; Fang, M. What Can PKa and NBO Charges of the Ligands Tell Us about the Water and Thermal Stability of Metal Organic Frameworks? *J. Mater. Chem. A* **2014**, *2* (38), 16250–16267. <https://doi.org/10.1039/C4TA03154G>.
- (32) Hermes, S.; Witte, T.; Hikov, T.; Zacher, D.; Bahn Müller, S.; Langstein, G.; Huber, K.; Fischer, R. A. Trapping Metal-Organic Framework Nanocrystals: An in-Situ Time-Resolved Light Scattering Study on the Crystal Growth of MOF-5 in Solution. *J Am Chem Soc* **2007**, *129* (17), 5324–5325. <https://doi.org/10.1021/ja068835i>.
- (33) Klinowski, J.; Almeida Paz, F. A.; Silva, P.; Rocha, J. Microwave-Assisted Synthesis of Metal–Organic Frameworks. *Dalton Trans.* **2011**, *40* (2), 321–330. <https://doi.org/10.1039/C0DT00708K>.
- (34) Al-Kutubi, H.; Gascon, J.; Sudhölter, E. J. R.; Rassaei, L. Electrosynthesis of Metal–Organic Frameworks: Challenges and Opportunities. *ChemElectroChem* **2015**, *2* (4), 462–474. <https://doi.org/10.1002/celec.201402429>.
- (35) Ratera, I.; Veciana, J. Playing with Organic Radicals as Building Blocks for Functional Molecular Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (1), 303–349. <https://doi.org/10.1039/C1CS15165G>.
- (36) Klimakow, M.; Klobes, P.; Thünemann, A. F.; Rademann, K.; Emmerling, F. Mechanochemical Synthesis of Metal–Organic Frameworks: A Fast and Facile Approach toward Quantitative Yields and High Specific Surface Areas. *Chemistry of Materials* **2010**, *22* (18), 5216–5221. <https://doi.org/10.1021/cm1012119>.
- (37) Morris, W.; Wang, S.; Cho, D.; Auyeung, E.; Li, P.; Farha, O. K.; Mirkin, C. A. Role of Modulators in Controlling the Colloidal Stability and Polydispersity of the UiO-66 Metal–Organic Framework. *ACS Appl Mater Interfaces* **2017**, *9* (39), 33413–33418. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b01040>.
- (38) Webber, T. E.; Liu, W.-G.; Desai, S. P.; Lu, C. C.; Truhlar, D. G.; Penn, R. L. Role of a Modulator in the Synthesis of Phase-Pure NU-1000. *ACS Appl Mater Interfaces* **2017**, *9* (45), 39342–39346. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b11348>.
- (39) Mondloch, J. E.; Karagiari, O.; Farha, O. K.; Hupp, J. T. Activation of Metal–Organic Framework Materials. *CrystEngComm* **2013**, *15* (45), 9258. <https://doi.org/10.1039/c3ce41232f>.

- (40) Gosselin, A. J.; Rowland, C. A.; Bloch, E. D. Permanently Microporous Metal–Organic Polyhedra. *Chem Rev* **2020**, *120* (16), 8987–9014. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00803>.
- (41) Lee, S.; Jeong, H.; Nam, D.; Lah, M. S.; Choe, W. The Rise of Metal–Organic Polyhedra. *Chem Soc Rev* **2021**, *50* (1), 528–555. <https://doi.org/10.1039/D0CS00443J>.
- (42) Ju, Z.; Liu, G.; Chen, Y.; Yuan, D.; Chen, B. From Coordination Cages to a Stable Crystalline Porous Hydrogen-Bonded Framework. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (20), 4774–4777. <https://doi.org/10.1002/chem.201700798>.
- (43) Nam, D.; Huh, J.; Lee, J.; Kwak, J. H.; Jeong, H. Y.; Choi, K.; Choe, W. Cross-Linking Zr-Based Metal–Organic Polyhedra via Postsynthetic Polymerization. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (11), 7765–7771. <https://doi.org/10.1039/C7SC03847J>.
- (44) Lu, W.; Yuan, D.; Yakovenko, A.; Zhou, H.-C. Surface Functionalization of Metal–Organic Polyhedron for Homogeneous Cyclopropanation Catalysis. *Chemical Communications* **2011**, *47* (17), 4968. <https://doi.org/10.1039/c1cc00030f>.
- (45) Duriska, M. B.; Neville, S. M.; Lu, J.; Iremonger, S. S.; Boas, J. F.; Kepert, C. J.; Batten, S. R. Systematic Metal Variation and Solvent and Hydrogen-Gas Storage in Supramolecular Nanoballs. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (47), 8919–8922. <https://doi.org/10.1002/anie.200903863>.
- (46) Ahmad, N.; Younus, H. A.; Chughtai, A. H.; Verpoort, F. Metal–Organic Molecular Cages: Applications of Biochemical Implications. *Chem Soc Rev* **2015**, *44* (1), 9–25. <https://doi.org/10.1039/C4CS00222A>.
- (47) Vardhan, H.; Yusubov, M.; Verpoort, F. Self-Assembled Metal–Organic Polyhedra: An Overview of Various Applications. *Coord Chem Rev* **2016**, *306*, 171–194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.05.016>.
- (48) Yuan, S.; Feng, L.; Wang, K.; Pang, J.; Bosch, M.; Lollar, C.; Sun, Y.; Qin, J.; Yang, X.; Zhang, P.; Wang, Q.; Zou, L.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Fang, Y.; Li, J.; Zhou, H. Stable Metal–Organic Frameworks: Design, Synthesis, and Applications. *Advanced Materials* **2018**, *30* (37). <https://doi.org/10.1002/adma.201704303>.
- (49) El-Sayed, E.-S. M.; Yuan, Y. Di; Zhao, D.; Yuan, D. Zirconium Metal–Organic Cages: Synthesis and Applications. *Acc Chem Res* **2022**, *55* (11), 1546–1560. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00654>.
- (50) Zhao, D.; Tan, S.; Yuan, D.; Lu, W.; Rezenom, Y. H.; Jiang, H.; Wang, L.; Zhou, H. Surface Functionalization of Porous Coordination Nanocages Via Click Chemistry and Their Application in Drug Delivery. *Advanced Materials* **2011**, *23* (1), 90–93. <https://doi.org/10.1002/adma.201003012>.
- (51) El-Sayed, E.-S. M.; Yuan, D. Metal–Organic Cages (MOCs): From Discrete to Cage-Based Extended Architectures. *Chem Lett* **2020**, *49* (1), 28–53. <https://doi.org/10.1246/cl.190731>.
- (52) Liu, G.; Ju, Z.; Yuan, D.; Hong, M. In Situ Construction of a Coordination Zirconocene Tetrahedron. *Inorg Chem* **2013**, *52* (24), 13815–13817. <https://doi.org/10.1021/ic402428m>.
- (53) Liu, G.; Di Yuan, Y.; Wang, J.; Cheng, Y.; Peh, S. B.; Wang, Y.; Qian, Y.; Dong, J.; Yuan, D.; Zhao, D. Process-Tracing Study on the Postassembly Modification of Highly Stable Zirconium Metal–Organic Cages. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (20), 6231–6234. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03517>.
- (54) Kim, M.; Cohen, S. M. Discovery, Development, and Functionalization of Zr(IV)-Based Metal–Organic Frameworks. *CrystEngComm* **2012**, *14* (12), 4096–4104. <https://doi.org/10.1039/C2CE06491J>.
- (55) Liu, G.; Zeller, M.; Su, K.; Pang, J.; Ju, Z.; Yuan, D.; Hong, M. Controlled Orthogonal Self-Assembly of Heterometal-Decorated Coordination Cages. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (48), 17345–17350. <https://doi.org/10.1002/chem.201604264>.
- (56) Gosselin, A. J.; Decker, G. E.; McNichols, B. W.; Baumann, J. E.; Yap, G. P. A.; Sellinger, A.; Bloch, E. D. Ligand-Based Phase Control in Porous Zirconium Coordination Cages. *Chemistry of Materials* **2020**, *32* (13), 5872–5878. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c01965>.
- (57) Brühwiler, D. Postsynthetic Functionalization of Mesoporous Silica. *Nanoscale* **2010**, *2* (6), 887. <https://doi.org/10.1039/c0nr00039f>.
- (58) Mehdi, A.; Reye, C.; Corriu, R. From Molecular Chemistry to Hybrid Nanomaterials. Design and Functionalization. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (2), 563–574. <https://doi.org/10.1039/B920516K>.
- (59) Tanabe, K. K.; Cohen, S. M. Postsynthetic Modification of Metal–Organic Frameworks—a Progress Report. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (2), 498–519. <https://doi.org/10.1039/C0CS00031K>.
- (60) Cohen, S. M. Postsynthetic Methods for the Functionalization of Metal–Organic Frameworks. *Chem Rev* **2012**, *112* (2), 970–1000. <https://doi.org/10.1021/cr200179u>.

- (61) Wang, Z.; Cohen, S. M. Postsynthetic Covalent Modification of a Neutral Metal–Organic Framework. *J Am Chem Soc* **2007**, 129 (41), 12368–12369. <https://doi.org/10.1021/ja074366o>.
- (62) Goto, Y.; Sato, H.; Shinkai, S.; Sada, K. “Clickable” Metal–Organic Framework. *J Am Chem Soc* **2008**, 130 (44), 14354–14355. <https://doi.org/10.1021/ja7114053>.
- (63) Mir, M. H.; Koh, L. L.; Tan, G. K.; Vittal, J. J. Single-Crystal to Single-Crystal Photochemical Structural Transformations of Interpenetrated 3 D Coordination Polymers by [2+2] Cycloaddition Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49 (2), 390–393. <https://doi.org/10.1002/anie.200905898>.
- (64) 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. <https://doi.org/10.1021/cr200304e>.
- (65) 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. <https://doi.org/10.1038/nature01650>.
- (66) GAO. *HIGH-RISK SERIES Substantial Efforts Needed to Achieve Greater Progress on High-Risk Areas Report to Congressional Committees United States Government Accountability Office*; **2019**.
- (67) Naidu, R.; Biswas, B.; Willett, I. R.; Cribb, J.; Kumar Singh, B.; Paul Nathanail, C.; Coulon, F.; Semple, K. T.; Jones, K. C.; Barclay, A.; John Aitken, R. Chemical Pollution: A Growing Peril and Potential Catastrophic Risk to Humanity. *Environment International*. Elsevier Ltd November 1, **2021**. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106616>.
- (68) Gruber, K. Cleaning up Pollutants to Protect Future Health. *Nature* **2018**, 555 (7695), S20–S22. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-02481-5>.
- (69) Szinicz, L. History of Chemical and Biological Warfare Agents. *Toxicology* **2005**, 214 (3), 167–181. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.06.011>.
- (70) Yang, Y. C. Chemical Detoxification of Nerve Agent VX. *Accounts of Chemical Research*. **1999**, pp 109–115. <https://doi.org/10.1021/ar970154s>.
- (71) Kim, K.; Tsay, O. G.; Atwood, D. A.; Churchill, D. G. Destruction and Detection of Chemical Warfare Agents. *Chemical Reviews*. September 14, **2011**, pp 5345–5403. <https://doi.org/10.1021/cr100193y>.
- (72) Chai, P. R.; Boyer, E. W.; Al-Nahhas, H.; Erickson, T. B. Toxic Chemical Weapons of Assassination and Warfare: Nerve Agents VX and Sarin. *Toxicol Commun* **2017**, 1 (1), 21–23. <https://doi.org/10.1080/24734306.2017.1373503>.
- (73) BBC Mundo. Novichok: Qué Es y Cómo Actúa El Agente Nervioso de Origen Soviético Que Alemania Dice Que Se Usó Contra Alexei Navalny. *BBC News Mundo*. **2020**.
- (74) *Organización para la Prohibición de las Armas Químicas*. <https://www.opcw.org/es> (accessed **2023-07-18**).
- (75) Costa, L. G. Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicological Sciences*. Oxford University Press March 1, **2018**, pp 24–35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>.
- (76) Ganie, S. Y.; Javaid, D.; Hajam, Y. A.; Reshi, M. S. Mechanisms and Treatment Strategies of Organophosphate Pesticide Induced Neurotoxicity in Humans: A Critical Appraisal. *Toxicology*. Elsevier Ireland Ltd April 30, **2022**. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153181>.
- (77) Antonijevic, B.; Stojiljkovic, M. P. Unequal Efficacy of Pyridinium Oximes in Acute Organophosphate Poisoning. *Clin Med Res* **2007**, 5 (1), 71–82. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.701>.
- (78) Eyer, P. The Role of Oximes in the Management of Organophosphorus Pesticide Poisoning. *Toxicol Rev* **2003**, 22 (3), 165–190. <https://doi.org/10.2165/00139709-200322030-00004>.
- (79) Mercey, G.; Verdelet, T.; Renou, J.; Kliachyna, M.; Baati, R.; Nachon, F.; Jean, L.; Renard, P.-Y. Reactivators of Acetylcholinesterase Inhibited by Organophosphorus Nerve Agents. *Acc Chem Res* **2012**, 45 (5), 756–766. <https://doi.org/10.1021/ar2002864>.
- (80) Kim, K.; Tsay, O. G.; Atwood, D. A.; Churchill, D. G. Destruction and Detection of Chemical Warfare Agents. *Chem Rev* **2011**, 111 (9), 5345–5403. <https://doi.org/10.1021/cr100193y>.
- (81) Ganie, S. Y.; Javaid, D.; Hajam, Y. A.; Reshi, Mohd. S. Mechanisms and Treatment Strategies of Organophosphate Pesticide Induced Neurotoxicity in Humans: A Critical Appraisal. *Toxicology* **2022**, 472, 153181. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153181>.
- (82) Mali, H.; Shah, C.; Raghunandan, B. H.; Prajapati, A. S.; Patel, D. H.; Trivedi, U.; Subramanian, R. B. Organophosphate Pesticides an Emerging Environmental Contaminant: Pollution, Toxicity, Bioremediation

- Progress, and Remaining Challenges. *Journal of Environmental Sciences* **2023**, 127, 234–250. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2022.04.023>.
- (83) Gupta, R. C. Classification and Uses of Organophosphates and Carbamates. In *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds*; Elsevier, **2006**; pp 5–24. <https://doi.org/10.1016/B978-012088523-7/50003-X>.
- (84) Gupta, P. K. Pesticide Exposure—Indian Scene. *Toxicology* **2004**, 198 (1–3), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.01.021>.
- (85) Moyer, R. A.; Sidell, F. R.; Salem, H. Nerve Agents. In *Encyclopedia of Toxicology*; Elsevier, **2014**; pp 483–488. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00635-7>.
- (86) Chambers, J. E. Organophosphates, Serine Esterase Inhibition, and Modeling of Organophosphate Toxicity. *Toxicological Sciences* **2004**, 77 (2), 185–187. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh060>.
- (87) Mercey, G.; Verdet, T.; Renou, J.; Kliachyna, M.; Baati, R.; Nachon, F.; Jean, L.; Renard, P.-Y. Reactivators of Acetylcholinesterase Inhibited by Organophosphorus Nerve Agents. *Acc Chem Res* **2012**, 45 (5), 756–766. <https://doi.org/10.1021/ar2002864>.
- (88) Worek, F.; Thiermann, H.; Szinicz, L.; Eyer, P. Kinetic Analysis of Interactions between Human Acetylcholinesterase, Structurally Different Organophosphorus Compounds and Oximes. *Biochem Pharmacol* **2004**, 68 (11), 2237–2248. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.038>.
- (89) Maxwell, D. M.; Brecht, K. M.; Koplovitz, I.; Sweeney, R. E. Acetylcholinesterase Inhibition: Does It Explain the Toxicity of Organophosphorus Compounds? *Arch Toxicol* **2006**, 80 (11), 756–760. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0120-2>.
- (90) Gorecki, L.; Korabecny, J.; Musilek, K.; Malinak, D.; Nepovimova, E.; Dolezal, R.; Jun, D.; Soukup, O.; Kuca, K. SAR Study to Find Optimal Cholinesterase Reactivator against Organophosphorous Nerve Agents and Pesticides. *Arch Toxicol* **2016**, 90 (12), 2831–2859. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1827-3>.
- (91) Millard, C. B.; Koellner, G.; Ordentlich, A.; Shafferman, A.; Silman, I.; Sussman, J. L. Reaction Products of Acetylcholinesterase and VX Reveal a Mobile Histidine in the Catalytic Triad. *J Am Chem Soc* **1999**, 121 (42), 9883–9884. <https://doi.org/10.1021/ja992704i>.
- (92) Carletti, E.; Colletier, J.-P.; Dupeux, F.; Trovaslet, M.; Masson, P.; Nachon, F. Structural Evidence That Human Acetylcholinesterase Inhibited by Tabun Ages through O-Dealkylation. *J Med Chem* **2010**, 53 (10), 4002–4008. <https://doi.org/10.1021/jm901853b>.
- (93) Sanson, B.; Nachon, F.; Colletier, J.-P.; Froment, M.-T.; Toker, L.; Greenblatt, H. M.; Sussman, J. L.; Ashani, Y.; Masson, P.; Silman, I.; Weik, M. Crystallographic Snapshots of Nonaged and Aged Conjugates of Soman with Acetylcholinesterase, and of a Ternary Complex of the Aged Conjugate with Pralidoxime. *J Med Chem* **2009**, 52 (23), 7593–7603. <https://doi.org/10.1021/jm900433t>.
- (94) Masson, P.; Nachon, F.; Lockridge, O. Structural Approach to the Aging of Phosphorylated Cholinesterases. *Chem Biol Interact* **2010**, 187 (1–3), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.03.027>.
- (95) Segall, Y.; Waysbort, D.; Barak, D.; Ariel, N.; Doctor, B. P.; Grunwald, J.; Ashani, Y. Direct Observation and Elucidation of the Structures of Aged and Nonaged Phosphorylated Cholinesterases by Phosphorus-31 NMR Spectroscopy. *Biochemistry* **1993**, 32 (49), 13441–13450. <https://doi.org/10.1021/bi00212a009>.
- (96) Worek, F.; Thiermann, H.; Szinicz, L.; Eyer, P. Kinetic Analysis of Interactions between Human Acetylcholinesterase, Structurally Different Organophosphorus Compounds and Oximes. *Biochem Pharmacol* **2004**, 68 (11), 2237–2248. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.038>.
- (97) Costanzi, S.; Machado, J.-H.; Mitchell, M. Nerve Agents: What They Are, How They Work, How to Counter Them. *ACS Chem Neurosci* **2018**, 9 (5), 873–885. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00148>.
- (98) Alozi, M.; Rawas-Qalaji, M. Treating Organophosphates Poisoning: Management Challenges and Potential Solutions. *Crit Rev Toxicol* **2020**, 50 (9), 764–779. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1837069>.
- (99) Bai, Y.; Dou, Y.; Xie, L.-H.; Rutledge, W.; Li, J.-R.; Zhou, H.-C. Zr-Based Metal–Organic Frameworks: Design, Synthesis, Structure, and Applications. *Chem Soc Rev* **2016**, 45 (8), 2327–2367. <https://doi.org/10.1039/C5CS00837A>.
- (100) Momeni, M. R.; Cramer, C. J. Dual Role of Water in Heterogeneous Catalytic Hydrolysis of Sarin by Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks. *ACS Appl Mater Interfaces* **2018**, 10 (22), 18435–18439. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b03544>.
- (101) Gil-San-Millan, R.; López-Maya, E.; Hall, M.; Padial, N. M.; Peterson, G. W.; DeCoste, J. B.; Rodríguez-Albelo, L. M.; Oltra, J. E.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. Chemical Warfare Agents Detoxification Properties of

- Zirconium Metal–Organic Frameworks by Synergistic Incorporation of Nucleophilic and Basic Sites. *ACS Appl Mater Interfaces* **2017**, 9 (28), 23967–23973. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b06341>.
- (102) Antonijevic, B.; Stojiljkovic, M. P. Unequal Efficacy of Pyridinium Oximes in Acute Organophosphate Poisoning. *Clin Med Res* **2007**, 5 (1), 71–82. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.701>.
- (103) Doctor, B. P.; Saxena, A. Bioscavengers for the Protection of Humans against Organophosphate Toxicity. *Chem Biol Interact* **2005**, 157–158, 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.10.024>.
- (104) I. Primožic; R. Odžak; S. Tomic; V. Simeon-Rudolf; E. Reiner. Pyridinium, Imidazolium, and Quinuclidinium Oximes: Synthesis, Interaction with Native and Phosphylated Cholinesterases, and Antidotes against Organophosphorus Compounds. *J Med Chem Def* **2024**, 2, 1–30.
- (105) Ashani, Y. Prospective of Human Butyrylcholinesterase as a Detoxifying Antidote and Potential Regulator of Controlled-Release Drugs. *Drug Dev Res* **2000**, 50 (3–4), 298–308. [https://doi.org/10.1002/1098-2299\(200007/08\)50:3/4<298::AID-DDR13>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1098-2299(200007/08)50:3/4<298::AID-DDR13>3.0.CO;2-X).
- (106) Chilukuri, N.; Parikh, K.; Sun, W.; Naik, R.; Tipparaju, P.; Doctor, B. P.; Saxena, A. Polyethylene Glycosylation Prolongs the Circulatory Stability of Recombinant Human Butyrylcholinesterase. *Chem Biol Interact* **2005**, 157–158, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.10.013>.
- (107) Worek, F.; Thiermann, H.; Wille, T. Organophosphorus Compounds and Oximes: A Critical Review. *Arch Toxicol* **2020**, 94 (7), 2275–2292. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02797-0>.
- (108) Bismuth C; Inns RH; Marrs TC. Efficacy, Toxicity and Clinical Use of Oximes in Anticholinesterase Poisoning. *Butterworth & Heinemann* **1992**, 555–577.
- (109) Kassa, J. Review of Oximes in the Antidotal Treatment of Poisoning by Organophosphorus Nerve Agents. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**, 40 (6), 803–816. <https://doi.org/10.1081/CLT-120015840>.
- (110) Worek, F.; Thiermann, H.; Wille, T. Oximes in Organophosphate Poisoning: 60 Years of Hope and Despair. *Chem Biol Interact* **2016**, 259, 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.032>.
- (111) Ballabh, P.; Braun, A.; Nedergaard, M. The Blood–Brain Barrier: An Overview. *Neurobiol Dis* **2004**, 16 (1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016>.
- (112) Chambers, J. E.; Dail, M. B.; Meek, E. C. Oxime-Mediated Reactivation of Organophosphate-Inhibited Acetylcholinesterase with Emphasis on Centrally-Active Oximes. *Neuropharmacology* **2020**, 175, 108201. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108201>.
- (113) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D.; Järvinen, T.; Savolainen, J. Prodrugs: Design and Clinical Applications. *Nat Rev Drug Discov* **2008**, 7 (3), 255–270. <https://doi.org/10.1038/nrd2468>.
- (114) Shih, T.-M.; Guarisco, J. A.; Myers, T. M.; Kan, R. K.; McDonough, J. H. The Oxime Pro-2-PAM Provides Minimal Protection against the CNS Effects of the Nerve Agents Sarin, Cyclosarin, and VX in Guinea Pigs. *Toxicol Mech Methods* **2011**, 21 (1), 53–62. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.529190>.
- (115) Wilhelm, C. M.; Snider, T. H.; Babin, M. C.; Jett, D. A.; Platoff, G. E.; Yeung, D. T. A Comprehensive Evaluation of the Efficacy of Leading Oxime Therapies in Guinea Pigs Exposed to Organophosphorus Chemical Warfare Agents or Pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* **2014**, 281 (3), 254–265. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.10.009>.
- (116) Radić, Z.; Sit, R. K.; Kovarik, Z.; Berend, S.; Garcia, E.; Zhang, L.; Amitai, G.; Green, C.; Radić, B.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Taylor, P. Refinement of Structural Leads for Centrally Acting Oxime Reactivators of Phosphylated Cholinesterases. *Journal of Biological Chemistry* **2012**, 287 (15), 11798–11809. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.333732>.
- (117) Sit, R. K.; Radić, Z.; Gerardi, V.; Zhang, L.; Garcia, E.; Katalinić, M.; Amitai, G.; Kovarik, Z.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Taylor, P. New Structural Scaffolds for Centrally Acting Oxime Reactivators of Phosphylated Cholinesterases. *Journal of Biological Chemistry* **2011**, 286 (22), 19422–19430. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.230656>.
- (118) Gaohua, L.; Miao, X.; Dou, L. Crosstalk of Physiological PH and Chemical PKa under the Umbrella of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2021**, 17 (9), 1103–1124. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1951223>.
- (119) Jain, K. K. Drug Delivery Systems - An Overview; **2008**; pp 1–50. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-210-6_1.

- (120)Vallet-Regí, M.; Balas, F.; Arcos, D. Mesoporous Materials for Drug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46 (40), 7548–7558. <https://doi.org/10.1002/anie.200604488>.
- (121)Swarbrick, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*; CRC Press, **2013**. <https://doi.org/10.1201/b19309>.
- (122)Mai, W. X.; Meng, H. Mesoporous Silica Nanoparticles: A Multifunctional Nano Therapeutic System. *Integrative Biology* **2013**, 5 (1), 19–28. <https://doi.org/10.1039/c2ib20137b>.
- (123)Yih, T. C.; Al-Fandi, M. Engineered Nanoparticles as Precise Drug Delivery Systems. *J Cell Biochem* **2006**, 97 (6), 1184–1190. <https://doi.org/10.1002/jcb.20796>.

OBJETIVOS

En las últimas décadas, el uso de armas químicas basadas en compuestos organofosforados ha generado gran preocupación a nivel global debido a su potencial devastador en conflictos bélicos y actos de terrorismo. Estos agentes neurotóxicos tienen el principal problema de que son compuestos organofosforados (OPs), los cuales presentan un riesgo importante para la vida y salud humana. Estos compuestos están diseñados para inhibir irreversiblemente la acetilcolinesterasa (AChE) en el sistema nervioso, provocan efectos letales incluso en dosis mínimas.

A pesar de la existencia de tratados internacionales como la Convención sobre Armas Químicas (CAQ), varios incidentes recientes han demostrado la persistencia en el desarrollo y uso de estos compuestos en escenarios de guerra y ataques contra la población civil. La complejidad de su detección y neutralización, así como su rápida acción y alta toxicidad, han impulsado el desarrollo de nuevos materiales con capacidad catalítica que sean capaces de detoxificar estos compuestos organofosforados, con el objetivo de mitigar sus efectos y fortalecer la seguridad global.

Además, actualmente existen procedimientos para el tratamiento de posibles intoxicaciones por compuestos organofosforados, a través del uso de agentes reactivadores de la AChE. Entre estos agentes reactivadores destaca el uso de oximas pero esta familia de compuestos tienen una serie de limitaciones como el bajo rendimiento terapéutico (se necesita dosificar el agente de manera controlada en el tiempo). Todo esto provoca que el desarrollo de materiales para el transporte y liberación controlada de estos fármacos sea muy interesante para el tratamiento de intoxicaciones.

En este contexto, esta Tesis Doctoral presenta como objetivo principal el uso de redes metalorgánicas porosas (MOFs) de manera individual o soportados sobre otros materiales porosos clásicos como el carbón activo, y poliedros metalorgánicos porosos (MOPs) como materiales duales en: (i) la captura y/o degradación de compuestos organofosforados y (ii) el transporte y liberación controlada de fármacos que sean capaces de actuar como tratamiento para las intoxicaciones por compuestos

OBJETIVOS

organofosforados. Este objetivo general se puede concretar en los siguientes objetivos:

1. Procesar redes metalorgánicas porosas (MOFs) altamente robustas sobre materiales porosos clásicos. Concretamente se busca una sinergia entre el amplio espectro de adsorción y la fácil procesabilidad de los materiales de carbón activo en combinación con las propiedades catalíticas detoxificadoras frente a compuestos organofosforados que presentan los MOFs, para así poder preparar filtros autolimpiables de cara al uso de pesticidas o compuestos tóxicos relacionados.
2. Sintetizar y caracterizar una serie de poliedros metalorgánicos porosos (MOPs) catiónicos basados en la familia Zr(IV) $[(n\text{-butilCpZr})_3(\text{OH})_3\text{O})_4\text{L}_6]\text{Cl}_6$. Dentro de esta familia el objetivo se centra sobre los materiales Zr-MOP-1; H_2L = ácido tereftálico, $n\text{-butilCp}$ = $n\text{-butilciclopentadienilo}$; Zr-MOP-1- NH_2 ; H_2L = ácido tereftálico, Zr-MOP-10; H_2L = ácido bifeníl-4,4'-dicarboxílico).
3. Evaluar de la capacidad que presentan estos MOPs de zirconio para capturar el modelo de agente nervioso diisopropilfluorofosfato (DIFP) en condiciones biológicas, así como comprobar la capacidad de estos materiales para utilizar su cavidad interior como huésped para poder almacenar el fármaco conocido como pralidoxima (2-PAM, 2-[(hidroxiimino)metil]-1-metilpiridin-1-ium) y así poder emplearlo como transportador o vehículo de fármacos contra el envenenamiento por compuestos organofosforados.
4. Evaluar la eficacia que tienen los MOPs de Zr como vehículos transportadores de fármacos para el estudio de la reactivación enzimática de la encima acetilcolinesterasa inhibida, previamente inhibida por el simulante de guerra DIFP.

CAPÍTULO II:

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON
REDES METALORGÁNICAS POROSAS
(MOFs)

1. Introducción

Como se mencionó en el **Capítulo I** de introducción, los pesticidas y agentes neurotóxicos de guerra química (CWAs) basados en los compuestos de tipo organofosforado son compuestos extremadamente tóxicos debido a su capacidad para penetrar tejidos fácilmente y a la naturaleza lábil de los enlaces P–X (X = O, F, S).^{1,2} La principal consecuencia y problema de estos compuestos es que se unen de manera irreversible al sitio activo de la acetilcolinesterasa (AChE), inhibiendo su función y causando daños concomitantes al sistema nervioso central (sobrestimulación debida a la acumulación del neurotransmisor).^{3–5}

La preocupación global derivada de actores desestabilizadores que han empleado (y previsiblemente pueden volver a emplear) agentes neurotóxicos^{6–8} ha motivado la investigación en la formulación de adsorbentes protectores. En este contexto, se ha optado por materiales basados en carbón activado (AC), gracias a su elevada área superficial, propiedades hidrofóbicas y porosidad ajustable, características que los hacen idóneos para diversas aplicaciones.^{9,10} Además, su capacidad para ser moldeados en esferas y fibras textiles facilita su integración en dispositivos como máscaras de barrera química y equipamiento para entornos militares y civiles. Por otro lado, una de las principales cualidades de los materiales de carbón activado es su excelente estabilidad térmica, resistiendo altas temperaturas sin degradarse. No obstante, la propensión a la fisisorción inherente a estos adsorbentes puede resultar en la acumulación de contaminantes, generando emisiones secundarias, lo que obliga a la destrucción del material tras su exposición a sustancias tóxicas.^{11–14}

En este contexto, las redes metalorgánicas de zirconio, también conocidas como MOFs y que combinan centros metálicos ácidos de Lewis y sitios básicos/nucleofílicos, los convierten en catalizadores hidrolíticos efectivos para la descontaminación de agentes químicos de guerra.^{15–20} Sin embargo, dado que los MOFs suelen obtenerse en forma de polvo, su procesabilidad como filtros es algo más complicada y por ello es necesario conformarlos para integrarlos en sistemas de protección.^{21–24} Por otro lado, aunque los MOFs son muy robustos, no llegan a los valores de estabilidad que presentan los materiales de carbón activado. Además,

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

muchos catalizadores basados en MOFs, y especialmente los de zirconio (Zr-MOFs), tienen el gran problema de que se ven afectados por los propios productos de la degradación hidrolítica de los OPs conocidos como organofosfatos,²⁵ quedando adsorbidos en los sitios activos del MOF y requiriendo por lo tanto de la adición de medios tamponados básicos de aminas para que el proceso de detoxificación avance. Esto supone una gran limitación para su aplicabilidad real.

Es por todo ello que adquiere gran importancia la fabricación y aplicación de materiales híbridos formados a partir de varios materiales, con la intención de conseguir sinergias que mejoren las propiedades y aplicaciones de los materiales originales.²⁶ Existen varios tipos de materiales híbridos que se distinguen según la forma en que se combinan e integran sus componentes. Entre ellos se pueden mencionar:

- **Híbridos homogéneos o mixtos:** En estos sistemas, los componentes se distribuyen a nivel molecular o nanométrico sin una separación definida.²⁷ Este tipo de integración es típico en materiales como los MOFs o COFs, donde las propiedades orgánicas e inorgánicas se entrelazan en una red continua.
- **Híbridos en capas o estratificados:** Consisten en la superposición de varias capas, cada una compuesta por un material distinto. En estos sistemas, cada capa aporta características específicas, y la disposición secuencial permite el diseño de propiedades funcionales a lo largo del espesor del material.
- **Híbridos interpenetrados:** Se refiere a la formación de dos o más redes o fases que se entrelazan de manera inseparable, sin que una actúe exclusivamente como núcleo o cáscara. Esta interpenetración favorece la interacción directa entre las fases, lo que puede potenciar propiedades como la estabilidad, la porosidad o la actividad catalítica.
- **Híbridos de dispersión:**²⁸ En estos materiales, se incorporan nanopartículas, fibras o láminas de un componente en una matriz continua (por ejemplo, polimérica o cerámica), sin que se forme una estructura jerárquica definida. La dispersión homogénea de estos refuerzos en la matriz

puede mejorar propiedades mecánicas, térmicas o funcionales del material final.

- **Híbridos núcleo-cáscara (core-shell):** Son materiales compuestos en los que un componente central (núcleo) se encuentra recubierto por una capa externa (cáscara)(*Figura 2.1*), de forma que cada parte aporta propiedades específicas y complementarias.²⁹ Esta estructura jerárquica permite combinar, por ejemplo, la estabilidad o funcionalidad del núcleo con la reactividad, selectividad o capacidad de protección de la cáscara.



Figura 2.1. Ejemplo de híbrido del tipo núcleo-cáscara.

Cada uno de estos enfoques permite diseñar y optimizar materiales híbridos con propiedades específicas para aplicaciones particulares, aprovechando la sinergia entre las características de sus componentes.

Existen muchos métodos de síntesis para estos materiales híbridos entre los que destacan la síntesis Sol-Gel,^{30,31} la síntesis de autoensamblaje,³² síntesis de crecimiento Capa a Capa (del inglés, Layer By Layer, LBL),³³ síntesis de polimerización in situ,³⁴ síntesis asistida por plantillas,³⁵ síntesis solvotermal e hidrotérmica,³⁶ síntesis asistida por microondas,³⁷ síntesis por deposición por capas atómicas (ALD)³⁸, etc.

Cada uno de estos métodos ofrece ventajas específicas en términos de control de la morfología, tamaño de partícula, estabilidad y funcionalidad, permitiendo diseñar materiales híbridos adaptados a aplicaciones en catálisis y adsorción.

En estudios previos del grupo de investigación,¹¹ se investigó sobre el crecimiento de películas delgadas del MOF de zirconio prototípico UiO-66 sobre

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

carbón activado conformado y oxidado con H_2O_2 utilizando el método sintético capa a capa. Sin embargo, los materiales resultantes mostraron una capacidad limitada para hidrolizar el modelo de agente neurotóxico tipo G, diisopropilfluorofosfato (DIFP), debido a la fuerte competencia con el proceso de fisisorción en la estructura porosa hidrofóbica del carbón activado.

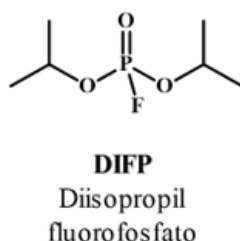


Figura 2.2. Estructura del diisopropilfluorofosfato (DIFP).

En este **Capítulo II** de la presente **Tesis Doctoral**, se realiza un estudio integral sobre el impacto de la estructura porosa de diferentes tipos de esferas de carbón activado (microporosas vs micro-mesoporosas) y de oxidantes comunes superficiales (H_2O_2 , HNO_3 y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$) en el crecimiento de películas delgadas de $\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{benzeno-1,4-dicarboxilato-2-X})_6$ ($\text{X} = \text{H} \rightarrow \text{UiO-66}$; $\text{X} = \text{NH}_2 \rightarrow \text{UiO-66-NH}_2$),³⁹ con el objetivo de obtener híbridos tipo núcleo-cáscara MOF@esferas de carbón activado (MOF@AC). Esto se realizó para evaluar la idoneidad de los adsorbentes híbridos en la prevención de problemas de emisiones secundarias en filtros protectores contra agentes químicos de guerra.

Como se ha mencionado anteriormente, a lo largo de este **Capítulo** se detallarán los aspectos más relevantes obtenidos en el estudio de la formación de adsorbentes híbridos de tipo núcleo-cáscara basados en estructuras metalorgánicas@esferas de carbón activado (MOF@AC).

2. Funcionalización de materiales de carbón activado previa a la incorporación de redes metalorgánicas porosas

El primer paso para la elaboración de toda la serie de materiales evaluados en este estudio consiste en analizar el efecto de tres métodos oxidativos distintos sobre esferas de carbón activado de origen comercial, proporcionadas por la compañía Blücher (**Tabla 2.1**), que abarcan desde carbón activado microporoso (AC, Y001-Y003) hasta carbón activado micro-/mesoporoso (AC, Y004-Y005) con el objetivo de estudiar el impacto de la estructura porosa en la oxidación, funcionalización y el crecimiento posterior de películas delgadas de MOF.

	Esferas microporosas			Esferas micro/mesoporosas	
Nombre	AC-Y001	AC-Y002	AC-Y003	AC-Y004	AC-Y005
Tamaño partícula (μm)	170	470	470	390	475
Tamaño de poro (nm)	0,9	0,7	0,8; 1,3	0,8; 1,3; 17	1,1; 18

Tabla 2.1. Tipos de esferas de carbón activado.

Previo a cualquier tratamiento sobre las muestras se comprueba la porosidad de estos materiales originales mediante medidas de adsorción de N_2 y determinación de la distribución del tamaño de poro de los materiales (**Figura 2.3. y Figura 2.36.**).

Con estos resultados se confirman que los materiales Y001-Y003 son microporosos, adsorbiendo una menor cantidad de nitrógeno y con una menor distribución del tamaño de poro mientras que las muestras de carbón Y004-Y005 son micro-mesoporosas.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

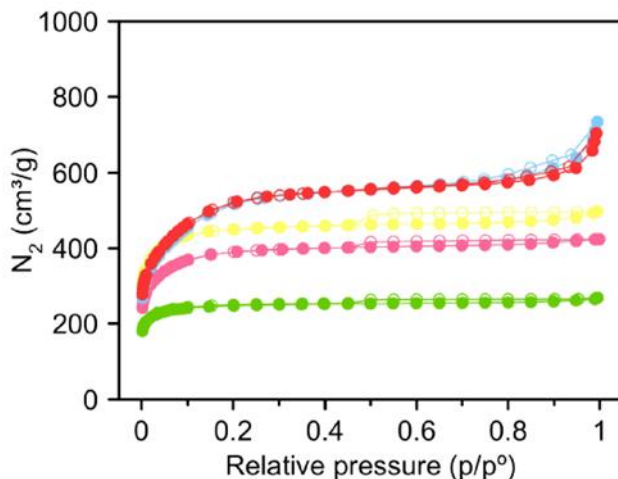


Figura 2.3. Isotermas de adsorción de nitrógeno de las esferas de carbón activado originales: AC(Y001) (curva amarilla), AC(Y002) (curva verde), AC(Y003) (curva rosa), AC(Y004) (curva azul) y AC(Y005) (curva roja).

Los métodos oxidativos que se pretenden llevar a cabo se fundamentan en la oxidación superficial de las esferas de carbón activado utilizando tres agentes oxidantes: peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que a priori es un método poco agresivo con los materiales, ácido nítrico (HNO_3) y persulfato de amonio ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$), siendo estos dos últimos tratamientos a priori más agresivos con los materiales de carbón activado.

El propósito principal de este tratamiento oxidativo es aumentar la densidad de grupos carboxilato ($-\text{COOH}$) en la superficie del carbón activado, ya que dichos grupos son fundamentales para promover el anclaje y la nucleación del MOF durante las etapas posteriores de síntesis. La introducción de estos grupos funcionales mejora la capacidad de interacción entre el sustrato y los precursores del MOF, lo que se traduce en un crecimiento más uniforme y estable del recubrimiento en la superficie del material. La **Figura 2.4** ilustra cómo se generan los grupos $-\text{COOH}$ en la superficie del material de carbón activado.

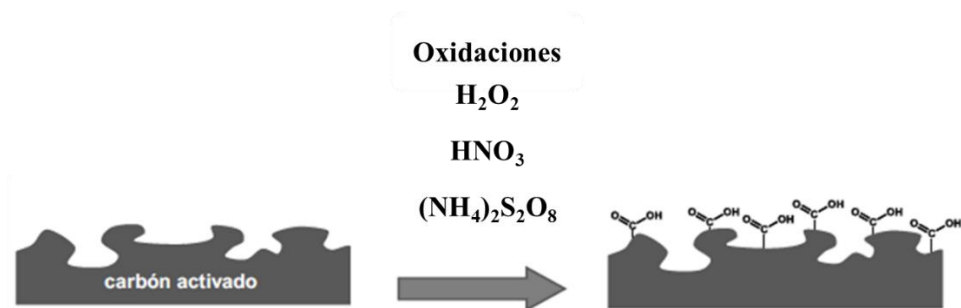


Figura 2.4. Formación de los grupos carboxilato en la superficie del carbón activado tras las oxidaciones.

Para llevar a cabo esta funcionalización, se han optimizado las condiciones de oxidación de cada método (ver en detalles experimentales) con el fin de favorecer la incorporación de grupos funcionales oxigenados en su superficie, tales como hidroxilos (-OH), carbonilos (-C=O) y carboxilatos (-COOH). Este proceso modifica la química superficial del carbón, aumentando su polaridad y la capacidad de interacción con moléculas polares o catalíticamente activas. Además, la oxidación puede influir en la estructura porosa del material: en condiciones controladas, se logra aumentar la densidad de sitios reactivos sin afectar significativamente el área superficial; sin embargo, tratamientos excesivos o muy agresivos pueden dañar la red porosa, reduciendo su área y, en consecuencia, su eficacia como soporte para el crecimiento del MOF a posteriori. La oxidación introduce funcionalidades que potencian las interacciones químicas en la superficie del carbón activado, pero debe ser optimizada para evitar la degradación estructural del material.

El primer objetivo de este **Capítulo** es determinar cuál de estos tres métodos oxidativos proporciona la funcionalización óptima de la superficie de los materiales de carbón activado, evaluando parámetros como la densidad de grupos carboxilato, la integridad de la estructura porosa y la capacidad de los materiales oxidados para soportar el crecimiento subsecuente del MOF. De esta manera, se busca establecer una plataforma robusta que permita el desarrollo de materiales híbridos MOF@AC con propiedades sinérgicas (**Figura 2.5**).

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

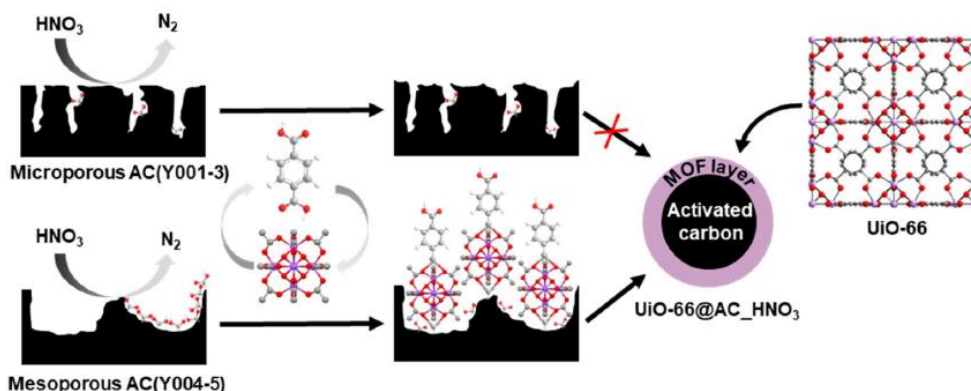


Figura 2.5. Oxidación superficial de esferas de carbón activado microporoso (parte superior) y mesoporoso (parte inferior), seguida del crecimiento capa a capa de películas delgadas de UiO-66. Código de colores: oxígeno, rojo; hidrógeno, blanco; circonio, púrpura; y carbono, gris.

Tras los distintos tratamientos oxidativos aplicados a las esferas de carbón, se procede a funcionalizar los materiales para incorporar elementos como nitrógeno (N) o azufre (S) en su superficie mediante la introducción de grupos nitrogenados y sulfurados, utilizando para ello tratamientos con urea y tiourea, respectivamente. La finalidad de introducir estos grupos funcionales es establecer una plataforma para realizar modificaciones postsintéticas (PSM) a posteriori, permitiendo la incorporación de otras cadenas o grupos de interés que confieran propiedades adicionales y aplicaciones prometedoras a los materiales.

Al igual que en el caso de los tratamientos oxidativos, tras estas funcionalizaciones con urea y tiourea se evaluó minuciosamente el efecto de estos procesos de funcionalización superficial, con especial atención en no comprometer la integridad estructural de las esferas de carbón activado. Es fundamental evitar daños en la red porosa del carbón, ya que una reducción en su área superficial afectaría negativamente su eficacia como soporte para el crecimiento subsecuente del MOF.

3. Estudio catalítico de la degradación de compuestos organofosforados

3.1.Efecto de la oxidación previa y funcionalización superficial en el crecimiento del MOF

Con la intención de comprobar el mejor método y así comprobar el efecto de los diferentes oxidantes (H_2O_2 , HNO_3 y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$), de todos los cinco tipos de esferas de carbón activado disponibles solo se seleccionan las esferas de carbón activado micro-/mesoporosas AC(Y005). Además, tras las oxidaciones se realizan los tratamientos con urea y tiourea para poder evaluar cual es el mejor material sobre el que crecer el MOF. De este modo, todas las muestras se nombran AC(Y005)_Ox_Func, siendo Ox=oxidante (H_2O_2 , HNO_3 y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$) y Func=urea/tiourea

El seguimiento y caracterización de todos estos tratamientos se lleva a cabo mediante técnicas de caracterización superficiales como son las isotermas de adsorción de N_2 , espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) y las curvas de valoración ácido-base.

Atendiendo a los resultados de las pruebas de adsorción de N_2 que se muestran en la **Figura 2.6**, se observa una disminución del área superficial después de cada tratamiento oxidativo y llama la atención el cambio tan significativo que ocurre con el tratamiento con tiourea para todas las muestras.

En la **Figura 2.6** y en los datos recogidos en la **Tabla 2.2** se evidencia una tendencia a la disminución del área superficial BET con cada tratamiento oxidativo aplicado. Específicamente, se observa una reducción del 3,5 % tras el tratamiento con peróxido de hidrógeno, del 9,6 % con ácido nítrico y, finalmente, una disminución aproximada del 15,4 % en el caso del tratamiento con persulfato de amonio. Estos resultados son coherentes con lo planteado previamente y se pueden explicar en función de la agresividad relativa de cada oxidante frente a la superficie del carbón activado. Mientras que el peróxido de hidrógeno actúa de forma menos agresiva, permitiendo una oxidación moderada, el persulfato de amonio resulta ser el agente

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

oxidante más severo, lo que conduce a una mayor alteración de la red porosa y, por consiguiente, a una reducción más pronunciada del área superficial.

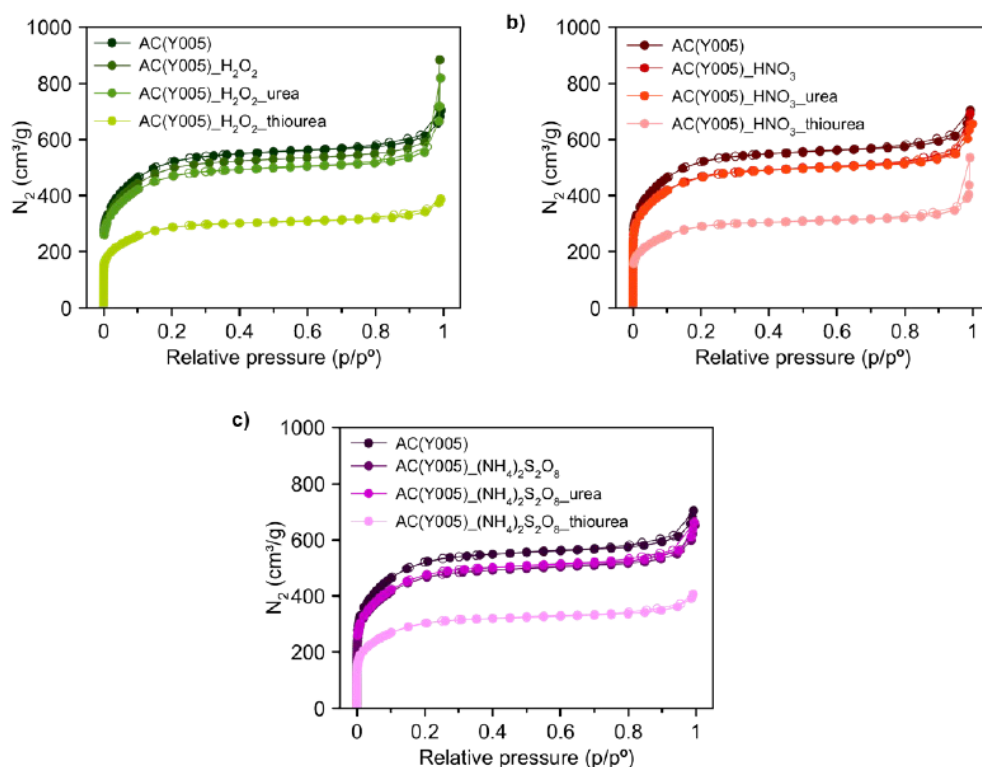


Figura 2.6. Isothermas de adsorción de nitrógeno a 77 K para las esferas de carbón activado AC(Y005) oxidadas con (a) H₂O₂, (b) HNO₃ y (c) (NH₄)₂S₂O₈, seguidas de un tratamiento posterior con urea y tiourea.

Muestra	H ₂ O ₂	HNO ₃	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈
AC(Y005)	1661	1555	1458
AC(Y005)urea	1342	1216	1389
AC(Y005)tiourea	858	988	1081

Tabla 2.2. Área superficial BET (m^2/g) de las esferas mesoporosas AC(Y005) oxidadas con H₂O₂, HNO₃ y (NH₄)₂S₂O₈ (y posteriormente tratadas con urea o tiourea).

Para poder completar el estudio y así elegir el mejor proceso oxidativo de los tres para el tratamiento de las esferas se realiza sobre estas muestras el análisis de espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS). De esta manera se pretende confirmar si hay o no un aumento en la concentración de grupos oxigenados en la superficie de las esferas que puedan servir como puntos de anclaje para el MOF. En la **Figura 2.7**. se recogen los resultados de la prueba de XPS para todas las muestras oxidadas con los tres oxidantes sin una funcionalización posterior.

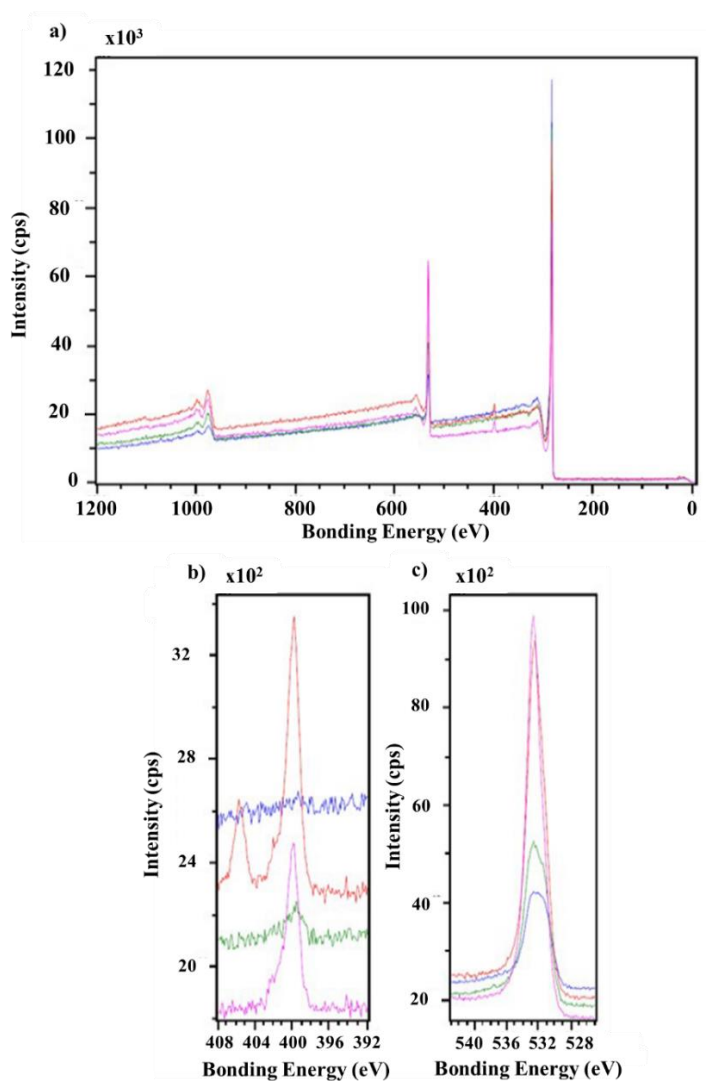


Figura 2.7. (a) Espectros XPS comparativos y cuantificación elemental de (b) nitrógeno y (c) oxígeno para la esfera de carbono activado AC(Y005) antes (curva azul) y después de la oxidación con H_2O_2 (curva verde), HNO_3 (curva roja) y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (curva púrpura).

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

En la **Figura 2.7.b** se observa cómo con el tratamiento con ácido nítrico y persulfato de amonio hay un aumento en la cantidad de grupos nitrogenados en la superficie mientras que en el material original no existe señal. En las muestras tratadas con peróxido de hidrógeno se comprueba una ligera señal que puede estar debida a una pequeña contaminación del material. Además, en la figura c), se observa que con el tratamiento con peróxido de hidrógeno (curva verde) no se consigue introducir en la superficie del material de carbón una gran cantidad de grupos oxigenados mientras que en las muestras tratadas con HNO_3 y $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ si se aprecia un gran incremento en la señal relativa al oxígeno, indicando un gran incremento de los grupos oxigenados de interés en la superficie de las muestras.

Por otro lado, en las muestras funcionalizadas con urea (**Figura 2.45.**) del apartado detalles experimentales se aprecia un incremento en la señal de los grupos nitrogenados, lo cual resulta de interés para posibles PSM pero por otro lado, las señales referidas a los grupos oxigenados decae en gran medida, reduciendo así el efecto de la oxidación previa del material y dificultando la futura formación de la capa de MOF en la superficie de las esferas.

Por último, cabe mencionar que no se lleva a cabo la medida de XPS para las muestras funcionalizadas con tiourea ya que las pruebas de adsorción de N_2 indican una importante disminución en la accesibilidad a los poros, con una pérdida en torno al 40% del área superficial específica BET. Esto hace que no sea interesante llevar a cabo la funcionalización con tiourea ya que se pueden ver comprometidas las características del material poroso y puede afectar al crecimiento del MOF en la superficie.

Debido a esto, a partir de este punto del **Capítulo**, se elige como mejores condiciones previas para hacer el crecimiento del MOF la oxidación con ácido nítrico ya que por un lado es el tratamiento que consigue oxidar las esferas de carbón activo en mayor medida (favoreciendo la incorporación de grupos oxigenados) y además no sufre una pérdida de la superficie BET tan elevada como la que sufren las esferas tratadas con persulfato de amonio (**Tabla 2.2**). Por otro lado, se decide no funcionalizar adicionalmente el material con urea ni tiourea ya que no suponen una

mejora significativa en las condiciones del material y además comprometen en gran medida la porosidad del mismo.

Partiendo de este punto, se realizan oxidaciones con HNO_3 para los cinco materiales de carbón activado (Y00X, siendo X=1-5) para estudiar en este caso la influencia de las propias esferas de carbón activado en el crecimiento del MOF. De este modo se pretende establecer similitudes o diferencias entre las esferas microporosas y las esferas micro-mesoporosas.

Las isothermas de adsorción de N_2 para las esferas de carbón activado indican que la porosidad general de los materiales de carbón activado disminuye tras el proceso de oxidación como se muestra en la **Figura 2.8**.

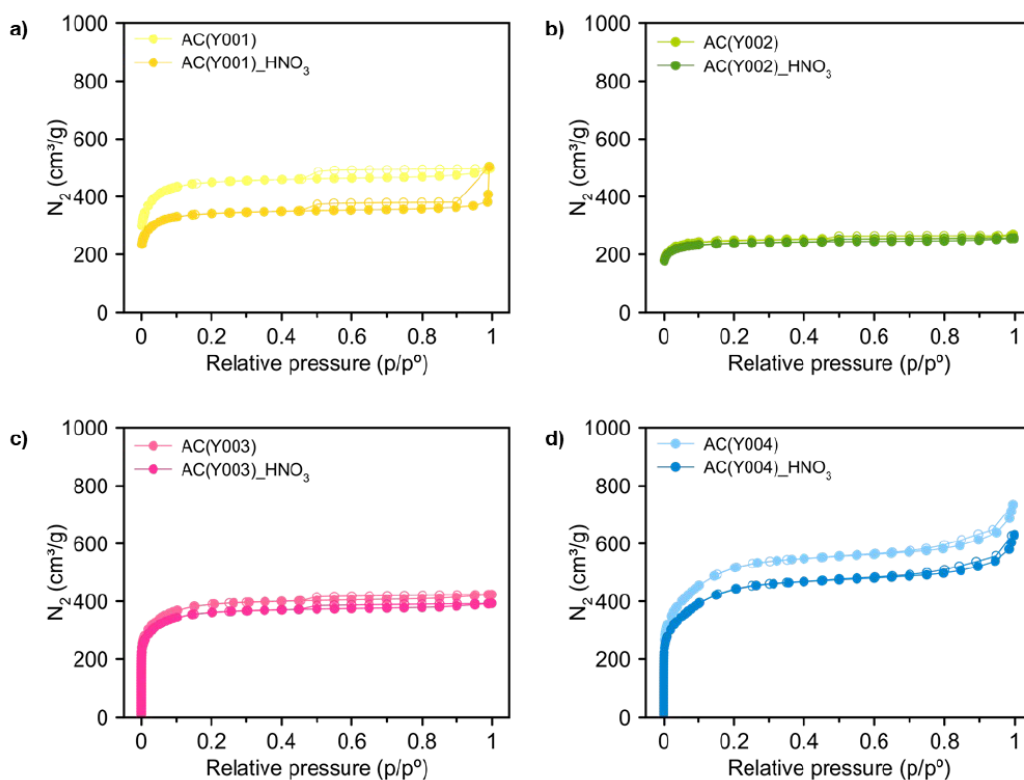


Figura 2.8. Isothermas de adsorción de nitrógeno a 77 K de esferas de carbono activado antes y después de la oxidación con HNO_3 : (a) AC(Y001), (b) AC(Y002), (c) AC(Y003), (d) AC(Y004).

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

Atendiendo a los resultados obtenidos en la **Figura 2.8.** y a los resultados recogidos en la **Tabla 2.3.** se aprecia que las esferas microporosas AC(Y002)_HNO₃ y AC(Y003)_HNO₃ (cuyo diámetro es de 470 µm) muestran una pequeña pérdida de área superficial de en torno al 3–6%. Por otro lado, el tipo de esfera más pequeña AC(Y001)_HNO₃ (diámetro 170 µm) presenta una pérdida del 25% del área superficial, lo que indica una mayor sensibilidad al tratamiento oxidativo.

Material	Tamaño partícula (µm)	S _{BET} (m ² g ⁻¹)	Tamaño de poro (nm)
AC(Y001)	170	1460	0,9
AC(Y001)_HNO ₃	170	1100	0,7
AC(Y002)	470	790	0,7
AC(Y002)_HNO ₃	470	770	0,7
AC(Y003)	470	1260	0,9
AC(Y003)_HNO ₃	470	1180	0,8; 1,3
AC(Y004)	390	1740	1,1; 16
AC(Y004)_HNO ₃	390	1485	0,8; 1,3; 17
AC(Y005)	475	1720	1,1; 18
AC(Y005)_HNO ₃	475	1555	1,0; 17

Tabla 2.3. Resumen de las propiedades de las esferas de carbono activado oxidado

Por otro lado, las esferas mesoporosas AC(Y004)_HNO₃ (390 µm) y AC(Y005)_HNO₃ (475 µm) muestran una mayor pérdida de área superficial de entre el 10 y 16% tras el tratamiento con HNO₃ en comparación con las esferas

microporosas de tamaño similar AC(Y002-3)_HNO₃, lo que sugiere una mayor accesibilidad a los mesoporos.

Simultáneamente se realizan medidas de valoración ácido-base con el objetivo de comprobar la acidez de los materiales antes y después de los procesos oxidativos. Estos resultados (*Figuras 2.9-2.10 para esferas micro-mesoporosas y Figuras 2.39-2.40 para muestras mesoporosas*) muestran un aumento de la acidez tras el tratamiento con HNO₃, como era de esperar tras el tratamiento con ácido nítrico.

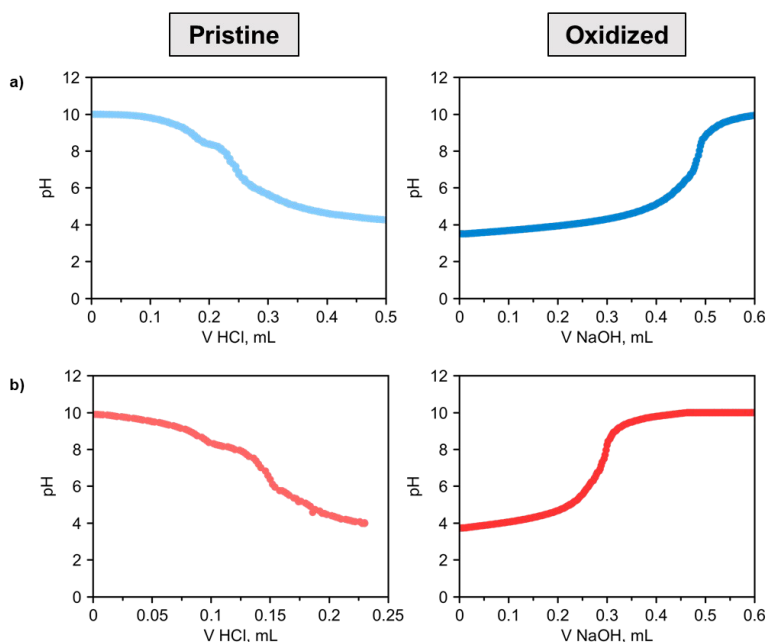


Figura 2.9. Curvas de valoración ácido-base para las esferas de carbono activado originales y oxidadas con HNO₃, (a) AC(Y004), (b) AC(Y005)

Las esferas micro-mesoporosas oxidadas AC(Y004)_HNO₃ y AC(Y005)_HNO₃ son más ácidas que las análogas microporosas, especialmente en la región de pH ácido de la curva de valoración ácido-base de AC(Y005)_HNO₃, que exhibe una alta cantidad de grupos carboxílicos ($pK_a < 4$) en comparación con las esferas microporosas oxidadas AC(Y002)_HNO₃. Estos grupos carboxílicos son muy importantes como semillas para el crecimiento de cristales de MOF, como se desarrollará en el siguiente apartado.

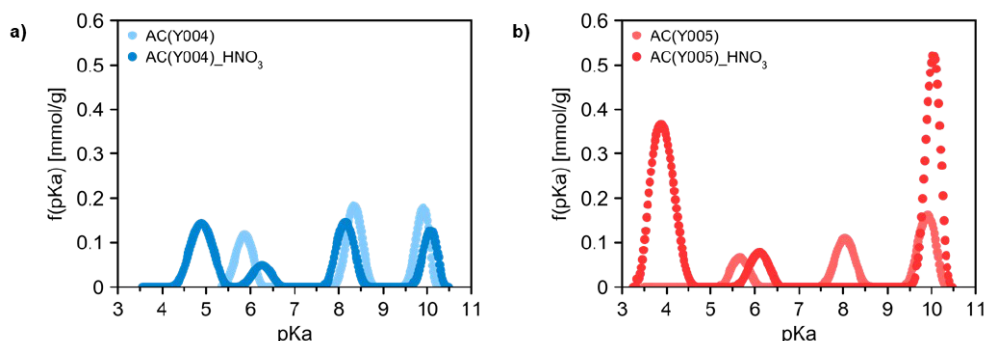


Figura 2.10. Distribución de constantes de acidez para las esferas de carbono activado originales y oxidadas con HNO₃, (a) AC(Y004), (b) AC(Y005)

3.2. Síntesis de los materiales CA@MOF y caracterización de los materiales

Tras la caracterización detallada de las esferas de carbón activado oxidadas con los tres oxidantes (H₂O₂, HNO₃ y (NH₄)₂S₂O₈) y funcionalizadas con urea y tiourea, se ha estudiado el impacto de dichas funcionalizaciones superficiales en el crecimiento de películas delgadas de dos MOFs seleccionados: UiO-66 y UiO-66-NH₂.

Para producir dichos materiales híbridos se ha empleado un método de crecimiento capa a capa (LBL, Layer By Layer) de MOFs sobre materiales de carbón activado con forma definida, en este caso, esferas. Esta técnica de crecimiento capa a capa consiste en adsorber sucesivamente capas alternas de materiales diferentes sobre un sustrato, lo que origina un material formado por múltiples capas. Para llevar a cabo esto se sintetizan dos disoluciones, una para el clúster metálico y otra para los ligandos orgánicos. Los materiales de carbón activado se sumergen alternativamente en ambas disoluciones y tras cada deposición, se realiza un enjuague para eliminar cualquier residuo de material que no se haya fijado adecuadamente.

Como se mencionó anteriormente se escogió la oxidación con ácido nítrico como la más adecuada para tratar de llevar a cabo el crecimiento de los MOFs. El crecimiento capa a capa de los MOFs en la superficie de las esferas se detalló en el apartado detalles experimentales de este mismo **Capítulo II** de la tesis doctoral

El proceso general para la formación de los materiales híbridos UiO-66@AC(Y00n)_{HNO₃} y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_{HNO₃} (n = 1–5) se da por finalizado tras 12 ciclos sintéticos de inmersión o deposición, seguido de lavados con DMF. Se considera 1 ciclo sintético cuando las esferas se han introducido una vez en la disolución de clúster y otra en la disolución de ligando.

El proceso de crecimiento LBL fue seguido principalmente mediante las principales técnicas de caracterización disponibles. En primera instancia, se hizo el seguimiento utilizando la Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD). Se midieron las distintas muestras tras 1, 6 y 12 ciclos para así poder seguir el crecimiento del MOF en la superficie de las esferas. Los resultados se recogen en la **Figura 2.11**.

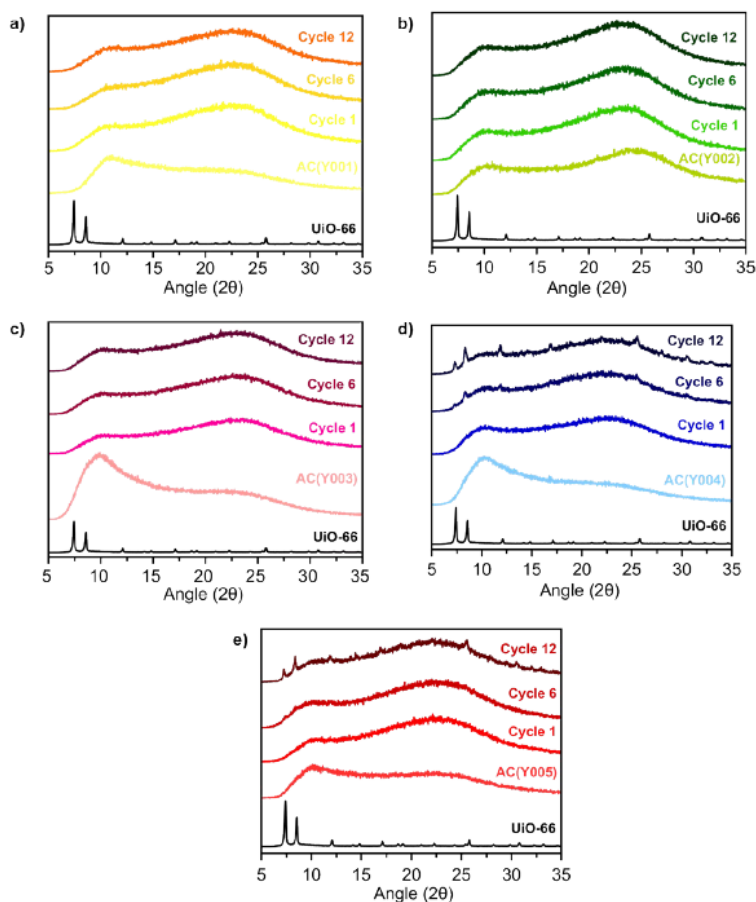


Figura 2.11. Seguimiento del crecimiento capa por capa mediante difracción de rayos X en polvo de las muestras UiO-66@AC(Y00n)_{HNO₃}: (a) n=1 (b) n=2, (c) n=3, (d) n=4 y (e) n=5. El patrón simulado de UiO-66 se muestra en negro.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

En vista de los resultados de la **Figura 2.11.**, se puede apreciar cómo en las muestras de esferas de carbono activado microporosas (Y001-Y003) no se aprecia la formación de MOF en el material, mientras que en las gráficas correspondientes a las muestras Y004 y Y005 se aprecia que al llegar al 6 ciclo de impregnación se empiezan a intuir los picos correspondientes al UiO-66. Además, al llegar al ciclo 12 se aprecian esos picos con mayor claridad, lo que evidencia que se está produciendo la formación del MOF en la superficie de estos materiales.

Cabe destacar la importancia del proceso previo de la oxidación de las esferas de carbón activado para facilitar la formación de los MOFs en la superficie de estos. Para ello se lleva a cabo la formación de los MOFs sobre la superficie de las esferas sin haber sido oxidadas previamente (**Figura 2.12.**)

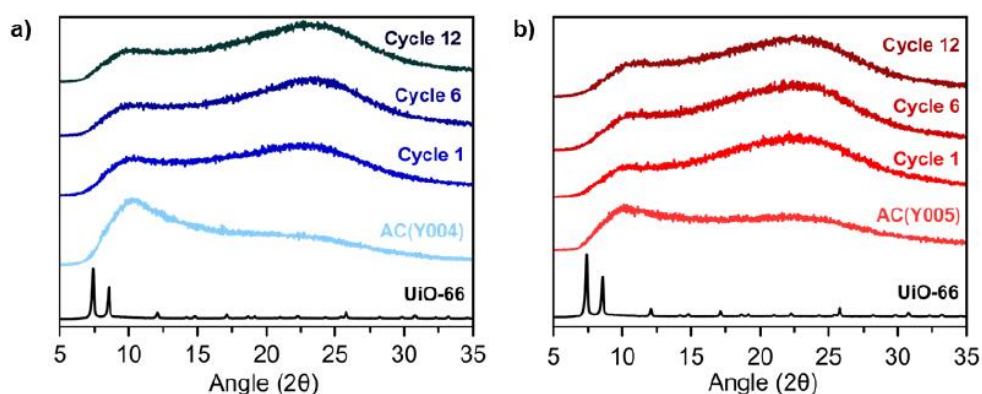


Figura 2.12. Seguimiento del crecimiento capa por capa mediante difracción de rayos X en polvo de las muestras: a) UiO-66@AC(Y004) y b) UiO-66@AC(Y005). El patrón simulado de UiO-66 se muestra en negro.

Los resultados evidencian que, en las esferas micro-mesoporosas AC(Y004) y AC(Y005) sin oxidar, no se produce la formación de UiO-66 ni tras los 12 ciclos de impregnación, lo que resalta la vital importancia del tratamiento oxidativo previo. Asimismo, se constata que las esferas microporosas (Y001–Y003) no favorecen el crecimiento del MOF en su superficie, en contraste con las micro-mesoporosas (Y004–Y005), que actúan como soportes adecuados. El proceso oxidativo aumenta la formación de residuos carboxílicos en la superficie mesoporosa accesible, lo que

permite el anclaje del clúster oxihidróxido metálico de zirconio y, como resultado, una capa delgada de MOF en los materiales híbridos UiO-66@AC(Y004-5)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y004-5)_HNO₃.

Tras estos resultados con los materiales híbridos UiO-66@AC se determinó que la mejor opción para llevar a cabo las funcionalizaciones y la formación de las películas de MOF en la superficie de los materiales era utilizar solamente las esferas micro-mesoporosas, es decir, la serie de esferas Y004 y Y005. Por eso, a la hora de sintetizar estos materiales híbridos con el MOF UiO-66-NH₂, tan sólo se llevaron a cabo en estos dos materiales de carbón activado, evitando la serie de materiales microporosos Y001-Y003.

Al igual que los materiales sintetizados a partir de UiO-66, todos estos nuevos materiales híbridos se caracterizaron de manera completa. En la **Figura 2.13**, se recogen los difractogramas de estos materiales:

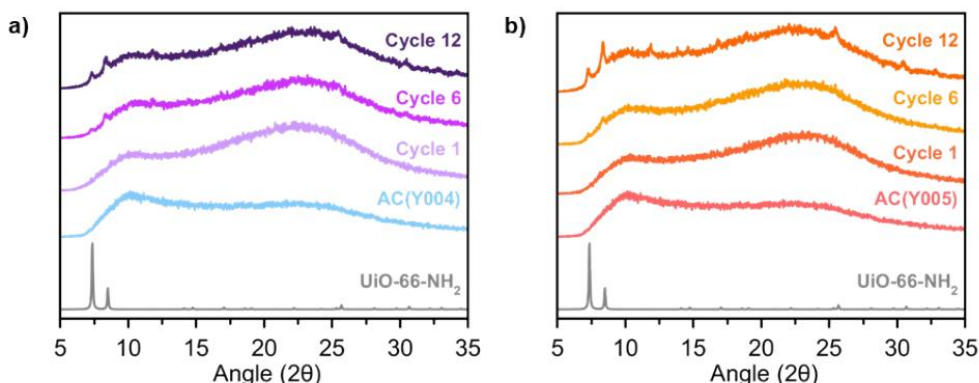


Figura 2.13. Seguimiento del crecimiento capa por capa mediante difracción de rayos X en polvo de las muestras: a) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃ y b) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃. El patrón simulado de UiO-66 se muestra en negro.

En la Difracción de Rayos X en Polvo se aprecia también como a partir de ciclo 6, y en mayor medida en el ciclo 12, se consiguen ver los picos correspondientes al MOF en el material de carbono, indicativo de que se está formando el MOF en la superficie.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

Otro aspecto importante a tener en cuenta del crecimiento capa a capa del MOF en la superficie de las esferas de carbono activado es el estudio de la porosidad del material ya que una de las principales cualidades de estos es que son materiales porosos y con una buena área superficial. No resultaría interesante que tras el crecimiento del MOF se redujera drásticamente la porosidad ya que limitaría mucho el uso y aplicaciones de estos. Es por ello por lo que simultáneamente se llevaron a cabo medidas de adsorción-desorción de N_2 a 77K de todos los materiales interesantes (los formados a partir de las esferas Y004 y Y005), para evaluar cómo evoluciona la porosidad a medida que se llevan a cabo ciclos de impregnación del MOF. Los resultados se recogen en la **Figura 2.14**.

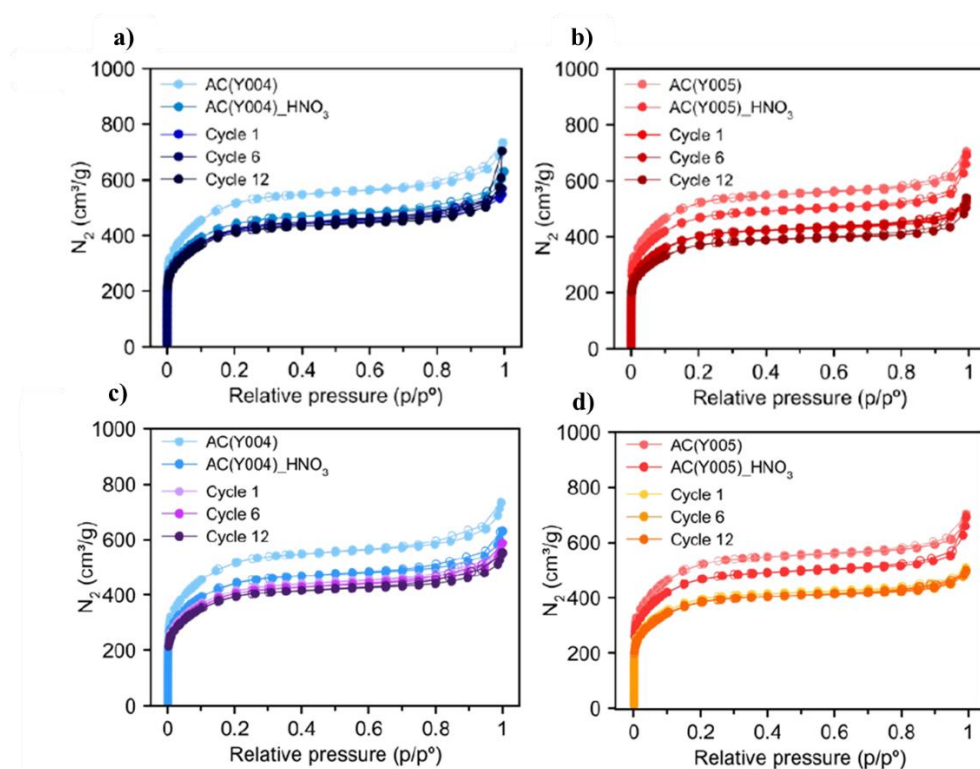


Figura 2.14. Seguimiento mediante isothermas de adsorción de N_2 a 77 K del crecimiento capa por capa de películas delgadas de UiO-66 y UiO-66-NH₂ en las esferas de carbono activado oxidadas: a) UiO-66@AC(Y004)_HNO₃, b) UiO-66@AC(Y005)_HNO₃, c) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃, d) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃.

En el caso de las esferas micro-mesoporosas (Y004–Y005), se observa una leve disminución en las curvas de adsorción-desorción tras la formación de ambos MOFs en su superficie. No obstante, tras 12 ciclos de impregnación, la pérdida de porosidad no es significativa y no compromete las propiedades del material. Además, esta reducción moderada puede atribuirse al aumento del peso del sistema debido al recubrimiento con MOF; al expresarse el área superficial en m^2/g , un incremento en la masa resulta en un valor BET aparentemente menor, sin que ello indique necesariamente un proceso de amorfización del material. Estos resultados del área superficial BET de las muestras se recogen en la **Tabla 2.4**:

	UiO-66		UiO-66-NH ₂	
Muestra	AC(Y004)	AC(Y005)	AC(Y004)	AC(Y005)
AC_HNO ₃	1453	1555	1483	1555
Ciclo 1	1423	1341	1399	1324
Ciclo 6	1401	1348	1366	1299
Ciclo 12	1374	1242	1322	1293

Tabla 2.4. Área superficial BET (m^2/g) de los materiales AC(Y00n)_HNO₃, UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_HNO₃ (n = 4-5) a lo largo de cada ciclo de impregnación.

El crecimiento de una capa delgada de UiO-66 o UiO-66-NH₂ no obstaculiza el acceso del sustrato a la red porosa de las esferas de carbón, aunque se observa una leve reducción en la capacidad de adsorción de N₂ tras la formación del MOF. Este comportamiento es coherente con el menor área superficial de los MOFs (1155 m^2/g para UiO-66 y 910 m^2/g para UiO-66-NH₂) en comparación con las esferas de carbón micro-mesoporoso, y sugiere la posible incorporación de los ligandos orgánicos (H₂bdc o H₂bdc-NH₂) en el interior de los poros del material híbrido.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

Para confirmar esta hipótesis, se sometió al compuesto UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ a un lavado intensivo a reflujo con DMF. Tras este tratamiento, se realizaron nuevas mediciones de adsorción de N₂, evidenciándose un incremento del área superficial BET del material híbrido, que pasó de 1240 m²/g a 1525 m²/g, alcanzando valores comparables a los de las esferas de carbón oxidadas (1555 m²/g). Estos resultados confirman la presencia de moléculas de ligando en el interior de la red porosa del carbón activado (**Figura 2.15**).

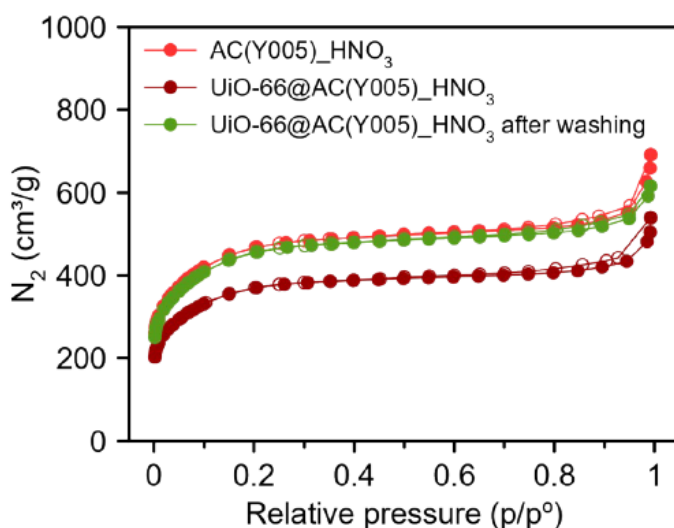


Figura 2.15. Isotermas de adsorción de nitrógeno a 77 K para AC(Y005)_HNO₃ y UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ antes y después del lavado.

Complementariamente se realizaron pruebas de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y los resultados de las pruebas confirman y complementan los resultados vistos en la difracción de rayos X en polvo. En las muestras de esferas Y004 y Y005 se observa claramente que tras los 12 ciclos de impregnación con el MOF si se forma una capa superficial del mismo en la superficie de las esferas. Coinciden los picos experimentales de los dos MOFs puros con los picos de los materiales híbridos MOF@CA. En el recuadro rojo de la **Figura 2.16** se aprecian los picos correspondientes a los MOFs formados en el material híbrido.

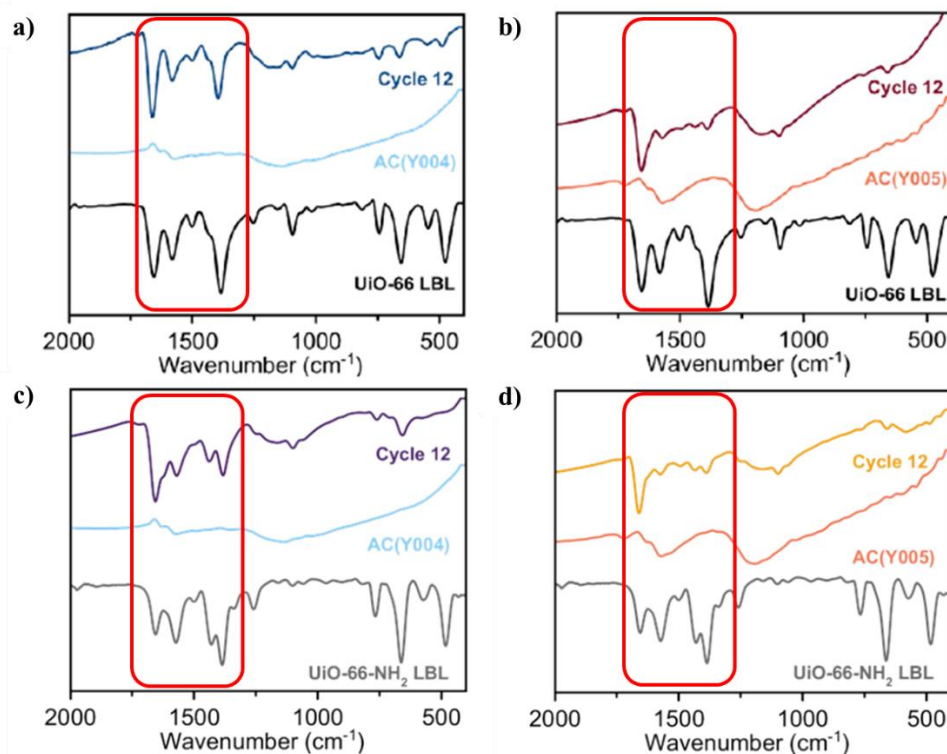


Figura 2.16. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier antes y después del crecimiento capa por capa: a) UiO-66@AC(Y004)_HNO₃, (b) UiO-66@AC(Y005)_HNO₃, c) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃, (d) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃.

Hasta el momento, la evaluación de la formación de los MOFs en la superficie de las esferas de carbón activado oxidado se había realizado de manera cualitativa, verificando solamente si se formaban o no los MOFs y determinando, en términos generales las mejores condiciones para ello, tales como la oxidación previa y la utilización de materiales de carbón micro-mesoporosos. Sin embargo, este enfoque no permitía obtener una medición precisa ni una cuantificación exacta de la cantidad de MOFs que se formaban en la superficie de los materiales.

Con el objetivo de obtener una medición más precisa y cuantitativa, se empleó la técnica de Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-MS), la cual es una técnica altamente sensible que permite detectar y cuantificar los elementos metálicos presentes en los materiales de manera exacta. A través del ICP-

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

MS, se cuantifica la cantidad de Zr en las muestras tras los ciclos de impregnación con los MOFs, lo que constituye un indicador de la cantidad de MOF que se forma en los materiales de carbón activado.

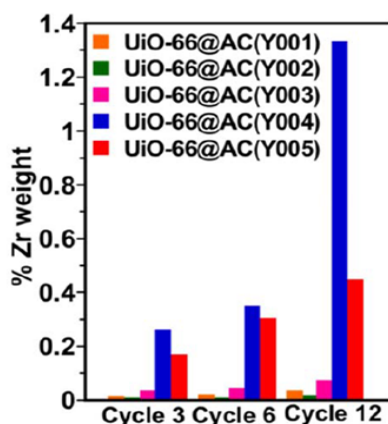


Figura 2.17. Análisis por plasma acoplado inductivamente (ICP) del porcentaje de Zr en los compuestos UiO-66@AC(Y00n)_·HNO₃ (n = 1–5) a lo largo de diferentes ciclos sintéticos.

Las **Figuras 2.17. y 2.18.** presentan los diagramas de barras que ilustran el porcentaje de Zr en las muestras, proporcionando una visualización clara de cómo varió la cantidad de MOF en el material a lo largo de los distintos ciclos de impregnación. Dichos resultados permiten una comparación precisa entre las diversas condiciones experimentales utilizadas y su efecto en el crecimiento de los MOFs.

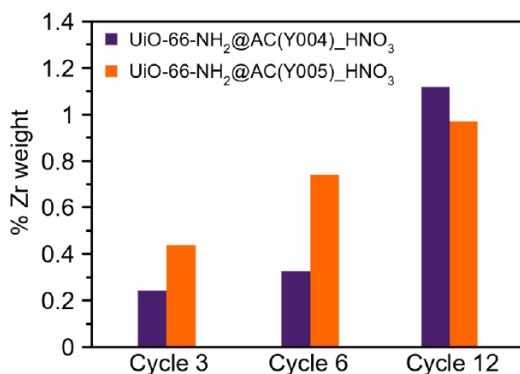


Figura 2.18. Análisis por plasma acoplado inductivamente (ICP) del porcentaje de Zr en los compuestos UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_·HNO₃ (n = 4–5) a lo largo de diferentes ciclos sintéticos.

En las **Figura 2.17** se muestra el crecimiento del MOF UiO-66 en la superficie de todos los materiales de carbón activado mencionados en este **Capítulo** con el fin de confirmar que efectivamente, en las esferas microporosas (Y001-Y003) no se produce una formación significativa del MOF, mientras que en las esferas micro-mesoporosas si ocurre esa formación.

Además, en la **Tabla 2.5** se incluyó un análisis más detallado en el que se cuantifica la masa de los MOFs formados, expresados en porcentaje respecto al peso total del material de carbón activado.

Muestra	% Zr	% MOF
UiO-66@AC(Y001)_HNO ₃	0,034	0,101
UiO-66@AC(Y002)_HNO ₃	0,015	0,045
UiO-66@AC(Y003)_HNO ₃	0,072	0,215
UiO-66@AC(Y004)_HNO ₃	1,332	3,962
UiO-66@AC(Y005)_HNO ₃	0,349	1,038
UiO-66-NH ₂ @AC(Y004)_HNO ₃	1,115	3,318
UiO-66-NH ₂ @AC(Y005)_HNO ₃	0,967	2,877

Tabla 2.5. Concentración final de Zr obtenida en las muestras mediante ICP-MS y proporción de UiO-66 y UiO-66-NH₂ en cada compuesto Zr-MOF@AC_HNO₃.

El análisis ICP-MS muestra un aumento apreciable en el porcentaje de peso de Zr (y, por lo tanto, de los MOFs UiO-66 y UiO-66-NH₂) en los compuestos AC(Y004–5)_HNO₃ a lo largo de los diferentes ciclos sintéticos. De hecho, se introdujo un total de 3,96 % y 1,04 % de peso de UiO-66 en los compuestos UiO-66@AC(Y004)_HNO₃ y UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ respectivamente y un total de 3,32 % y 2,88 % de peso de UiO-66-NH₂ en los compuestos UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃, respectivamente. Estos resultados van en concordancia con

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

los obtenidos en las pruebas de Difracción de Rayos X en Polvo o en las pruebas de espectroscopía infrarroja, donde no se apreciaba la formación del MOF en las muestras de esferas microporosas Y001-Y003 y sí en las micro-mesoporosas Y004 y Y005.

Tras la síntesis de los materiales, un aspecto importante de los mismos a evaluar es la estabilidad frente a la temperatura, tanto por parte de las esferas de carbón activado, como de los MOFs de manera aislada, así como los materiales híbridos formados. La estabilidad de los materiales se siguió realizando un análisis termogravimétrico como se muestra en la **Figura 2.19**.

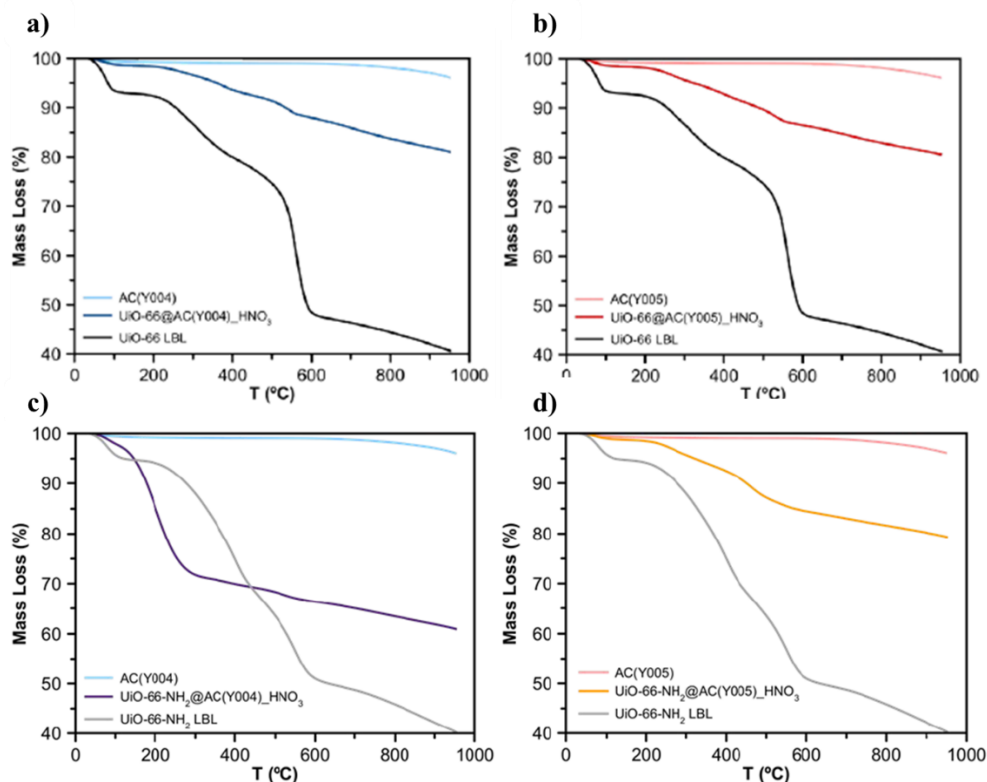


Figura 2.19. Análisis termogravimétrico antes y después del crecimiento capa a capa sobre esferas de carbón activado oxidadas: a) UiO-66@AC(Y004)_HNO₃, b) UiO-66@AC(Y005)_HNO₃, c) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃, d) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃.

Como se aprecia en esta figura, los materiales de formados sólo por carbón activado son más estables que el resto de los materiales como era de esperar (esta era una de las principales cualidades de los materiales). Por otro lado, los MOFs aislados tienen cierta estabilidad térmica, pero a partir de los 200°C se observa como los materiales se van descomponiendo y van perdiendo % masa a medida que aumenta la temperatura. se comprueba que los materiales híbridos son robustos y soportan bien los tratamientos térmicos, al igual que los composites formados por UiO-66 (son más estables térmicamente que los MOFs pero menos que los materiales de carbón activo aislados).

Se aprecia una notable diferencia entre los híbridos formados con las esferas Y004 en función del MOF. Para el híbrido formado con UiO-66-NH₂ se observa una caída inicial más brusca en el peso a partir de los 200°C.

A los materiales en los que se había confirmado la formación del MOF en la superficie (Y004 y Y005) se le realizaron pruebas de valoración ácido-base (**Figuras 2.41-2.42**) para así obtener las constantes de acidez de todos los materiales híbridos formados. Los resultados se recogen en la **Figura 2.20**.

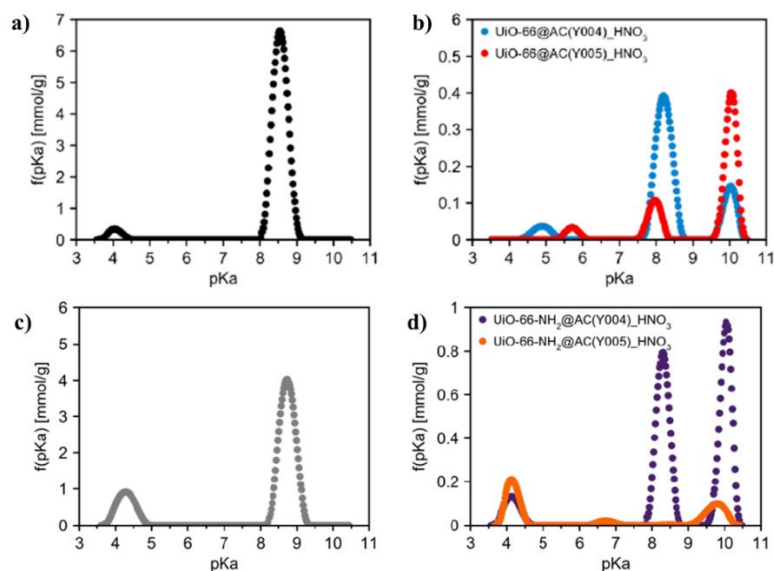


Figura 2.20. Distribución de las constantes de acidez para (a) UiO-66 LBL, (b) los compuestos UiO-66@AC(Y004-5)_HNO₃, (c) UiO-66-NH₂ LBL y (d) los compuestos UiO-66-NH₂@AC(Y004-5)_HNO₃

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

El resultado de esta comprobación es que afectivamente sí hay ligeras diferencias entre funcionalizar las esferas de carbón activo con el MOF UiO-66 o con el MOF UiO-66-NH₂.

Una vez confirmada la formación de ambos MOFs en la superficie de las esferas de carbón activado designadas Y004 y Y005, se procedió a verificar cómo era la deposición de los mismos, es decir si se realiza como una película delgada y homogénea, sin concentrarse en áreas específicas del sustrato. Para ello, se llevaron a cabo análisis mediante Microscopía Electrónica de Barrido (SEM). En la **Figura 2.21** se evidencia que el crecimiento del MOF se distribuye de forma uniforme a lo largo de toda la superficie de las esferas. Este patrón homogéneo se observa tanto en los sistemas basados en UiO-66 como en los compuestos UiO-66-NH₂ aplicados a las esferas de carbón activado Y004 y Y005.

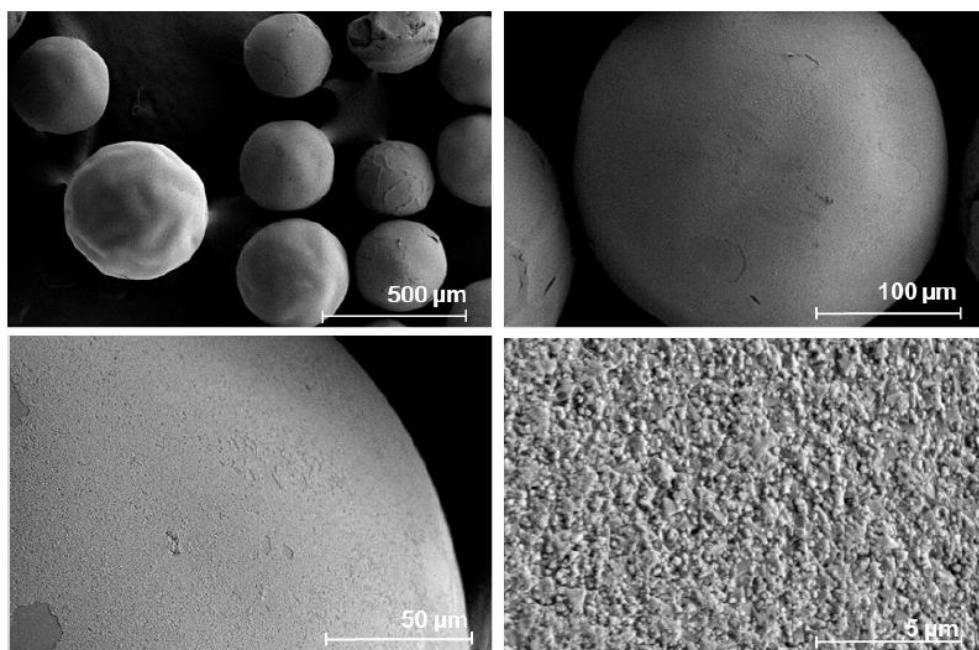


Figura 2.21. Imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) correspondientes a UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃.

Las imágenes SEM de los materiales híbridos UiO-66@AC(Y004-5)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y004-5)_HNO₃ demostraron la formación de una capa

homogénea de microcristales octaédricos cubriendo la superficie de las esferas de carbono activado.

4. Estudio catalítico de la degradación de compuestos organofosforados

El siguiente objetivo era proceder a evaluar una de las principales premisas de este **Capítulo de Tesis Doctoral**, el cual es el de evaluar las propiedades funcionales de estos materiales híbridos como adsorbentes autolimpiables y detoxificadores de agentes nerviosos. Con este objetivo, se examinó la actividad de los híbridos MOF@AC y sus componentes de manera individual, las esferas de carbón activado y los MOFs, en cuanto a la adsorción y degradación de un modelo de agente nervioso tipo G, el diisopropilfluorofosfato (DIFP).

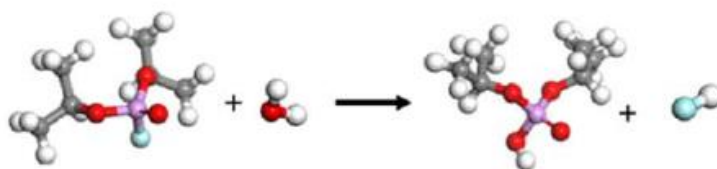


Figura 2.22. Degradación hidrolítica del diisopropilfluorofosfato (DIFP) para generar el compuesto no tóxico diisopropilfosfato (DIP). Código de colores: blanco (hidrógeno), gris (carbono), rojo (oxígeno), violeta (fósforo), azul (flúor).

Para llevar a cabo los ensayos y seguimiento de la degradación catalítica de diisopropilfluorofosfato (DIFP) se realiza el procedimiento descrito en el apartado detalles experimentales de este mismo **Capítulo**. En la **Figura 2.23** se recogen los datos obtenidos para el seguimiento realizado mediante GC-FID para todas las muestras de carbones activos (Y001-Y005) tanto control como para los materiales híbridos con el MOF UiO-66 en este caso.

Además, se realizaron experimentos paralelos con híbridos que no han sido funcionalizados al completo con los 12 ciclos de impregnación, sino que se han evaluado materiales con menos ciclos sintéticos para evaluar el progreso de la reacción de detoxificación. Adicionalmente, se estudia la evolución de la

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

concentración de DIFP en función del tiempo utilizando las condiciones previamente mencionadas.

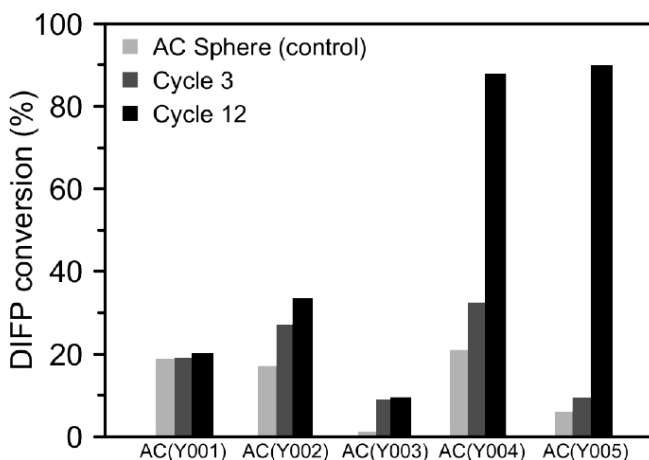


Figura 2.23. Comparación de la degradación del DIFP por diferentes esferas de carbono activado no oxidadas (control) y los compuestos UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ (n = 1-5) en distintos ciclos y tras 24 h en contacto con DIFP.

En la figura se observa cómo para cada muestra de esferas de carbono activado la muestra control es la que menos % de degradación consigue. A medida que se realizan ciclos de impregnación capa a capa (LBL) del MOF, el % de degradación va aumentando, lo que concuerda con lo esperado, ya que el encargado de la degradación del DIFP es el MOF y a medida que se realizan ciclos de impregnación, la cantidad de MOF en la superficie de carbón activo aumenta, lo que favorece su actividad catalítica. En este sentido, a mayor cantidad de MOF en los materiales híbridos, mayor es el % de degradación del simulante neurotóxico.

Además, se aprecia cómo para las esferas microporosas (Y001-Y003) los resultados de degradación de DIFP son muy bajos (inferiores al 40%) y en el caso de las esferas micro-mesoporosas (Y004 y Y005) el % de conversión es superior al 85%. Estos resultados van en consonancia con lo expuesto anteriormente en este **Capítulo**, ya que se había comprobado que las esferas por sí solas, sin oxidar, no permitían la incorporación de los MOFs a la superficie del material. Por otro lado, las esferas

microporosas tenían un área superficial menor que el resto y además el crecimiento del MOF era ineficiente. Así, en las esferas donde es más favorable llevar a cabo la formación del MOF en la superficie se consiguen mejores resultados de degradación del simulante neurotóxico.

En la **Figura 2.24** se observan todos estos resultados. Las esferas microporosas no son capaces de degradar en una proporción significativa el DIFP mientras que las micro-mesoporosas si lo logran, obteniéndose los mejores resultados para la degradación del DIFP en los híbridos que utilizan el MOF UiO-66-NH₂. Para estos híbridos el % de degradación del simulante es superior al 93% produciendo el subproducto no tóxico diisopropilfosfato (DIP), un resultado muy favorable para el objetivo inicial planteado.

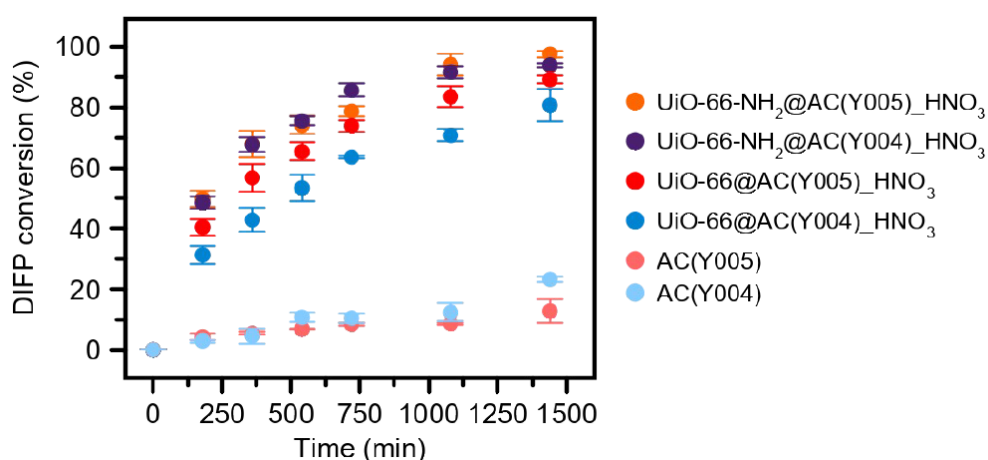


Figura 2.24. Evolución de la hidrólisis del DIFP por las esferas AC(Y00n) originales y los compuestos UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_HNO₃ (n=4, 5) en función del tiempo.

Complementariamente a las medidas por cromatografía, y con la intención de llevar a cabo un seguimiento más exhaustivo para conocer qué ocurre con el DIFP y si se va degradando poco a poco en su subproducto de degradación hidrolítica DIP se realizaron medidas por ¹H y ³¹P RMN.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

En la **Figura 2.25** se recogen estos resultados y se observa cómo las señales pertenecientes al DIFP aparecen en todas las muestras de carbón activado a excepción de cuando se utiliza el composite con el MOF tras 12 ciclos. Esto concuerda con lo observado en las pruebas por cromatografía de gases ya que, tras 24 h de exposición con el DIFP, el único material que era capaz de degradar más de un 90% del DIFP era el composite MOF@CA_HNO₃ y eso provoca que las señales de DIFP no se aprecien en esos RMN.

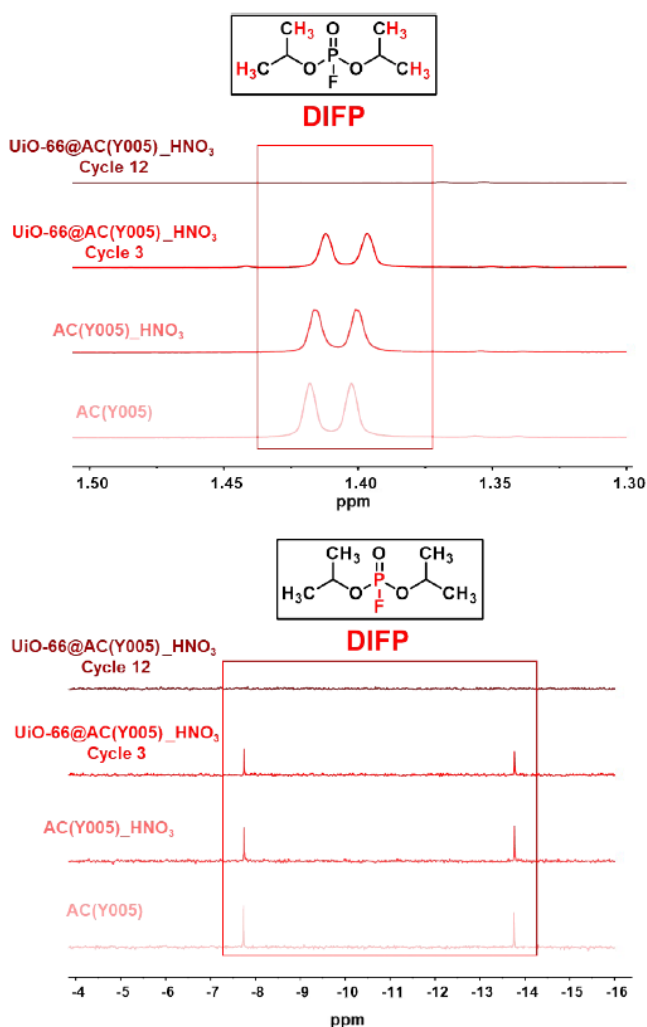


Figura 2.25. Espectros de RMN de ¹H (arriba) y RMN de ³¹P (abajo) del diisopropilfluorofosfato (DIFP) obtenidos mediante materiales basados en AC(Y005) y UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ en CDCl₃.

La desaparición de los picos de DIFP se siguen tanto por ^1H como ^{31}P RMN y en ambos casos se observa la desaparición de los picos de DIFP. Para confirmar que el DIFP se está degradando, a medida que desaparecen las señales de DIFP, deben aparecer las señales de DIP como subproducto de degradación.

A medida que se degrada el DIFP, se forma su subproducto de DIP, el cual se sigue por ^1H RMN. Como se observa en la **Figura 2.26**, la señal propia del subproducto DIP concuerda con los resultados vistos en las pruebas de cromatografía de gases. Destaca la señal de DIP para la muestra de UiO-66@AC(Y005)_HNO₃. Esta señal es la más alta y era esperada ya que en la figura anterior se comprobó que para esta muestra, la señal de DIFP había desaparecido prácticamente. Todo el DIFP que desaparece se está transformando en DIP.

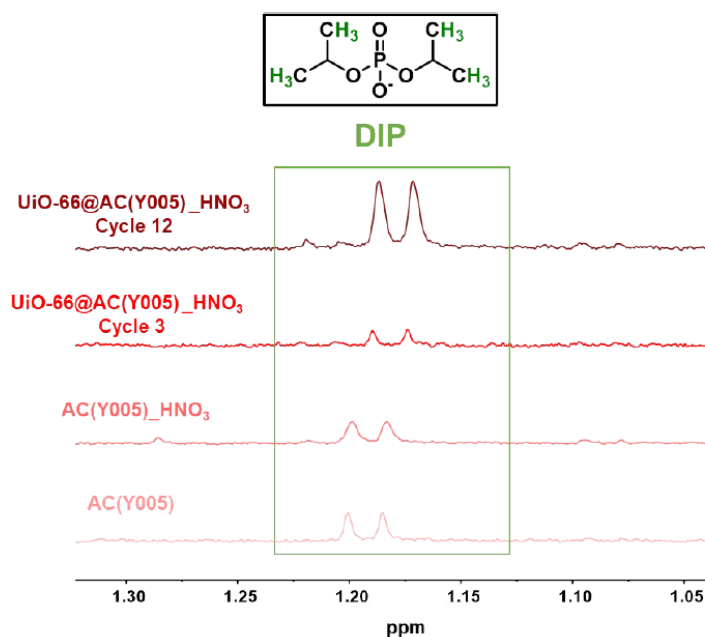


Figura 2.26. Espectros de RMN de ^1H del producto de hidrólisis (DIP) obtenidos mediante materiales basados en AC(Y005) y UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ en D₂O.

Cabe destacar que ni los sistemas aislados UiO-66, UiO-66-NH₂ ni las esferas de carbón activado (AC(Y00n)_HNO₃, n = 1–5) fueron capaces de hidrolizar el enlace

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

P–F en ese grado. Sólo resultan efectivos los materiales híbridos formados a partir de los MOFs y las esferas de carbono activado.

Material	Tamaño partícula (μm)	S_{BET} (m^2g^{-1})	% de degradación de DIFP (24h)
AC(Y004)	390	1740	30,9
AC(Y004)_HNO ₃	390	1485	23,9
AC(Y004)	475	1720	15,6
AC(Y005)_HNO ₃	475	1555	9,2
UiO-66 LBL	0,2	1155	25,5
UiO-66-NH ₂ LBL	0,3	910	24,1
UiO-66@AC(Y004)_HNO ₃	390	1400	80,7
UiO-66-NH ₂ @AC(Y004)_HNO ₃	390	1320	93,9
UiO-66@AC(Y005)_HNH ₃	475	1240	89,1
UiO-66-NH ₂ @AC(Y005)_HNO ₃	475	1295	96,5

Tabla 2.6. Resumen de las propiedades de los distintos materiales sintetizados, incluyendo una columna con los datos del % de DIFP degradado tras 24 h.

Otro aspecto importante a tener en cuenta durante el análisis de estos procesos catalíticos es el de conocer los datos o parámetros cinéticos ya que un aspecto muy importante es la velocidad con la que ocurre la reacción y la degradación de los compuestos organofosforados. Para poder realizar este cálculo se utiliza la ley de velocidad de reacción y para estos procedimientos hidrolíticos se asumen cinéticas de 1º orden. De este modo la ecuación de la ley de velocidad se utiliza para calcular el tiempo de vida media de cada degradación a partir del valor de la constante cinética que se obtiene de ajustar los datos experimentales a una cinética de 1º orden.

Para poder medir k (constante cinética) se mide la concentración de DIFP a lo largo del tiempo a partir de los datos de la **Figura 2.24**, y se realiza una representación gráfica del $\ln[\text{DIFP}]$ vs tiempo. De este modo, tras el ajuste de los datos a una cinética de 1º orden se obtiene una recta en la que el valor de la pendiente es igual a $-k$. En la **Figura 2.27**, se muestran los resultados de estos ajustes:

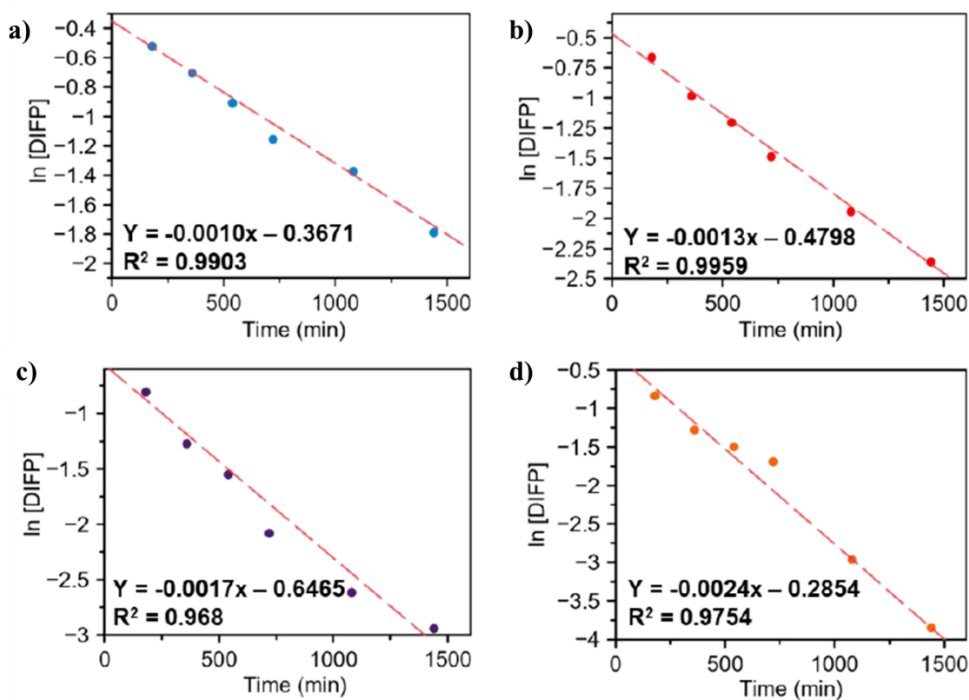


Figura 2.27. Ajuste de curvas al modelo cinético de primer orden de la degradación hidrolítica de DIFP por: (a) UiO-66@AC(Y004)_HNO₃, (b) UiO-66@AC(Y005)_HNO₃, (c) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃ y (d) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃.

A partir de estos ajustes se conocen los valores de las constantes cinéticas para cada muestra de los híbridos y con estas constantes se puede calcular el tiempo de vida medio utilizando la fórmula:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$$

Los resultados tanto de las constantes cinéticas como del tiempo de vida media de los materiales híbridos se recogen en la **Tabla 2.7.:**

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

Muestra	Constante de velocidad (min^{-1})	Tiempo de vida media (h)	Hidrólisis máxima (%)
UiO-66@AC(Y004)_HNO ₃	0,0010	11,55	80,7
UiO-66@AC(Y005)_HNO ₃	0,0013	8,89	89,1
UiO-66-NH ₂ @AC(Y004)_HNO ₃	0,0017	6,80	93,9
UiO-66-NH ₂ @AC(Y005)_HNO ₃	0,0024	4,81	96,5

Tabla 2.7. Parámetros cinéticos de la hidrólisis catalítica de DIFP mediante esferas MOF@AC_HNO₃.

Los tiempos de vida media observados para la degradación del DIFP siguen la tendencia UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃ (4,81 h) < UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃ (6,8 h) < UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ (8,89 h) y UiO-66@AC(Y004)_HNO₃ (11,55 h).

En el caso de las esferas de carbón activado, el bajo rendimiento puede estar relacionado con la típica fisisorción del compuesto tóxico en un entorno poroso hidrofóbico. El bajo rendimiento de UiO-66 y UiO-66-NH₂ está vinculado a la fuerte interacción de los productos de degradación del agente nervioso con los sitios catalíticamente activos del clúster de metal oxihidróxido en medios acuosos no tamponados, como ya se informó en la literatura, impidiendo así que esos sitios activos vuelvan a catalizar la hidrólisis de más moléculas de compuesto organofosforado.

Además, se hicieron unos experimentos de control para comprobar el rendimiento de una mezcla física altamente dispersa de los híbridos UiO-66/AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂/AC(Y00n)_HNO₃ (n = 4, 5) con la misma composición que los híbridos MOF@AC sintetizados capa a capa para ver si existía diferencia y sobre todo ver si el procedimiento de crecimiento capa a capa resulta necesario o no. Los resultados se muestran en la **Figura 2.28** y en ella se aprecia una degradación del DIFP del 20–30% después de 24 h para estas mezclas físicas,

resultando ser valores muy alejados de los materiales híbridos sintetizados capa a capa. La baja actividad de las mezclas físicas MOF/AC apunta a una falta de sinergia entre los dos componentes en contraste con los compuestos híbridos MOF@AC.

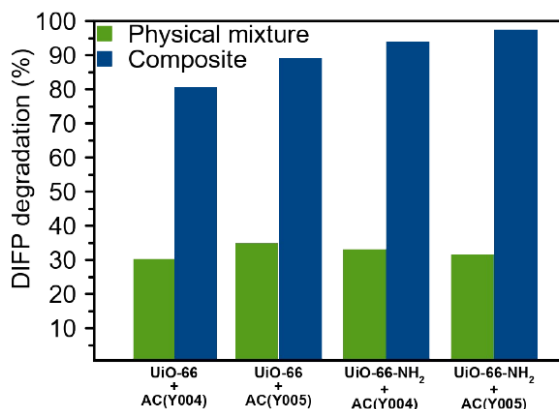


Figura 2.28. Comparación de la degradación hidrolítica de DIFP después de 24 horas por los composites UiO-66(-NH₂)@AC(Y00n) (n = 4, 5) (azul) y su mezcla física (verde).

Los resultados sugieren que la sinergia observada entre los MOFs y las esferas de carbón activado puede explicarse por una fuerte afinidad de los poros de carbón por el DIP, evitando así el envenenamiento de los sitios catalíticamente activos en los clústeres metálicos del MOF. Este mecanismo es plausible dada la naturaleza anfifílica de la estructura molecular del DIP, que presenta dos fragmentos hidrocarbonados y un grupo fosfato.

Para confirmar esta hipótesis, medimos isothermas de adsorción sólido-líquido de DIP en los materiales sintetizados UiO-66(NH₂) LBL y las esferas de carbón activado AC(Y004)_HNO₃ y AC(Y005)_HNO₃ a temperatura ambiente como se desarrolla en el apartado Detalles Experimentales de este mismo **Capítulo**. Las isothermas ajustadas al modelo de Langmuir se muestran en la **Figura 2.29.:**

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

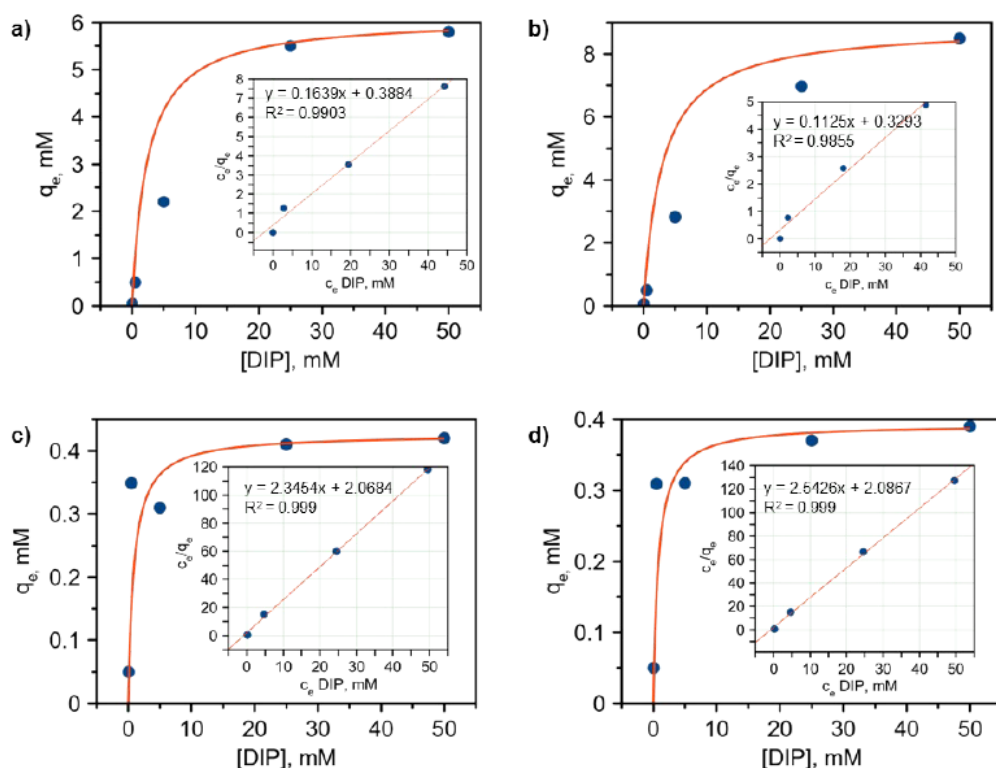


Figura 2.29. Isotermas de adsorción sólido-líquido de DIP (293 K) por (a) AC(Y004)_HNO₃, (b) AC(Y005)_HNO₃, (c) UiO-66 LBL y (d) UiO-66-NH₂ LBL. El recuadro muestra el ajuste lineal al modelo de Langmuir.

Con los resultados de estos ajustes se calcula el coeficiente de partición α para DIP entre las fases de carbón activado y MOF según la ecuación:

$$\alpha = \frac{K_1 \times m_2}{K_2 \times m_1}$$

Donde K_1 y K_2 corresponden a las constantes de equilibrio de Langmuir de DIP (obtenidas a partir de los datos de los ajustes realizados en la **Figura 2.27.**) con el carbón activado y el MOF, respectivamente, y m_1 y m_2 corresponden a las masas respectivas del carbón activado y del MOF en el material compuesto.

Interfase	Coeficiente de partición α	
	AC:MOF (1:1)	Composite AC_MOF
UiO-66/AC(Y004)_HNO ₃	0,377	9,52
UiO-66-NH ₂ /AC(Y004)_HNO ₃	0,342	11,4
UiO-66/AC(Y005)_HNO ₃	0,307	29,5
UiO-66-NH ₂ /AC(Y005)_HNO ₃	0,280	9,33

Tabla 2.8. Coeficientes de partición α de DIP para la interfase esfera AC/MOF, calculados para una proporción de 1:1 esfera:MOF y valores calculados considerando la proporción esfera:MOF encontrada en los composites.

Los valores del coeficiente α están en el rango de 10–30 como se ve en la **Tabla 2.8**, lo que indica una transferencia favorable del DIP de la capa delgada del MOF a la esfera de carbón activado.

También se estudia el efecto inhibitor del DIP en la degradación del DIFP. Para llevarlo a cabo se sigue un tratamiento descrito en el apartado detalles experimentales de este Capítulo. Los resultados se muestran en la **Figura 2.30**.

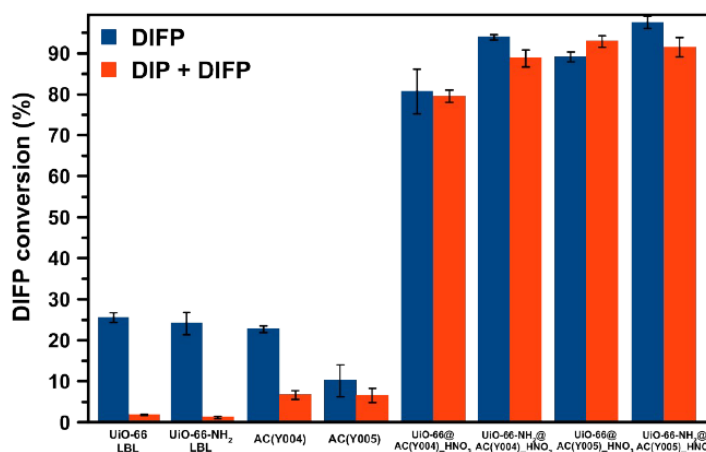


Figura 2.30. Comparación del efecto inhibitor del DIP en la degradación hidrolítica del DIFP después de 24 horas utilizando los materiales UiO-66(-NH₂) LBL, AC(Y00n) y UiO-

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

66(-NH₂)@AC(Y00n)_HNO₃ (n=4,5): degradación original del DIFP (azul) y degradación del DIFP tras una inhibición previa con DIP (rojo)

Los resultados muestran la inhibición total de la actividad catalítica de los MOFs aislados UiO-66 y UiO-66-NH₂ para la degradación del DIFP al añadir DIP en el medio. Asimismo, la moderada actividad de degradación del DIFP de AC(Y004)_HNO₃ y AC(Y005)_HNO₃ también se ve afectada y disminuye por la adición de DIP, perdiendo capacidad para degradación.

Por el contrario, la presencia de DIP no afecta a la actividad catalítica de los compuestos MOF@AC. Estas observaciones respaldan el comportamiento sinérgico del MOF y el carbón activado en los sistemas híbridos MOF@AC para la degradación del modelo de agente nervioso tipo G. Existe un mejor rendimiento de los compuestos UiO-66-NH₂@AC en comparación con UiO-66@AC y esto puede atribuirse a la naturaleza nucleofílica del residuo amino.

Finalmente, para ampliar el potencial de aplicación de estos materiales híbridos, se realizaron pruebas de reutilización de los mismos con la intención de poder comprobar si los materiales son capaces de ser activos en la degradación de compuestos organofosforados tras varias inyecciones del simulante de manera consecutiva.

Se estudia la posibilidad de reutilizar los compuestos UiO-66(-NH₂)@AC(Y00n)_HNO₃ (n=4, 5) en más de una catálisis de DIFP. Inicialmente, se realiza la degradación del DIFP empleando 40 mg de compuesto (UiO-66(-NH₂)@AC(Y00n)_HNO₃, n=4, 5), 2 µL de agua y 0,3 µL de DIFP (0,865 M) en un vial cerrado con septum (1^o dosis). La evolución de la concentración de DIFP se monitoreó a temperatura ambiente tras 24 horas.

Posteriormente, se introdujeron dos dosis adicionales de DIFP (0,3 µL cada uno), uno cada 24 horas, con el objetivo de evaluar la capacidad de reciclabilidad de estos materiales. La extracción del DIFP se llevó a cabo utilizando 700 µL de CHCl₃ durante 2 horas, seguida de su medición mediante Cromatografía de Gases (**Figura 2.31.**).

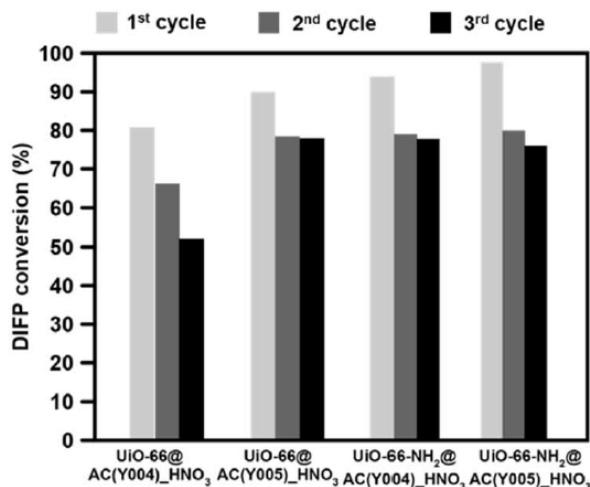


Figura 2.31. Pruebas de reciclabilidad del catalizador en la hidrólisis de DIFP (cada 24 h) utilizando los compuestos UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_HNO₃ (n = 4, 5).

Los resultados indican que los composites UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_HNO₃ (n = 4, 5) son capaces de detoxificar el compuesto modelo neurotóxico en los dos ciclos siguientes, aunque se observa una ligera disminución en el porcentaje de degradación (10–30%) como se puede observar en la **Tabla 2.9**.

Muestra	1° Ciclo	2° Ciclo	3° Ciclo
UiO-66@AC(Y004)_HNO ₃	80,7	66,2	52,0
UiO-66@AC(Y005)_HNO ₃	89,1	78,5	78,0
UiO-66-NH ₂ @AC(Y004)_HNO ₃	93,9	80,0	75,9
UiO-66-NH ₂ @AC(Y005)_HNO ₃	96,5	78,9	77,9

Tabla 2.9. % de degradación de DIFP por los composites UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_HNO₃ (n=4,5) a lo largo de cada ciclo catalítico.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

La integridad del MOF después de cada prueba de reciclabilidad se evaluó mediante PXRD, mostrando que los sistemas UiO-66@AC(Y00n)_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC(Y00n)_HNO₃ (n = 4, 5) permanecieron intactos tras los ciclos catalíticos, como se aprecia en la **Figura 2.32**:

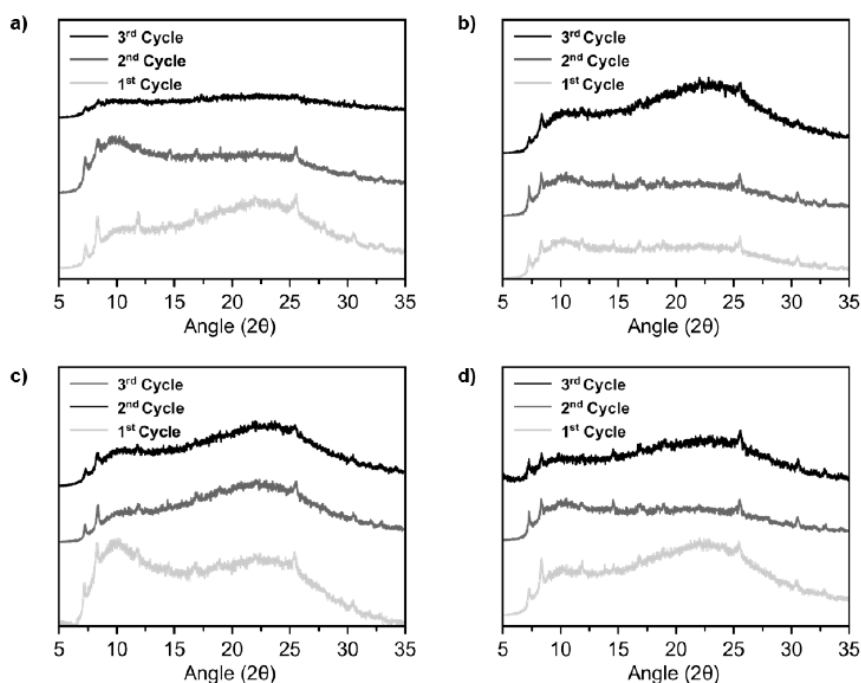


Figura 2.32. Evaluación mediante difracción de rayos X de polvo de la integridad del catalizador después de cada prueba de reciclabilidad en la degradación de DIFP: (a) UiO-66@AC(Y004)_HNO₃, (b) UiO-66@AC(Y005)_HNO₃, (c) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_HNO₃ y (d) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_HNO₃.

5. Conclusiones

Los resultados muestran una interacción sinérgica entre la fisisorción en las esferas de carbono micro-mesoporoso y la catálisis hidrolítica en la capa delgada de MOF que se crea en la superficie de las esferas de carbono, lo que facilita el proceso de detoxificación de CWAs en medios húmedos no tamponados.

Se ha comprobado que la naturaleza de la superficie porosa en una serie de esferas de carbono activado determina su proceso de oxidación, así como el crecimiento concomitante de una capa delgada de MOF. La oxidación previa de las esferas de carbono es fundamental para lograr un crecimiento adecuado de la capa de MOF en la superficie. El mejor proceso de oxidación de los materiales es utilizando ácido nítrico.

Los híbridos MOF@AC son capaces de capturar un análogo del agente neurotóxico tipo G, el diisopropilfluorofosfato (DIFP), y de hidrolizar cuantitativamente un enlace P-F en un plazo de 24 horas a temperatura ambiente, dando lugar al compuesto no tóxico diisopropilfosfato (DIP) en medios húmedos sin amortiguador. Ni los MOFs ni las esferas de carbón por sí solos pueden hidrolizar el compuesto tóxico modelo en esa medida.

Los compuestos resultantes UiO-66@AC_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC_HNO₃ son capaces de prevenir el problema de emisión secundaria encontrado en los adsorbentes clásicos de carbono activado. Esta propiedad de autolimpieza los posiciona como filtros protectores avanzados. La interacción sinérgica observada entre los MOFs y las esferas de carbono puede justificarse con base en una fuerte afinidad de los poros de carbono por el producto de degradación del agente nervioso DIP, lo que impide el envenenamiento de los sitios catalíticamente activos en los clústeres metálicos del marco MOF después de la hidrólisis del enlace P-F.

Por último, estos materiales son realmente interesantes ya que son reutilizables. Son capaces de llevar a cabo varios ciclos de degradación del simulante de guerra químico con buenos resultados de degradación y manteniendo la estructura inicial de los materiales.

6. Detalles experimentales.

6.1. Síntesis de los materiales

Para la oxidación con H_2O_2 : Se adicionaron 100 mL de H_2O_2 a 2,5 g de esferas de carbón activado Blücher®. La suspensión se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora, durante la cual se observa un burbujeo indicativo de la liberación de oxígeno gaseoso, confirmando la progresión del proceso oxidativo. Posteriormente, las esferas se recogieron y se sometieron a lavados repetidos con agua destilada hasta que el pH del agua de lavado se estabilizó, garantizando la eliminación de cualquier residuo oxidante. Finalmente, las esferas se secaron en horno durante varias horas.

Para la oxidación con HNO_3 : En un matraz de fondo redondo se mezclaron 100 mL de HNO_3 al 65% de pureza con 2,5 g de esferas de carbón activado Blücher®. La mezcla fue sometida a reflujo a 80 °C durante 30 minutos y, posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Para eliminar los residuos de ácido, las esferas se lavaron de forma exhaustiva mediante un proceso de Soxhlet, utilizando agua a 190 °C, hasta que el pH del agua de lavado se mantiene constante y no se acidifica, lo que indicaba la completa eliminación del oxidante. Finalmente, se procedió al secado de las esferas en horno.

Para la oxidación con $((\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8)$: Se preparó una disolución saturada de $((\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8)$ en ácido sulfúrico 1M y se tomaron 100 mL de dicha disolución, que se agregaron a 2,5 g de esferas de carbón activado Blücher®. La mezcla se agitó durante 10 horas, permitiendo bien la oxidación de estas. Tras este tiempo, las esferas fueron recuperadas y sometidas a lavados vigorosos en Soxhlet a 190 °C hasta lograr la estabilización del pH del agua de lavado, lo que confirma la eliminación de residuos ácidos. Finalmente, se secaron en horno durante varias horas.

Funcionalización con urea y tiourea: se preparó una mezcla que contenía 1,5 g de urea (o tiourea, según el caso) y 1,5 g de esferas de carbón activado previamente oxidado ($\text{AC(Y005)}_ \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{AC(Y005)}_ \text{HNO}_3$ o $\text{AC(Y005)}_ ((\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8)$), junto con un volumen suficiente de agua para disolver completamente la urea. Esta mezcla se sonicó durante 1 hora para favorecer la impregnación homogénea de la urea sobre la

superficie de las esferas. Luego, el matraz se transfirió a un rotavapor para eliminar el disolvente, obteniéndose esferas parcialmente recubiertas por un sólido blanco.

A continuación, las esferas impregnadas se sometieron a un tratamiento térmico en un horno de tubo de cuarzo CARBOLITE. El sistema se selló con tapones en ambos extremos y se conectó a una corriente de N_2 . Antes del tratamiento, se hizo pasar N_2 durante 5 minutos para generar una atmósfera inerte. El tratamiento consistió en calentar la muestra con un gradiente de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta alcanzar $450\text{ }^{\circ}\text{C}$, se mantuvo dicha temperatura durante 30 minutos y, finalmente, se enfrió la muestra a una tasa controlada de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Tras el tratamiento, las esferas se lavaron repetidamente con agua destilada hasta que el pH del agua de lavado se mantuvo constante, asegurando la eliminación de residuos superficiales y preservando la integridad de la red porosa.

El mismo procedimiento se aplicó para la funcionalización con tiourea.

El tratamiento térmico a $450\text{ }^{\circ}\text{C}$ se utiliza para inducir la descomposición térmica de la urea y la tiourea, lo que permite la incorporación de grupos funcionales nitrogenados y sulfurados en la superficie del carbón activado. A esta temperatura se favorece la transformación de estas moléculas precursoras en especies reactivas que se fijan en la red porosa sin comprometer su integridad estructural, ya que $450\text{ }^{\circ}\text{C}$ es suficientemente elevado para activar estos procesos de dopaje, pero inferior a la temperatura a la que el carbono podría sufrir degradación o combustión en condiciones inertes.

Disolución del clúster $Zr_6O_4(OH)_4(AcO)_{12}$: Se utiliza tanto para el crecimiento del UiO-66 como para el UiO-66-NH₂. Esta disolución se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Farha.³⁹ En un matraz de fondo redondo, se añadieron 710 μL de una solución de $Zr(OPr)_4/PrOH$, 70 mL de DMF y 40 mL de ácido acético, completando un volumen total de 100 mL. La mezcla se calentó a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin agitación durante tres horas, tras lo cual se obtuvo una solución de color amarillo-anaranjado.

Disolución de ligando: en este caso se utilizan distintas disoluciones ya sea para sintetizar UiO-66 o UiO-66-NH₂. Para preparar la disolución para el UiO-66 se utilizó ácido 1,4-benzenodicarboxílico (H_2bdc) disolviendo 750 mg (4,51 mmol) de H_2bdc

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

en 100 mL de DMF. Para la síntesis de UiO-66-NH₂, se preparó una disolución de ácido 2-amino-1,4-benzenodicarboxílico (H₂bdc-NH₂) disolviendo 817,8 mg (4,51 mmol) de H₂bdc-NH₂ en 100 mL de DMF.

Síntesis capa a capa (LBL) de los híbridos MOF@AC: Se sumergieron 1,5 g de esferas de carbón activado oxidado en la solución de clúster a 130 °C durante 15 minutos bajo agitación suave. Luego, esferas se filtraron, se lavaron 3 veces con DMF y se secaron al vacío. Posteriormente, se sumergieron en la solución de ligando (H₂bdc para la síntesis de UiO-66 o H₂bdc-NH₂ para UiO-66-NH₂) y se calentaron a 130 °C durante 15 minutos bajo agitación suave. Después de este tiempo, las esferas se filtraron, se lavaron 3 veces con DMF y se secaron al vacío. Este proceso se repitió sucesivamente hasta completar 12 ciclos en cada una de las esferas oxidadas (AC(Y00n)_HNO₃, n=1-5). Se considera un ciclo cuando se ha realizado la inmersión tanto en la solución de clúster como en la de ligando.

Síntesis de UiO-66 y UiO-66-NH₂ por el método capa a capa (LBL): Se realiza siguiendo el mismo procedimiento que se lleva a cabo en la síntesis capa a capa de los materiales híbridos: para cada producto, se prepararon dos soluciones separadas: una de ligando y otra del clúster de Zr. La disolución de ligando se preparó disolviendo 750 mg (4,51 mmol) de ácido 1,4-benzenodicarboxílico (H₂bdc) (para UiO-66 LBL) o 817,8 mg (4,51 mmol) de ácido 2-amino-1,4-benzenodicarboxílico (H₂bdc-NH₂) (para UiO-66-NH₂ LBL) en 100 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF).

La solución del clúster Zr₆O₆(OH)₆(AcO)₁₂ se preparó en un matraz de fondo redondo, se añadieron 710 µL de una disolución de Zr(OPr)₄/PrOH, 70 mL de DMF y 40 mL de ácido acético, completando un volumen total de 100 mL. Esta mezcla se calentó a 130 °C sin agitación durante tres horas, hasta obtener una solución de color amarillo-anaranjado.

Posteriormente, ambas disoluciones (ligando y clúster) se mezclaron y se calentaron a 130 °C durante 6 horas. Se obtuvieron polvos de color blanco y amarillo para los productos UiO-66 LBL y UiO-66-NH₂ LBL, respectivamente. Cada material fue filtrado y lavado tres veces con DMF.

Síntesis de UiO-66 y UiO-66-NH₂ por el método solvotermal: Para la síntesis solvotermal de UiO-66 se mezclaron 1,29 g de ZrCl₄ (5,55 mmol), 1,84 g de ácido benceno-1,4-dicarboxílico, 0,925 mL de HCl y 37,5 mL de DMF. La mezcla se calentó a 220 °C durante 16 h. Posteriormente, el sólido blanco obtenido se filtró, se lavó en tres ocasiones con DMF y acetona, y se secó a temperatura ambiente durante 24 h.

Para la síntesis solvotermal de UiO-66-NH₂ se mezclaron 1,29 g de ZrCl₄ (5,55 mmol), 2,01 g de ácido benceno-2-amino-1,4-dicarboxílico, 0,925 mL de HCl y 37,5 mL de DMF. La reacción se llevó a cabo a 220 °C durante 16 h. Finalmente, el sólido amarillo se filtró, se lavó tres veces con DMF y acetona, y se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 h.

Ensayos de detoxificación de DIFP: Se emplearon 40 mg de esferas de carbón activado AC(Y00n)_HNO₃ (n = 1–5), MOFs (UiO-66 y UiO-66-NH₂ LBL) y materiales híbridos MOF@AC, que se trataron con 2 mL de agua y 0,3 mL de DIFP (0,865 M), manteniendo una relación MOF:DIFP de 1 unidad fórmula de MOF por 4 moléculas de DIFP, e incubados a temperatura ambiente en un vial cerrado. La evolución de la concentración de DIFP se monitorizó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para evaluar el progreso del proceso de detoxificación, se extrajo el DIFP no reaccionado y el subproducto no tóxico, diisopropilfosfato (DIP), utilizando 2 mL de CDCl₃ y 0,5 mL de una disolución de carbonato de sodio deuterado (NaDCO₃, 0,1 M en D₂O), respectivamente. Posteriormente, los extractos se analizaron mediante GC-FID y espectroscopías de RMN de ¹H y ³¹P. Una vez finalizada la prueba catalítica, se realizó una extracción adicional con 700 µL de CHCl₃ durante 2 horas, tras lo cual se añadieron 0,3 µL de *N,N*-dimetilacetamida (DMA) como estándar interno antes de efectuar la medición por Cromatografía de Gases utilizando una columna Agilent de 30 m (diámetro interno 0,53 mm).

Isotermas de adsorción sólido-líquido de DIP: Se suspendieron 2 mg de cada uno de los distintos materiales y se equilibraron durante 24 h a 25 °C en disoluciones de DIP en D₂O (0,05–0,5 mM, 1 mL). Al concluir este periodo, se centrifugó la muestra, se añadió dimetilfosfato (DMP) como estándar interno y se cuantificó la

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

concentración de DIP mediante RMN de ^1H y ^{31}P . La capacidad de adsorción de cada material se calculó de la siguiente manera:

$$q = \frac{C_0 - C_e}{C_{\text{MOF}}}$$

q = capacidad de adsorción ($\text{mol} \cdot \text{mol}^{-1}$)

C_0 = concentración inicial de DIP (mM)

C_e = concentración de DIP a las 24 h de adsorción

C_{MOF} = concentración del material en la suspensión acuosa

Finalmente, los datos experimentales recogidos se ajustan a la ecuación de adsorción de Langmuir:

$$q_e = \frac{q_{\text{max}} \cdot K \cdot C_e}{1 + K \cdot C_e}$$

q_e = capacidad de adsorción ($\text{mol} \cdot \text{mol}^{-1}$) después de 24h de adsorción

q_{max} = capacidad de adsorción máxima ($\text{mol} \cdot \text{mol}^{-1}$)

K = Constante de adsorción de Langmuir ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Efecto inhibidor del DIP en la degradación de DIFP: Con el objetivo de dilucidar el mecanismo de degradación del diisopropilfluorofosfato (DIFP) en los materiales híbridos $\text{UiO-66}(-\text{NH}_2)@\text{AC}(\text{Y00n})_{-\text{HNO}_3}$ ($n = 4, 5$), se realizó un estudio que evaluó simultáneamente la adsorción del diisopropilfosfato (DIP) y la degradación catalítica del DIFP. En primer lugar, se añadieron 0,3 μL de DIP a 40 mg de cada uno de los siguientes materiales: $\text{AC}(\text{Y00n})_{-\text{HNO}_3}$, $\text{UiO-66}(-\text{NH}_2)$ LBL y $\text{UiO-66}(-\text{NH}_2)@\text{AC}(\text{Y00n})_{-\text{HNO}_3}$ ($n = 4, 5$). Transcurridos 10 minutos, se incorporaron 0,3 μL de DIFP y 2 μL de H_2O , y la mezcla se agitó durante 24 horas en un vial cerrado con septo para garantizar condiciones controladas. Posteriormente, se extrajo la mezcla utilizando 700 μL de CHCl_3 durante 2 horas, procediéndose a

recolectar el sobrenadante. Finalmente, se añadió 0,3 μL de *N,N*-dimetilacetamida (DMA) como estándar interno, previo al análisis mediante cromatografía de gases.

6.2. Resultados experimentales

- Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD)

Los resultados obtenidos confirman la formación de partículas del tipo estructura UiO-66 de 200 nm.

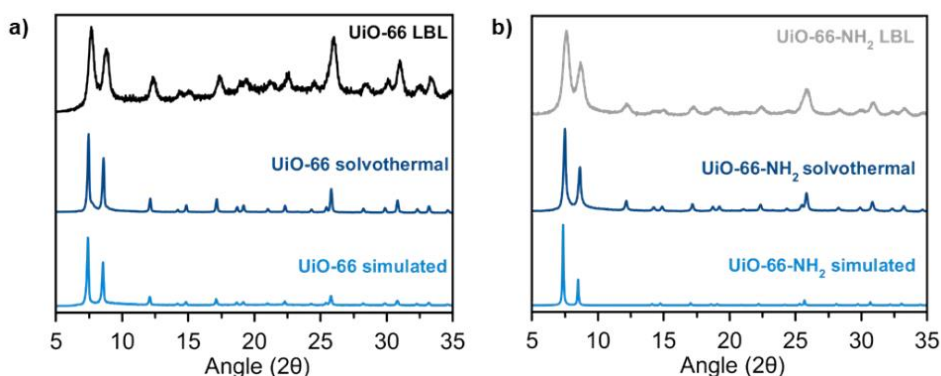


Figura 2.33. Patrones de difracción de rayos X de polvo de los materiales sintetizados (de tipo LBL y solvotérmico): (a) UiO-66 y (b) UiO-66-NH₂.

A continuación, se muestran los resultados de Difracción de Rayos X en Polvo de Alta Resolución (HR-PXRD) las cuales fueron adquiridas en la línea de haz ID-22 del European Synchrotron Radiation Facility. Con los resultados obtenidos se confirmaron inequívocamente la formación de películas delgadas cristalinas y de fase pura tanto del UiO-66 como del UiO-66-NH₂ en la superficie de las esferas de carbón activado.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

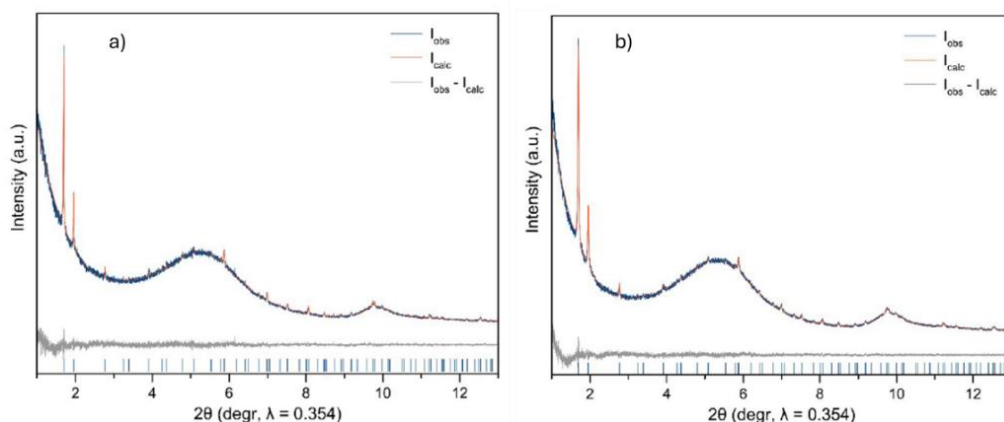


Figura 2.34. Refinamiento completo del patrón de polvo realizado mediante el método de Le Bail en el patrón de HR-PXRD de los materiales sintetizados: a) UiO-66@AC(Y004) y b) UiO-66@AC(Y005).

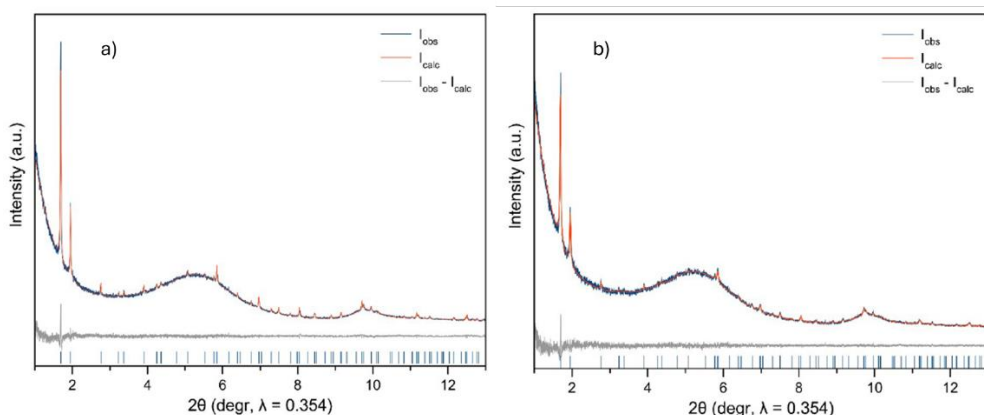


Figura 2.35. Refinamiento completo del patrón de polvo realizado mediante el método de Le Bail en el patrón de HR-PXRD de los materiales sintetizados: a) UiO-66-NH₂@AC(Y004) y b) UiO-66-NH₂@AC(Y005).

El refinamiento estructural de Le Bail indica que las posiciones e intensidades de los picos de reflexión de Bragg y los parámetros de celda ($a=b=c=20.8288(3)$ Å y $V=9036.4(3)$ Å³) son consistentes con la formación de películas delgadas cristalinas y de fase pura de los MOFs UiO-66 y UiO-66-NH₂ en la superficie de las esferas de carbono activado. El alto fondo o ruido observado en los patrones de difracción es característico de la naturaleza amorfa de las esferas de carbono activado.

- Isotermas de adsorción de N_2 y distribución del tamaño de poro

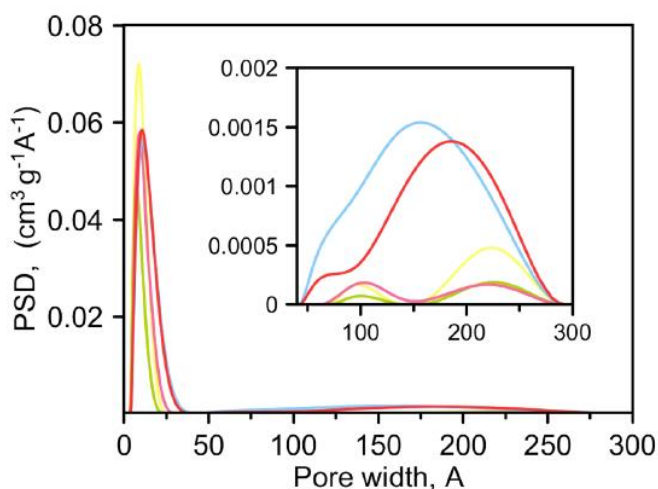


Figura 2.36. Distribución del tamaño de poro de las esferas de carbón activado comerciales originales: AC(Y001) (curva amarilla), AC(Y002) (curva verde), AC(Y003) (curva rosa), AC(Y004) (curva azul) y AC(Y005) (curva roja) (inserto: extensión del rango entre 40–300 Å).

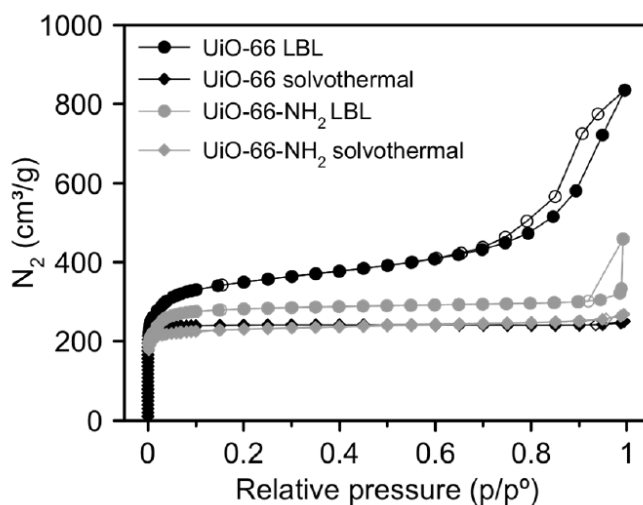


Figura 2.37. Isotermas de adsorción de nitrógeno a 77 K para los materiales UiO-66 y UiO-66-NH₂ tras síntesis solvotermal y LBL. Los valores de BET son los siguientes: UiO-66 LBL = 1,155 m²/g, UiO-66 solvothermal = 970 m²/g, UiO-66-NH₂ LBL = 910 m²/g y UiO-66-NH₂ solvothermal = 909 m²/g.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

- Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

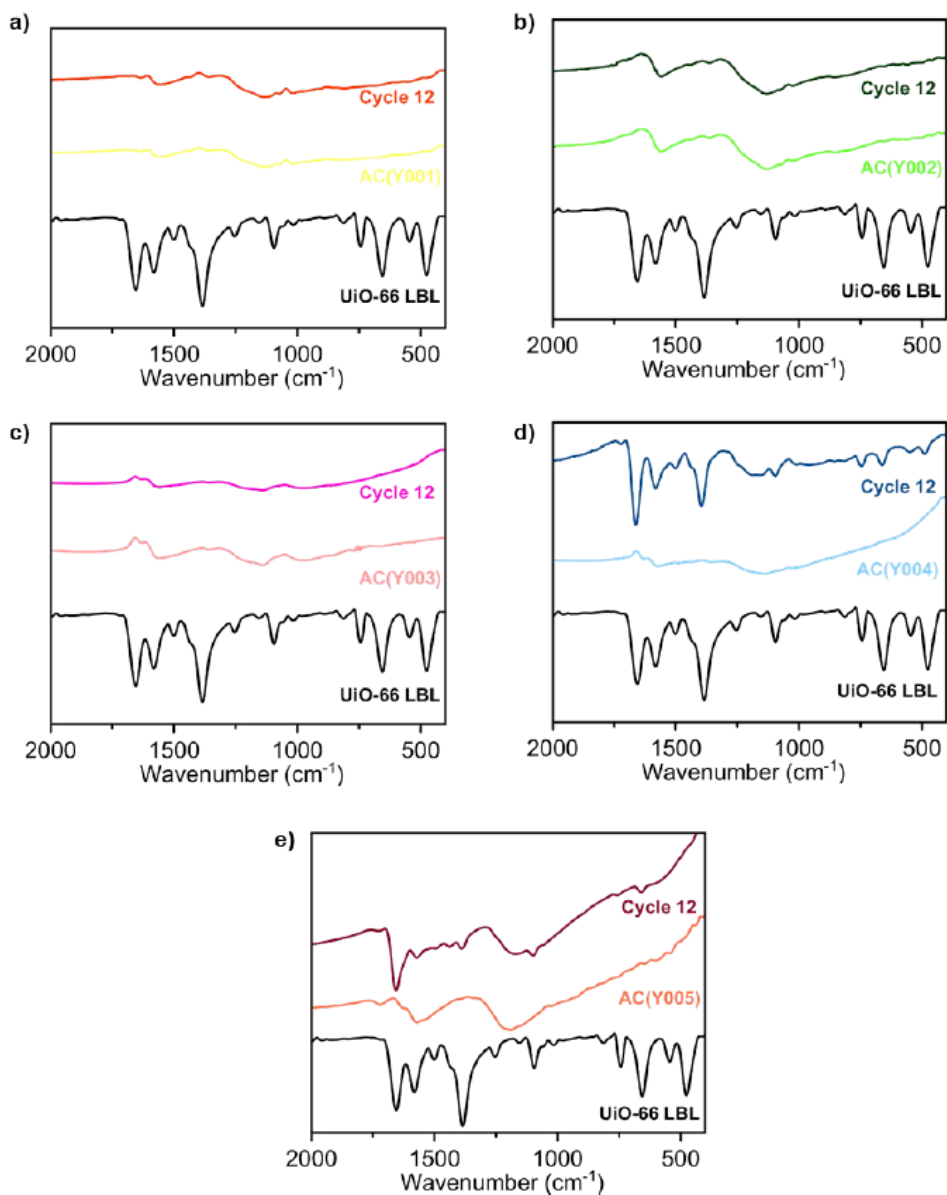


Figura 2.38. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier antes y después del crecimiento capa por capa de películas delgadas de UiO-66 sobre esferas de carbono activado oxidadas (a) AC(Y001), (b) AC(Y002), (c) AC(Y003), (d) AC(Y004) y (e) AC(Y005).

- Análisis termogravimétrico (TG)

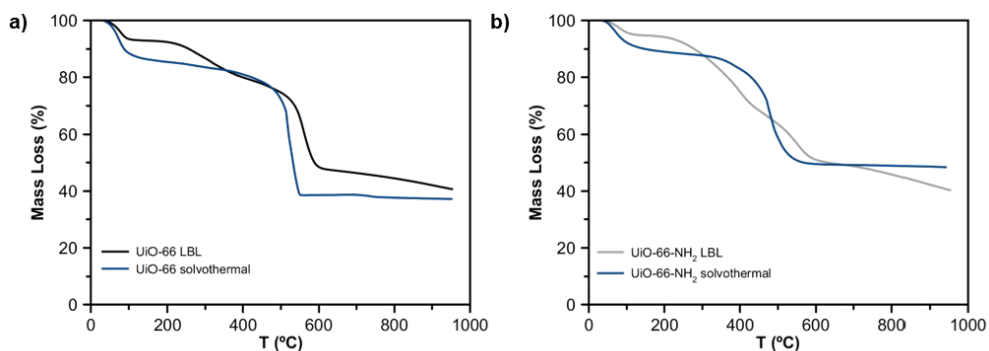


Figura 2.39. Análisis termogravimétrico de los materiales UiO-66 y UiO-66-NH₂ sintetizados mediante métodos solvotérmicos y LBL: (a) UiO-66 y (b) UiO-66-NH₂.

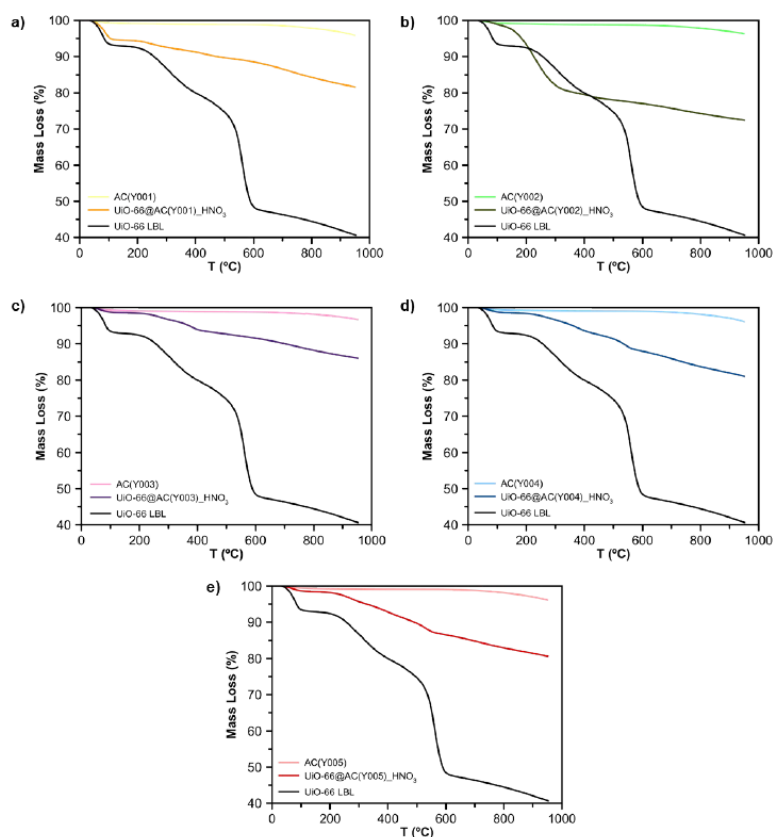


Figura 2.40. Análisis termogravimétrico antes y después del crecimiento capa por capa de películas delgadas de UiO-66 sobre esferas de carbono activado oxidadas (a) AC(Y001), (b) AC(Y002), (c) AC(Y003), (d) AC(Y004) y (e) AC(Y005).

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

- Valoraciones ácido-base

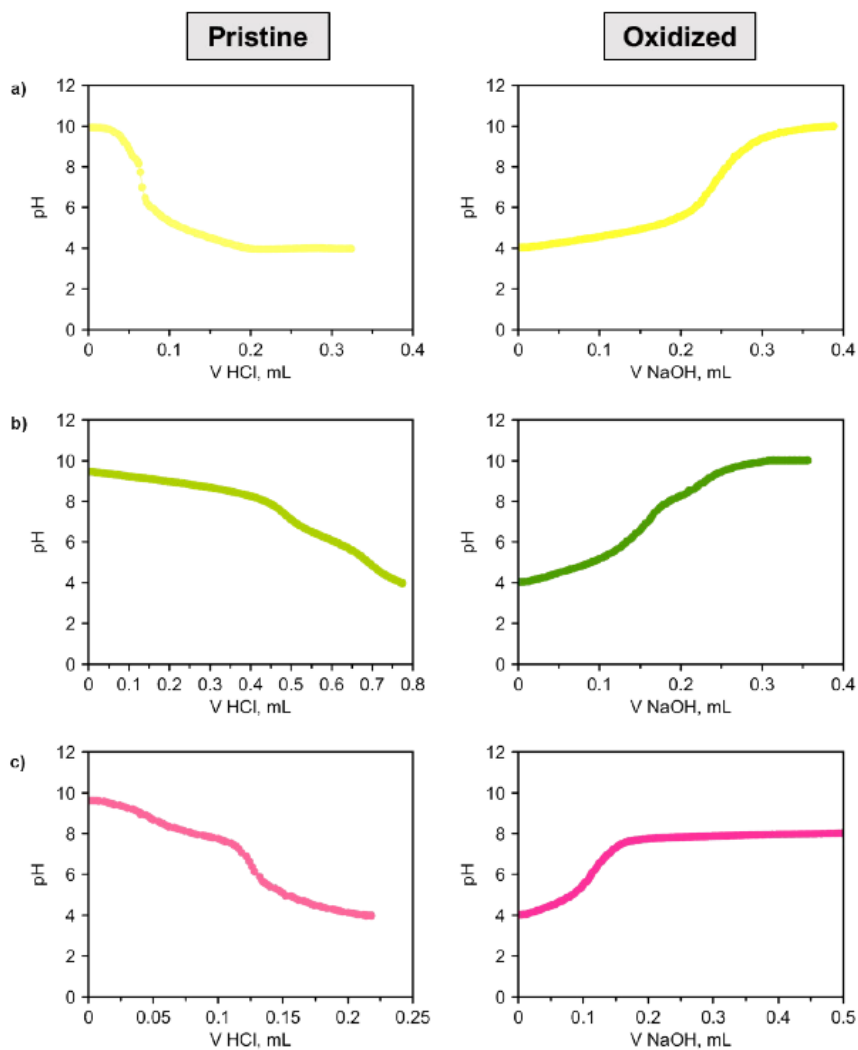


Figura 2.41. Curvas de valoración ácido-base para las esferas de carbono activado originales y oxidadas con HNO_3 , (a) AC(Y001), (b) AC(Y002) y (c) AC(Y003).

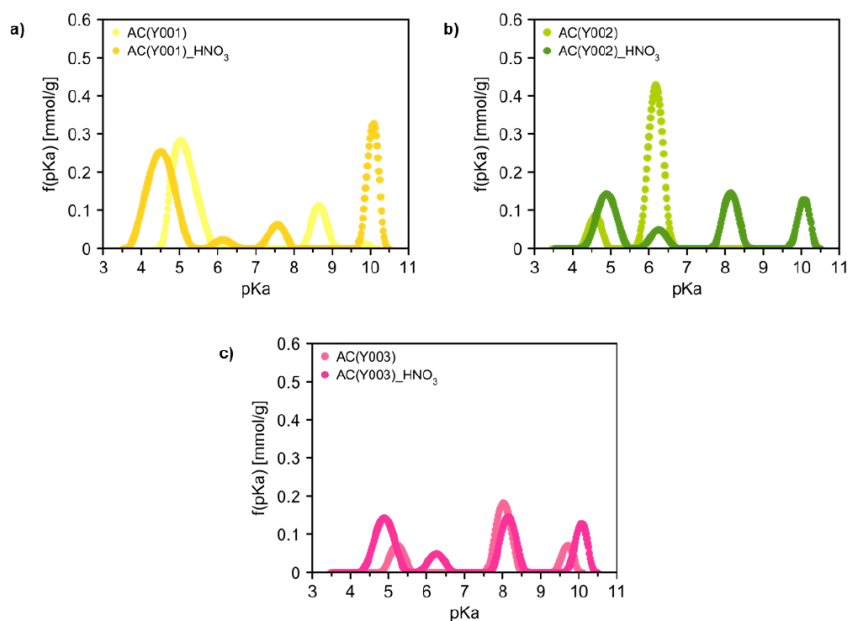


Figura 2.42. Distribución de constantes de acidez para las esferas de carbono activado originales y oxidadas con HNO_3 , (a) AC(Y001), (b) AC(Y002) y (c) AC(Y003).

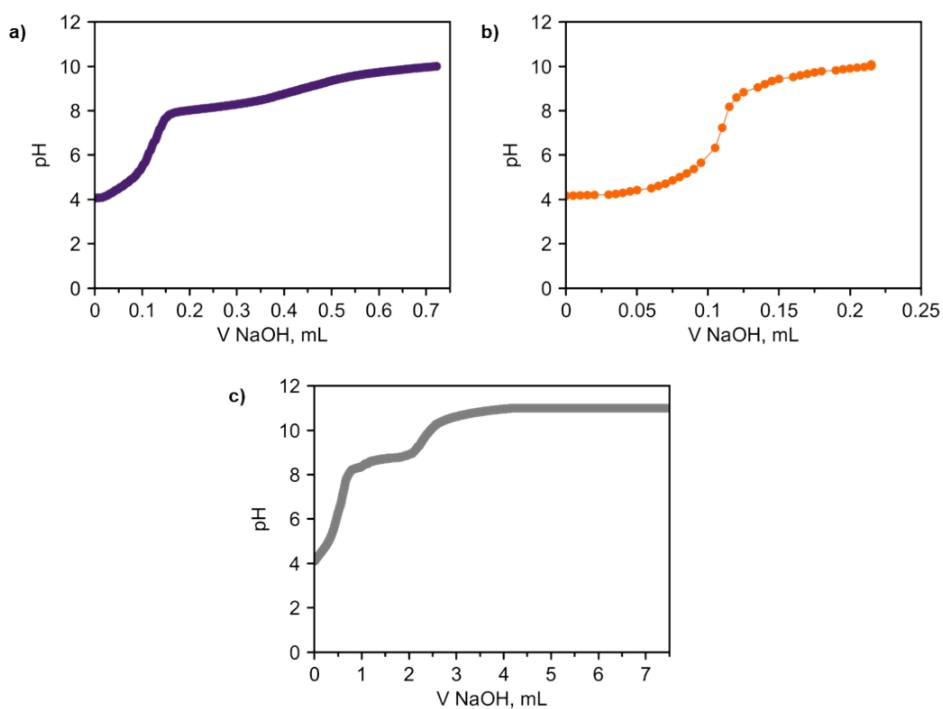


Figura 2.43. Curvas de titulación ácido-base para (a) UiO-66-NH₂@AC(Y004)_{HNO₃}, (b) UiO-66-NH₂@AC(Y005)_{HNO₃} y (c) UiO-66 LBL.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

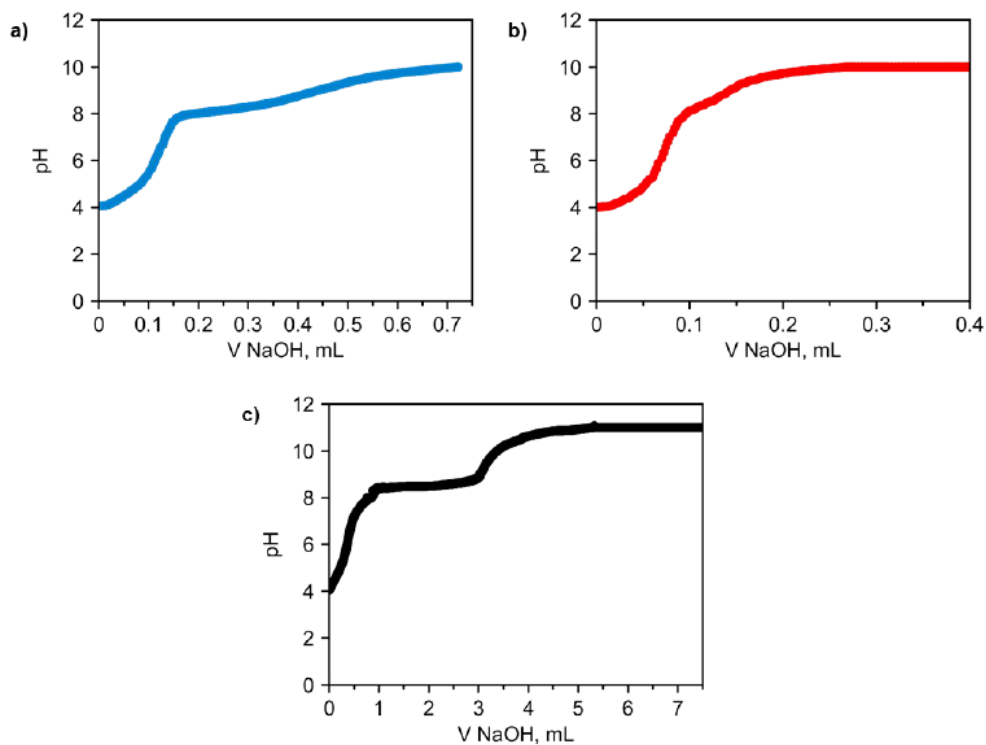


Figura 2.44. Curvas de titulación ácido-base para (a) UiO-66@AC(Y004)_HNO₃, (b) UiO-66@AC(Y005)_HNO₃ y (c) UiO-66 LBL.

- Espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS)

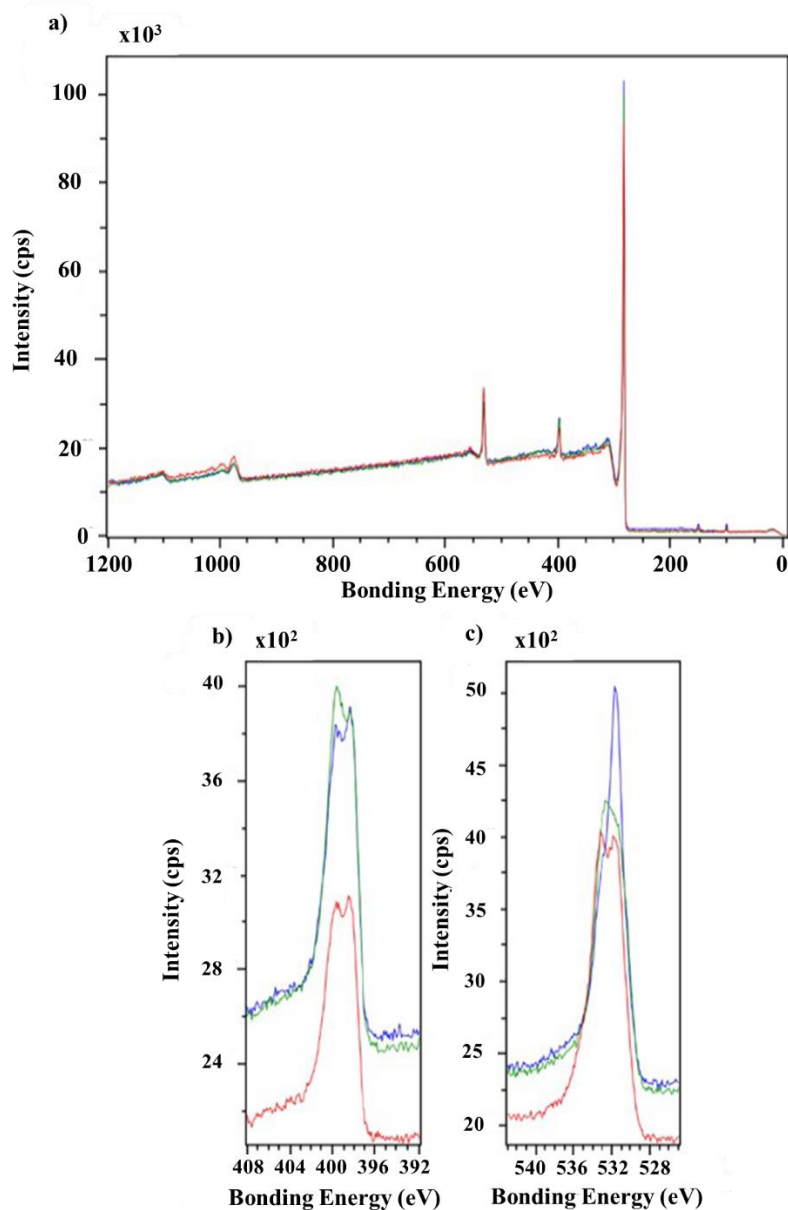


Figura 2.45. (a) Espectros XPS comparativos y cuantificación elemental de (b) nitrógeno y (c) oxígeno para las esferas de carbono activado AC(Y005) oxidadas con H₂O₂ (azul), HNO₃ (verde) y (NH₄)₂S₂O₈ (rojo), seguidas de un tratamiento posterior con urea.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

- Datos de la degradación de DIFP con los materiales sintetizados

Material	Tamaño partícula (μm)	S_{BET} (m^2g^{-1})	% de degradación de DIFP (24h)
AC(Y001)	170	1460	18,7
AC(Y001)_HNO ₃	170	1100	24,1
AC(Y002)	470	790	17,1
AC(Y002)_HNO ₃	470	770	48,5
AC(Y003)	470	1260	1,2
AC(Y003)_HNO ₃	470	1180	9,6
AC(Y004)	390	1740	30,9
AC(Y004)_HNO ₃	390	1485	23,9
AC(Y004)	475	1720	15,6
AC(Y005)_HNO ₃	475	1555	9,2
UiO-66 LBL	0,2	1155	25,5
UiO-66-NH ₂ LBL	0,3	910	24,1
UiO-66@AC(Y004)_HNO ₃	390	1400	80,7
UiO-66-NH ₂ @AC(Y004)_HNO ₃	390	1320	93,9
UiO-66@AC(Y005)_HNH ₃	475	1240	89,1
UiO-66-NH ₂ @AC(Y005)_HNO ₃	475	1295	96,5

Tabla 2.10. Resumen de las propiedades de los distintos materiales sintetizados, incluyendo una columna con los datos del % de DIFP degradado tras 24 h.

7. Referencias bibliográficas

- (1) Fischer, E.; Blum, M.-M.; Alwan, W. S.; Forman, J. E. Sampling and Analysis of Organophosphorus Nerve Agents: Analytical Chemistry in International Chemical Disarmament. *Pure and Applied Chemistry* **2017**, *89* (2), 249–258. <https://doi.org/10.1515/pac-2016-0902>.
- (2) Mostafalou, S.; Abdollahi, M. Pesticides: An Update of Human Exposure and Toxicity. *Arch Toxicol* **2017**, *91* (2), 549–599. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1849-x>.
- (3) Worek, F.; Thiermann, H.; Szinicz, L.; Eyer, P. Kinetic Analysis of Interactions between Human Acetylcholinesterase, Structurally Different Organophosphorus Compounds and Oximes. *Biochem Pharmacol* **2004**, *68* (11), 2237–2248. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.038>.
- (4) Chauhan, S.; Chauhan, S.; D'Cruz, R.; Faruqi, S.; Singh, K. K.; Varma, S.; Singh, M.; Karthik, V. Chemical Warfare Agents. *Environ Toxicol Pharmacol* **2008**, *26* (2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.03.003>.
- (5) Mercey, G.; Verdet, T.; Renou, J.; Kliachyna, M.; Baati, R.; Nachon, F.; Jean, L.; Renard, P.-Y. Reactivators of Acetylcholinesterase Inhibited by Organophosphorus Nerve Agents. *Acc Chem Res* **2012**, *45* (5), 756–766. <https://doi.org/10.1021/ar2002864>.
- (6) Enserink, M. U.N. Taps Special Labs to Investigate Syrian Attack. *Science (1979)* **2013**, *341* (6150), 1050–1051. <https://doi.org/10.1126/science.341.6150.1050>.
- (7) Worek, F.; Wille, T.; Koller, M.; Thiermann, H. Toxicology of Organophosphorus Compounds in View of an Increasing Terrorist Threat. *Arch Toxicol* **2016**, *90* (9), 2131–2145. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1772-1>.
- (8) John, H.; van der Schans, M. J.; Koller, M.; Spruit, H. E. T.; Worek, F.; Thiermann, H.; Noort, D. Fatal Sarin Poisoning in Syria 2013: Forensic Verification within an International Laboratory Network. *Forensic Toxicol* **2018**, *36* (1), 61–71. <https://doi.org/10.1007/s11419-017-0376-7>.
- (9) DeCoste, J. B.; Peterson, G. W. Metal–Organic Frameworks for Air Purification of Toxic Chemicals. *Chem Rev* **2014**, *114* (11), 5695–5727. <https://doi.org/10.1021/cr4006473>.
- (10) Giannakoudakis, D. A.; Barczak, M.; Florent, M.; Bandosz, T. J. Analysis of Interactions of Mustard Gas Surrogate Vapors with Porous Carbon Textiles. *Chemical Engineering Journal* **2019**, *362*, 758–766. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.01.064>.
- (11) Gil-San-Millan, R.; Delgado, P.; Lopez-Maya, E.; Martin-Romera, J. D.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. Layer-by-Layer Integration of Zirconium Metal–Organic Frameworks onto Activated Carbon Spheres and Fabrics with Model Nerve Agent Detoxification Properties. *ACS Appl Mater Interfaces* **2021**, *13* (42), 50491–50496. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c12095>.
- (12) Osovsky, R.; Kaplan, D.; Nir, I.; Rotter, H.; Elisha, S.; Columbus, I. Decontamination of Adsorbed Chemical Warfare Agents on Activated Carbon Using Hydrogen Peroxide Solutions. *Environ Sci Technol* **2014**, *48* (18), 10912–10918. <https://doi.org/10.1021/es502981y>.
- (13) Kaplan, D.; Shmueli, L.; Nir, I.; Waysbort, D.; Columbus, I. Degradation of Adsorbed Sarin on Activated Carbons: A 31 P-MAS-NMR Study. *Clean (Weinh)* **2007**, *35* (2), 172–177. <https://doi.org/10.1002/clen.200600008>.
- (14) Columbus, I.; Waysbort, D.; Shmueli, L.; Nir, I.; Kaplan, D. Decomposition of Adsorbed VX on Activated Carbons Studied by 31 P MAS NMR. *Environ Sci Technol* **2006**, *40* (12), 3952–3958. <https://doi.org/10.1021/es052226d>.
- (15) López-Maya, E.; Montoro, C.; Rodríguez-Albelo, L. M.; Aznar Cervantes, S. D.; Lozano-Pérez, A. A.; Cenís, J. L.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. Textile/Metal–Organic-Framework Composites as Self-Detoxifying Filters for Chemical-Warfare Agents. *Angewandte Chemie* **2015**, *127* (23), 6894–6898. <https://doi.org/10.1002/ange.201502094>.

HÍBRIDOS DE CARBÓN ACTIVO CON REDES METAL-ORGÁNICAS POROSAS (MOFs)

- (16) Mondloch, J. E.; Katz, M. J.; Isley III, W. C.; Ghosh, P.; Liao, P.; Bury, W.; Wagner, G. W.; Hall, M. G.; DeCoste, J. B.; Peterson, G. W.; Snurr, R. Q.; Cramer, C. J.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Destruction of Chemical Warfare Agents Using Metal–Organic Frameworks. *Nat Mater* **2015**, *14* (5), 512–516. <https://doi.org/10.1038/nmat4238>.
- (17) Islamoglu, T.; Chen, Z.; Wasson, M. C.; Buru, C. T.; Kirlikovali, K. O.; Afrin, U.; Mian, M. R.; Farha, O. K. Metal–Organic Frameworks against Toxic Chemicals. *Chem Rev* **2020**, *120* (16), 8130–8160. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00828>.
- (18) Li, P.; Klet, R. C.; Moon, S.-Y.; Wang, T. C.; Deria, P.; Peters, A. W.; Klahr, B. M.; Park, H.-J.; Al-Juaid, S. S.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Synthesis of Nanocrystals of Zr-Based Metal–Organic Frameworks with Csq-Net: Significant Enhancement in the Degradation of a Nerve Agent Simulant. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (54), 10925–10928. <https://doi.org/10.1039/C5CC03398E>.
- (19) Park, H. J.; Jang, J. K.; Kim, S.-Y.; Ha, J.-W.; Moon, D.; Kang, I.-N.; Bae, Y.-S.; Kim, S.; Hwang, D.-H. Synthesis of a Zr-Based Metal–Organic Framework with Spirobifluorenetetrabenzoic Acid for the Effective Removal of Nerve Agent Simulants. *Inorg Chem* **2017**, *56* (20), 12098–12101. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02022>.
- (20) Katz, M. J.; Mondloch, J. E.; Totten, R. K.; Park, J. K.; Nguyen, S. T.; Farha, O. K.; Hupp, J. T. Simple and Compelling Biomimetic Metal–Organic Framework Catalyst for the Degradation of Nerve Agent Simulants. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (2), 497–501. <https://doi.org/10.1002/anie.201307520>.
- (21) Pander, M.; Gil-San-Millan, R.; Delgado, P.; Perona-Bermejo, C.; Kostrzewa, U.; Kaczkowski, K.; Kubicki, D. J.; Navarro, J. A. R.; Bury, W. MOF/Polymer Hybrids through “in Situ” Free Radical Polymerization in Metal–Organic Frameworks. *Mater Horiz* **2023**, *10* (4), 1301–1308. <https://doi.org/10.1039/D2MH01202B>.
- (22) Tian, T.; Zeng, Z.; Vulpe, D.; Casco, M. E.; Divitini, G.; Midgley, P. A.; Silvestre-Albero, J.; Tan, J.-C.; Moghadam, P. Z.; Fairen-Jimenez, D. A Sol–Gel Monolithic Metal–Organic Framework with Enhanced Methane Uptake. *Nat Mater* **2018**, *17* (2), 174–179. <https://doi.org/10.1038/nmat5050>.
- (23) Lu, A. X.; McEntee, M.; Browe, M. A.; Hall, M. G.; DeCoste, J. B.; Peterson, G. W. MOFfabric: Electrospun Nanofiber Mats from PVDF/UiO-66-NH₂ for Chemical Protection and Decontamination. *ACS Appl Mater Interfaces* **2017**, *9* (15), 13632–13636. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b01621>.
- (24) Lee, D. T.; Zhao, J.; Peterson, G. W.; Parsons, G. N. Catalytic “MOF-Cloth” Formed via Directed Supramolecular Assembly of UiO-66-NH₂ Crystals on Atomic Layer Deposition-Coated Textiles for Rapid Degradation of Chemical Warfare Agent Simulants. *Chemistry of Materials* **2017**, *29* (11), 4894–4903. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b00949>.
- (25) Kirlikovali, K. O.; Chen, Z.; Islamoglu, T.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks for the Catalytic Hydrolysis of Organophosphorus Nerve Agents. *ACS Appl Mater Interfaces* **2020**, *12* (13), 14702–14720. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b20154>.
- (26) Gomez-Romero, P.; Pokhriyal, A.; Rueda-García, D.; Bengoa, L. N.; González-Gil, R. M. Hybrid Materials: A Metareview. *Chemistry of Materials* **2024**, *36* (1), 8–27. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.3c01878>.
- (27) Pandey, S.; Mishra, S. B. Sol–Gel Derived Organic–Inorganic Hybrid Materials: Synthesis, Characterizations and Applications. *J Solgel Sci Technol* **2011**, *59* (1), 73–94. <https://doi.org/10.1007/s10971-011-2465-0>.
- (28) Castelvetro, V.; De Vita, C. Nanostructured Hybrid Materials from Aqueous Polymer Dispersions. *Adv Colloid Interface Sci* **2004**, *108–109*, 167–185. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2003.10.017>.
- (29) Mandal, B.; Bhattacharjee, H.; Mittal, N.; Sah, H.; Balabathula, P.; Thoma, L. A.; Wood, G. C. Core–Shell-Type Lipid–Polymer Hybrid Nanoparticles as a Drug Delivery Platform. *Nanomedicine* **2013**, *9* (4), 474–491. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.11.010>.
- (30) Faustini, M.; Grosso, D.; Boissière, C.; Backov, R.; Sanchez, C. “Integrative Sol–Gel Chemistry”: A Nanofoundry for Materials Science. *J Solgel Sci Technol* **2014**, *70* (2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s10971-014-3321-9>.

- (31) Catauro, M.; Cipriotti, S. V. Characterization of Hybrid Materials Prepared by Sol-Gel Method for Biomedical Implementations. A Critical Review. *Materials* **2021**, *14* (7), 1788. <https://doi.org/10.3390/ma14071788>.
- (32) Lei, Q.; Guo, J.; Noureddine, A.; Wang, A.; Wuttke, S.; Brinker, C. J.; Zhu, W. Sol-Gel-Based Advanced Porous Silica Materials for Biomedical Applications. *Adv Funct Mater* **2020**, *30* (41). <https://doi.org/10.1002/adfm.201909539>.
- (33) Seyrek, E.; Decher, G. Layer-by-Layer Assembly of Multifunctional Hybrid Materials and Nanoscale Devices. In *Polymer Science: A Comprehensive Reference*; Elsevier, **2012**; pp 159–185. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53349-4.00182-5>.
- (34) Wang, P.; Li, N.; Li, S.; Zhang, Y. Strategies for Preparing Hybrid Nanomaterials via Polymerization-Induced Self-Assembly. *Eur Polym J* **2022**, *172*, 111234. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111234>.
- (35) Ethirajan, A.; Landfester, K. Functional Hybrid Materials with Polymer Nanoparticles as Templates. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (31), 9398–9412. <https://doi.org/10.1002/chem.201001477>.
- (36) Zhou, J.; Dai, J.; Bian, G.-Q.; Li, C.-Y. Solvothermal Synthesis of Group 13–15 Chalcogenidometalates with Chelating Organic Amines. *Coord Chem Rev* **2009**, *253* (9–10), 1221–1247. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.08.015>.
- (37) Atri, S.; Tomar, R. A Review on the Synthesis and Modification of Functional Inorganic-Organic-Hybrid Materials via Microwave-Assisted Method. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (34), 9351–9362. <https://doi.org/10.1002/slct.202102030>.
- (38) Gregorczyk, K.; Knez, M. Hybrid Nanomaterials through Molecular and Atomic Layer Deposition: Top down, Bottom up, and in-between Approaches to New Materials. *Prog Mater Sci* **2016**, *75*, 1–37. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2015.06.004>.
- (39) DeStefano, M. R.; Islamoglu, T.; Garibay, S. J.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Room-Temperature Synthesis of UiO-66 and Thermal Modulation of Densities of Defect Sites. *Chemistry of Materials* **2017**, *29* (3), 1357–1361. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b05115>.

CAPÍTULO III:

POLIEDROS METAL-ORGÁNICOS DE
ZIRCONIO

1. Poliedros metalorgánicos de zirconio(IV)

Tal como se indicó en la introducción de esta Tesis Doctoral, las redes metal-orgánicas de zirconio (Zr-MOFs), que se basan en unidades estructurales secundarias del tipo $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]$, han sido objeto de una amplia investigación debido a su potencial para la captura y degradación hidrolítica de compuestos organofosforados. Estas redes destacan por su alta estabilidad, robustez, la excelente accesibilidad de su estructura porosa y los centros metálicos de circonio, que presentan una acidez de Lewis significativa.¹⁻⁴ Como se mostró en el capítulo anterior, las redes metal-orgánicas de zirconio (IV), entre las que destaca el UiO-66, tienen la capacidad de actuar como sistemas multifuncionales: adsorben compuestos organofosforados y detoxifican estos mismos compuestos por medio de una reacción hidrolítica.

No obstante, la estructura extendida y polimérica de estos materiales, salvo en su forma nanométrica, limita las vías de administración de los Zr-MOFs a pacientes (por ejemplo, la administración intravenosa exige que los materiales sean de tamaño nanométrico), lo que restringe su aplicabilidad clínica en el tratamiento de intoxicaciones por organofosforados.

En contraposición, los poliedros metal-orgánicos (MOPs),⁵⁻⁷ que son versiones moleculares de los MOFs que exhiben una química versátil tanto en estado sólido como en disolución. Su solubilidad en disolventes adecuados mejora considerablemente su procesabilidad en comparación con los MOFs, permitiendo el uso de técnicas de funcionalización en disolución para, entre otros fines, mejorar su biocompatibilidad y facilitar su uso como transportadores de moléculas bioactivas. De hecho, Liu y colaboradores han demostrado recientemente que es posible procesar MOPs de zirconio en fase homogénea para crear arquitecturas supramoleculares quirales de Zr-MOPs@liposoma, los cuales facilitan el transporte selectivo de aminoácidos a través de las membranas celulares.⁸

Con todo lo anterior, este capítulo parte de la premisa de que, si a los MOPs de zirconio se les da una adecuada funcionalización, podrían ser capaces de transportar y liberar fármacos mediante procesos de internalización celular y/o atravesar la

barrera hematoencefálica (BBB). Esto abriría la posibilidad de desarrollar nuevos antídotos para tratar intoxicaciones causadas por compuestos organofosforados (**Figura 3.1**).

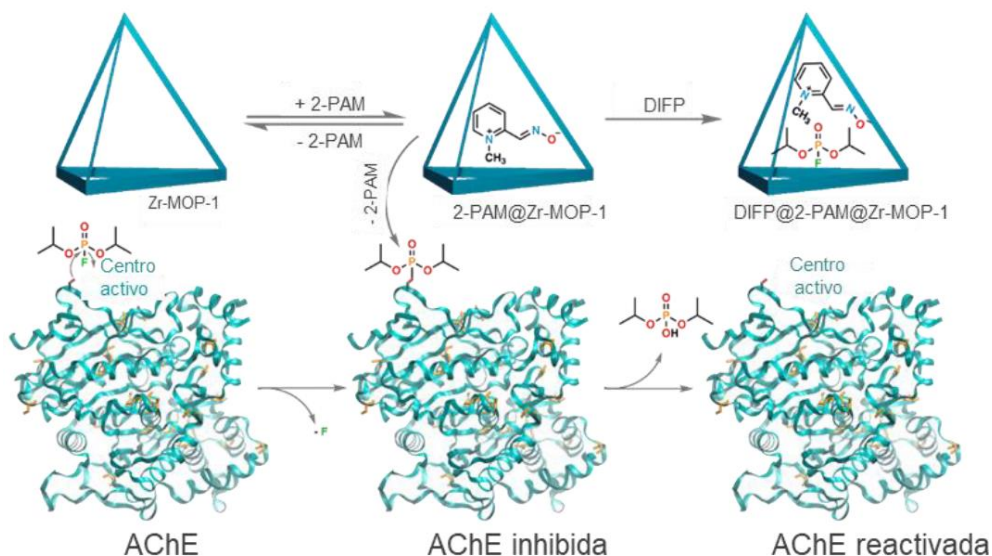


Figura 3.1. Comportamiento de los Zr-MOPs para la captura del simulante de agente nervioso DIFP, la incorporación del fármaco pralidoxima y su posterior liberación controlada para conseguir la reactivación de la enzima acetilcolinesterasa. La estructura cristalina de la AChE se obtiene de la base de datos Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RSCB).

Este capítulo de tesis se centra en primer lugar en la síntesis, el estudio, el desarrollo y caracterización de varios poliedros metalorgánicos de zirconio (IV) para poder conocer bien sus características y propiedades con el objetivo de utilizarlos como vehículos para el transporte controlado de fármacos reactivadores de la enzima acetilcolinesterasa. Esta capacidad los hace adecuados para revertir el envenenamiento producido por intoxicaciones con compuestos organofosforados.

Los MOPs de zirconio sintetizados presenta una estructura de tipo caja molecular tetraédrica de naturaleza catiónica con una formula molecular de tipo: $[(n\text{-butilCpZr})_3(\text{OH})_3\text{O})_4\text{L}_6]\text{Cl}_6$ (Zr-MOP-1; H_2L = ácido tereftálico, $n\text{-butilCp}$ = n -

butilciclopentadienilo, Zr-MOP-1-NH₂; H₂L = ácido aminotereftálico y Zr-MOP-10; H₂L = ácido bifeníl-4,4'-dicarboxílico).

Estos MOPs presentan unas cavidades accesibles de entre 9,8 y 10,7 Å de diámetro interno aproximado. Asimismo, una gran parte del estudio se ha centrado en evaluar, por un lado, la capacidad que tienen estos sistemas para capturar el compuesto organofosforado modelo DIFP y por otro lado en estudiar cómo son capaces de almacenar y posteriormente liberar el fármaco reactivador de la enzima AChE conocido como pralidoxima.

La liberación controlada del fármaco pralidoxima de las asocioaciones 2-PAM@Zr-MOP en condiciones biológicas simuladas da lugar a una reactivación de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa. Además, la procesibilidad desde la disolución permite incorporarlos en liposomas de fosfatidilcolina biocompatibles que presentan una baja neurotoxicidad en ensayos de viabilidad celular, utilizando para los ensayos la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y.

2. Síntesis y caracterización de poliedros metal-orgánicos de zirconio

La síntesis de toda esta familia de MOPs se ha llevado a cabo utilizando una ruta sintética similar para todos los casos. Para obtener estos compuestos se ha llevado a cabo una hidrólisis parcial del precursor (*n*-butilCp)₂ZrCl₂ en *N,N*-dimetilformamida (DMF) húmeda con el fin de formar los clústeres trinucleares *n*-butilCpZr)₃(OH)₃O precursores. Una vez formados estos clústeres se pueda producir la coordinación con los diferentes ligandos orgánicos de tipo carboxilato a unas temperaturas en torno a 70 °C (dependiendo del material concreto que se pretende llevar a cabo y de la fase que se intenta formar, ya sean cristales o polvo cristalino).

Esta ruta sintética da lugar a la formación de la familia de Zr-MOPs con geometría tetraédrica. Estos materiales presentan la característica de ser materiales robustos y además están decorados con grupos *n*-butilo. Estos materiales presentan la fórmula común [((*n*-butilCpZr)₃(OH)₃O)₄L₆]Cl₆ y en función del ligando empleado se obtiene un MOP específico: (Zr-MOP-1; H₂L = ácido tereftálico, *n*-butilCp = *n*-

butilciclopentadienilo, Zr-MOP-1-NH₂; H₂L = ácido aminotereftálico y Zr-MOP-10; H₂L = ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico).

A continuación, en la **Figura 3.2**, se representa en forma de esquema los procesos de síntesis de los MOPs de Zr(IV) en sus dos formas isoméricas:

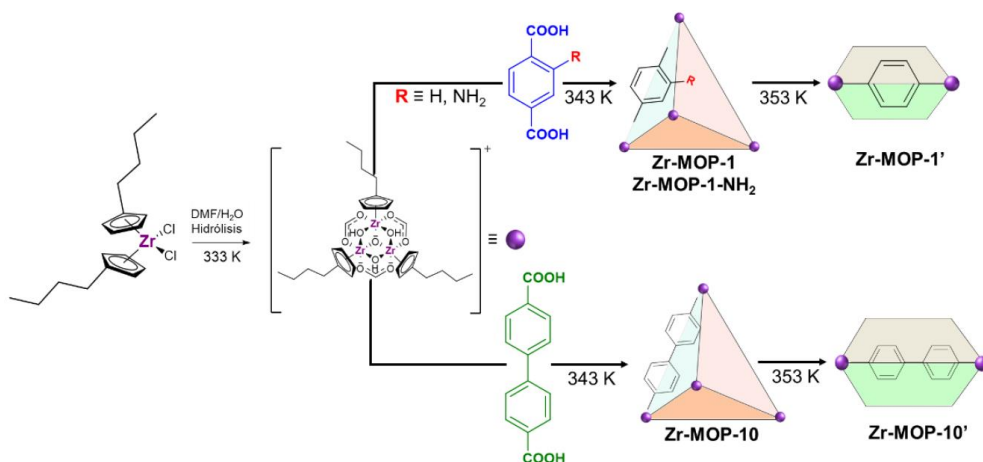


Figura 3.2. Representación esquemática de la síntesis de poliedros metal-orgánicos tetraédricos funcionalizados con n-butilo Zr-MOP-1-X o Zr-MOP-10-X y sus isómeros diméricos Zr-MOP-1' o Zr-MOP-10'. X = H, NH₂

Durante la síntesis de poliedros metal-orgánicos de circonio (Zr-MOPs), se observó que no se obtenía exclusivamente una única fase cristalina pura, sino que, en la mayoría de los casos, se generaban mezclas de dos fases distintas. Estas correspondían a una fase con geometría tetraédrica y otra con estructura monoclinica, esta última conocida como "*Cigar Phase*". En este estudio, se exploró el impacto de las condiciones de síntesis en la formación de estas fases y se desarrollaron estrategias para obtener las fases puras de manera aislada. Se determinó que el control de la temperatura y el tiempo de reacción permitía modular la formación de cada fase de manera selectiva.

Para obtener una única fase cristalina sin formación de mezclas, se optimizaron las condiciones de síntesis. Se observó que:

- A mayores temperaturas y tiempos ligeramente superiores de síntesis, se favorecería la formación de la fase monoclinica (*Ciggar Phase*).
- A temperaturas más bajas, en torno a 60°C, se favorecería la obtención de la fase tetraédrica.

Este comportamiento sugiere que la estabilidad relativa de cada fase depende de los parámetros de síntesis, lo que permite su ajuste controlado para obtener materiales con propiedades específicas. Las diferencias estructurales entre las fases obtenidas afectan directamente las características fisicoquímicas y sus aplicaciones potenciales:

Por un lado, la fase tetraédrica se forma cuando los clústeres de Zr_6 se ensamblan con ligandos carboxilatos en una disposición tetraédrica. Exhibe una alta estabilidad térmica y química debido a la fuerte coordinación Zr-O y presenta cavidades bien definidas, lo que la hace ideal para aplicaciones en catálisis, adsorción y almacenamiento molecular.

Por otro lado, la fase monoclinica (*Ciggar Phase*) se caracteriza por un apilamiento denso de los poliedros, reduciendo la accesibilidad a los sitios activos. Esta disposición estructural influye en sus propiedades de porosidad y reactividad, diferenciándola de la fase tetraédrica. Puede presentar diferencias significativas en su desempeño en adsorción y catálisis, dependiendo de la aplicación específica.

El primer paso para la caracterización de estos materiales ha sido el de conocer perfectamente su estructura con el objetivo de identificar bien los materiales con los que se van a trabajar y así poder planear y proponer posibles aplicaciones y usos para estos materiales. Para lograr esto se llevaron a cabo medidas de Difracción de Rayos X de monocristal para todos los cristales que se obtuvieron durante las síntesis.

En la **Figura 3.3** se observa cómo se produce el empaquetamiento cristalino en el Zr-MOP-1'. Como se mencionó anteriormente, esta fase cristalina se forma por el apilamiento de grupos de manera muy compacta. La peculiaridad que tienen los grupos de esta estructura es que cada unidad estructural está formada por sólo dos clúster o centros metálicos enlazados a tres ligandos orgánicos, haciendo que la estructura de cada uno de esos grupos sea más alargada que la que se tiene en el Zr-

MOP-1. Este alargamiento de la estructura hace que el espacio en el interior sea más limitado y por lo tanto sea más difícil su aplicación para contener otras sustancias.

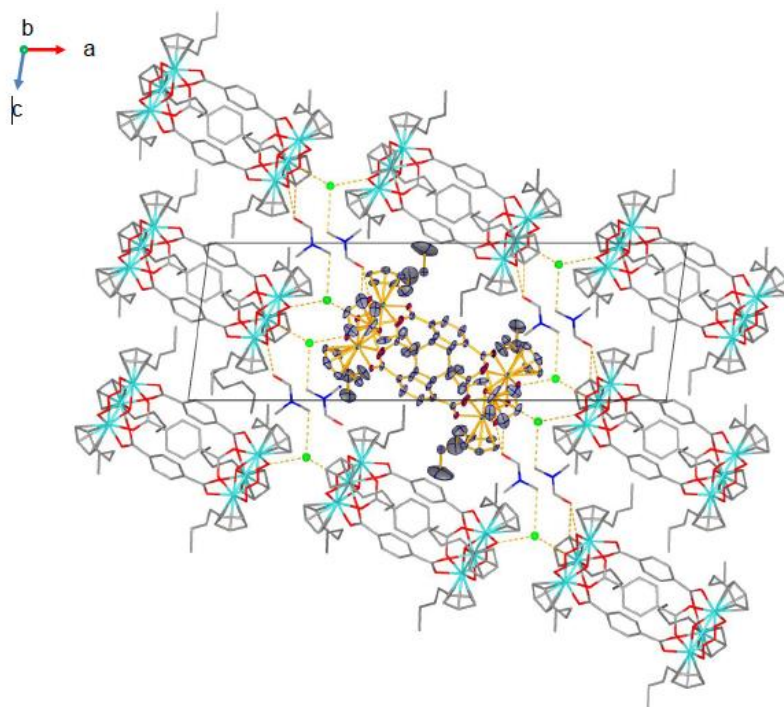


Figura 3.3. Porción del empaquetamiento cristalino de Zr-MOP-1' vista a lo largo de la dirección cristalográfica [010]. Código de colores para los átomos: carbono, gris; cloro, verde; nitrógeno, azul; oxígeno, rojo; circonio, azul claro.

La **Figura 3.4** muestra que cada tetraedro que se encuentra en la estructura cristalina se compone de cuatro clústeres metálicos, donde cada clúster se coordina con tres ligandos orgánicos. La diferencia en el número de centros metálicos (2 frente a 4) en la unidad estructural permite distinguir la fase cúbica de la monoclinica.

En la figura se representa la estructura del Zr-MOP-1-NH₂, omitiéndose la del Zr-MOP-1, ya que ambos materiales son isoestructurales y comparten la misma fase cristalina. La fase cúbica, formada por tetraedros, es especialmente interesante por su mayor estabilidad y la elevada accesibilidad de sus cavidades, lo que favorece la incorporación de otras sustancias, como las oximas, ampliando así las potenciales aplicaciones propuestas en este capítulo de la tesis doctoral.

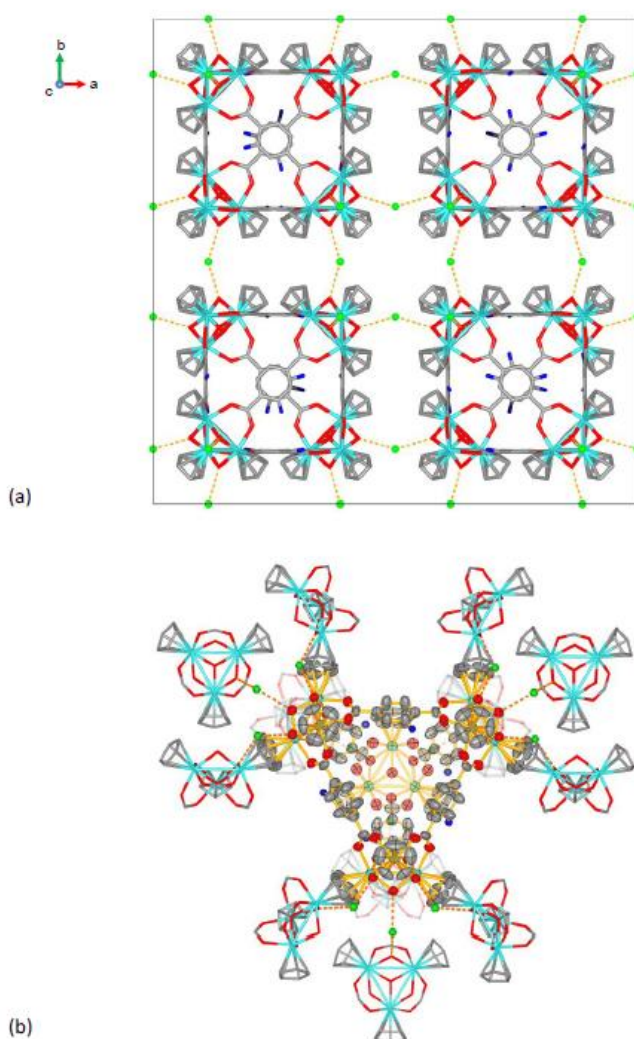


Figura 3.4. (a) Porción del empaquetamiento cristalino de Zr-MOP-1-NH₂ vista a lo largo de la dirección cristalográfica [001]. (b) Un tetraedro. Código de colores para los átomos: carbono, gris; cloro, verde; nitrógeno, azul; oxígeno, rojo; circonio, azul claro.

Por otro lado, la **Figura 3.5** ilustra que, al sustituir el ligando orgánico H₂BDC por el de mayor tamaño H₂BPDC, los tetraedros que forman parte de la estructura cristalina se agrandan significativamente como era de esperar. Cada tetraedro sigue estando compuesto por cuatro clústeres metálicos coordinados a tres ligandos orgánicos, pero el aumento en el tamaño del ligando resulta en unidades estructurales

POLIEDROS METAL-ORGÁNICOS DE ZIRCONIO

de mayor dimensión. Este cambio incrementa la cavidad interna de cada tetraedro, lo que se traduce en una mayor accesibilidad y potencial para la incorporación de moléculas huésped. Además, la expansión de los tetraedros podría influir en la estabilidad global del material y en su desempeño en aplicaciones que requieran una mayor capacidad de adsorción o interacción con otras sustancias.

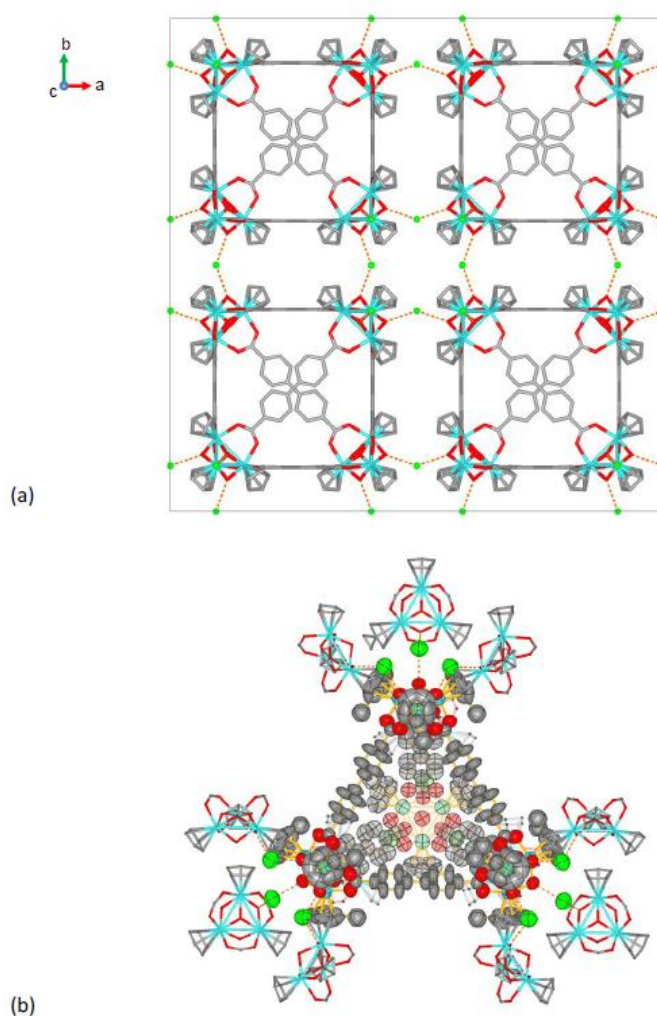


Figura 3.5. (a) Porción del empaquetamiento cristalino de Zr-MOP-10 vista a lo largo de la dirección cristalográfica [001]. (b) Un tetraedro. Código de colores para los átomos: carbono, gris; cloro, verde; oxígeno, rojo; circonio, azul claro.

A partir de esta técnica se confirma bien la naturaleza de cada fase cristalina, así como las fórmulas empíricas del Zr-MOP-1-NH₂ (la cual es análoga a la del Zr-MOP-1 a excepción de los grupos amino del ligando), del Zr-MOP-1' y del Zr-MOP-10, junto con sus masas moleculares. Así se determina que la fórmula empírica del Zr-MOP-1' es C₈₄H₇₀Cl₂N₂O₂₂Zr₆, con una masa de 2077,64 u y que cristaliza en el sistema cristalino monoclinico. Por otro lado, la fórmula empírica del Zr-MOP-1-NH₂ es C₁₃₈H₄₈Cl₆N₆O₄₀Zr₁₂ con una masa de 3737,16 u y un sistema cristalino cúbico. Por último, la fórmula empírica del Zr-MOP-10 es C₁₅₆H₉₆Cl₆O₄₀Zr₁₂ con una masa de 3917,66 u y con sistema cristalino cúbico. Estos valores además se confirmaron mediante espectrometría de masas de alta resolución (ESI-MS), como se puede ver en la siguiente **Figura 3.6**:

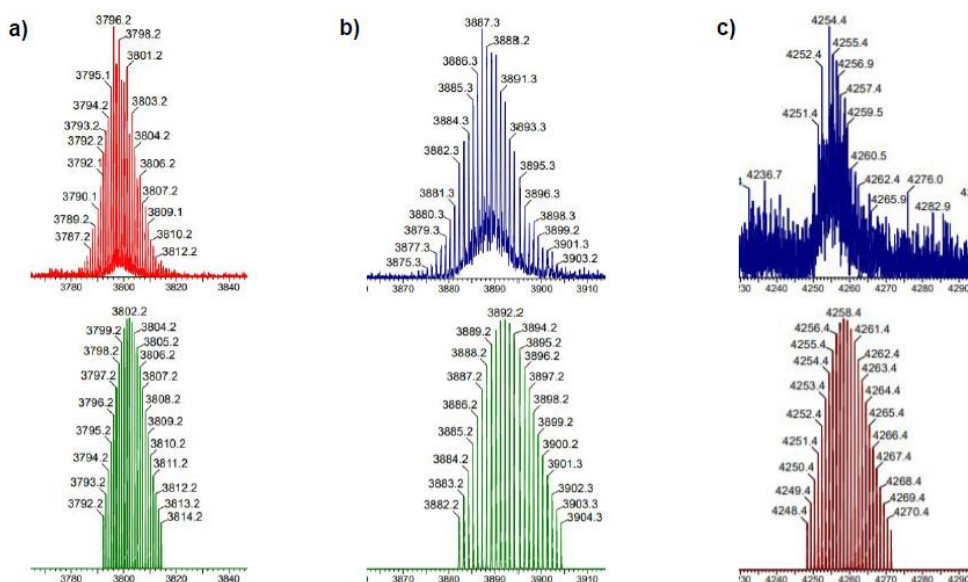


Figura 3.6. Ampliación del espectro de ESI-MS de alta resolución: picos de [Zr-MOP-1-2Cl-6H]⁺ (a), [Zr-MOP-1-NH₂-2Cl-6H]⁺ (b), [Zr-MOP-10-2Cl-6H]⁺ (c). Espectro de ESI-MS experimental (arriba) y calculado (abajo).

Con las distintas estructuras cristalinas de todos los compuestos se pudieron simular los patrones de difracción en polvo. Esto facilitaba la identificación de las fases cristalinas durante las síntesis de los materiales como polvo cristalino para

identificar si se obtenían mezclas de las fases monoclinica y tetraédrica o si por el contrario se obtenía una de las fases de forma pura. De esta manera también se facilitó la mejora de los procesos de síntesis, optimizando las variables adecuadas de manera a que se favoreciera una de las fases cristalinas en concreto en función de las necesidades.

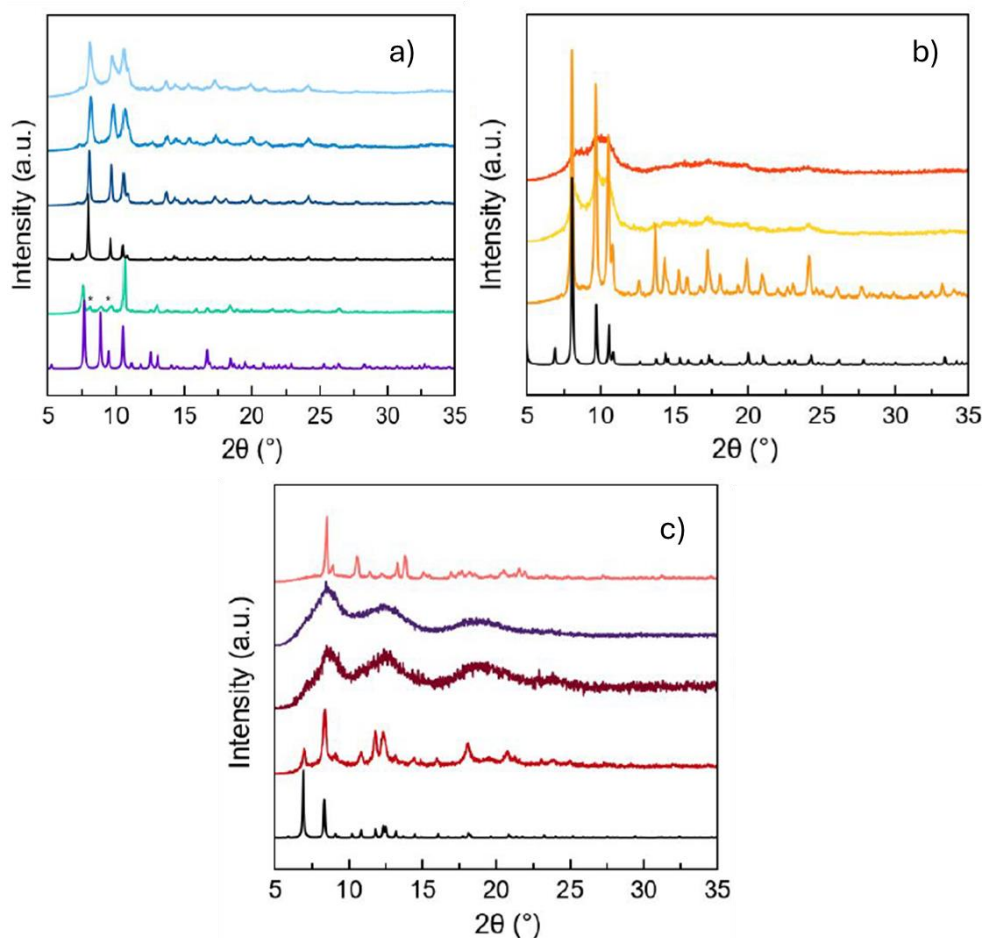


Figura 3.7. Comparación de los patrones experimentales de difracción de rayos X en polvo (PXRD). a) De abajo a arriba: Zr-MOP-1' simulado, Zr-MOP-1' tal como se sintetizó, y Zr-MOP-1 simulado, tal como se sintetizó, tras el intercambio con hexano y después de la adsorción de N_2 . Las estrellas indican una impureza de la fase cúbica. b) De abajo a arriba: Zr-MOP-1-NH₂ simulado, tal como se sintetizó, tras el intercambio con hexano y después de la adsorción de N_2 . c) De abajo a arriba: Zr-MOP-10 simulado, tal como se sintetizó, tras el intercambio con hexano, después de la adsorción de N_2 y Zr-MOP-10' tal como se sintetizó.

Además, el conocimiento de estos patrones de difracción resultó muy útiles para poder conocer la evolución de la cristalinidad de los materiales a medida que se iban llevando a cabo distintos procesos sobre ellos y así poder ver la estabilidad de la red cristalina. Se pudo analizar la cristalinidad de los materiales después de procesos de intercambios de disolvente y tras procesos de activación del material y de adsorción de gases, como se puede ver en la **Figura 3.7**. Se llevó a cabo difracción de rayos X en polvo (PXRD) con las muestras y se pudieron comparar los patrones de difracción de todas las muestras.

Como se observa en la figura, el Zr-MOP-1' no se obtiene de manera aislada pura al 100% ya que siempre se aprecian algunos restos del material en su fase cúbica. Por otro lado, se puede observar también como a medida que se le realizan tratamientos al material, poco a poco los materiales van perdiendo algo de cristalinidad, aunque tras todos los procesos el material aún sigue siendo cristalino, lo cual resulta muy interesante de cara a sus aplicaciones.

El principal problema que presentan las redes metalorgánicas porosas (MOFs) es que, al ser redes extendidas, no son solubles en ningún disolvente, lo que imposibilitan su uso como vehículos transportadores de fármacos. El motivo de trabajar con su versión discreta como son los poliedros metalorgánicos era precisamente este, conseguir materiales estables, capaces de albergar en su interior fármacos de interés y que además sean solubles en distintos disolventes y sobre todo en medio fisiológico para poder llevar a cabo tratamientos con esos materiales en fase homogénea con el medio biológico.

De este modo se llevaron a cabo distintas pruebas de solubilidad de los materiales, empleando distintos disolventes, mezclas de disolventes, etc. En las siguientes figuras se muestran los ^1H -RMN de los materiales en metanol deuterado, el cual resultó ser un excelente disolvente para estos materiales. Con esta prueba se puede comprobar que los materiales están disueltos en el disolvente y que además son estables y no se degradan al estar disueltos, logrando así uno de los objetivos planteados más importantes, conseguir que estos materiales sean solubles.

No solo se determinó que estos materiales eran solubles en metanol deuterado, sino que también se lograban disolver en mezclas de agua-metanol y otros disolventes distintos, abriendo así un amplio abanico para aplicar estos materiales.

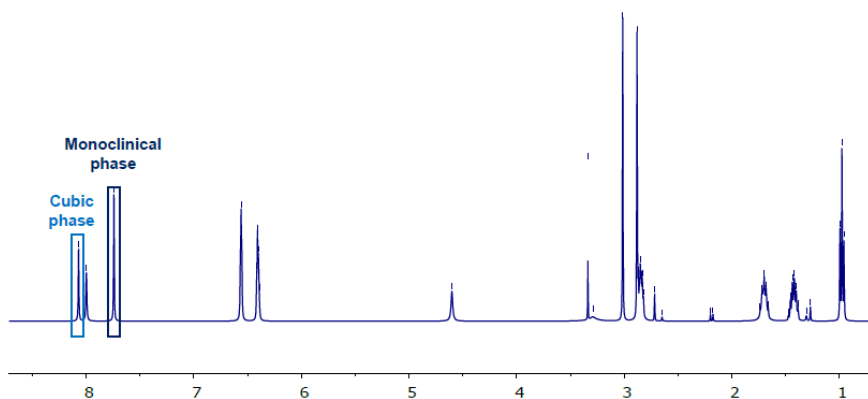


Figura 3.8. Espectros de RMN de ^1H de una disolución de Zr-MOP-1' en CD_3OD .

Como se muestra en la **Figura 3.8**, se puede ver de forma clara las dos fases cristalinas que existen para estos MOPs de zirconio. Se aprecian picos correspondientes a la fase monoclinica y otros picos correspondientes a la fase cúbica a distintos apantallamientos. Esto hace que se pueda utilizar esta técnica para calcular el porcentaje de cada fase cristalina que se obtiene con cada síntesis. Esta técnica fue muy útil ya que facilitó la optimización de las condiciones sintéticas de todos los materiales. De esta manera se llegó a comprobar que a temperaturas más bajas se favorecía la fase cristalina cúbica mientras que si se utilizan temperaturas altas se favorece la fase monoclinica.

Utilizando las pruebas de RMN se pueden distinguir fácilmente las distintas fases cristalinas de los MOPs ya que el apantallamiento de los hidrógenos de la zona aromática es distinto en función de la fase cristalina que se tiene. En la **Figura 3.9** se observa claramente la diferencia que existe entre la fase monoclinica y la fase cúbica de los Zr-MOPs:

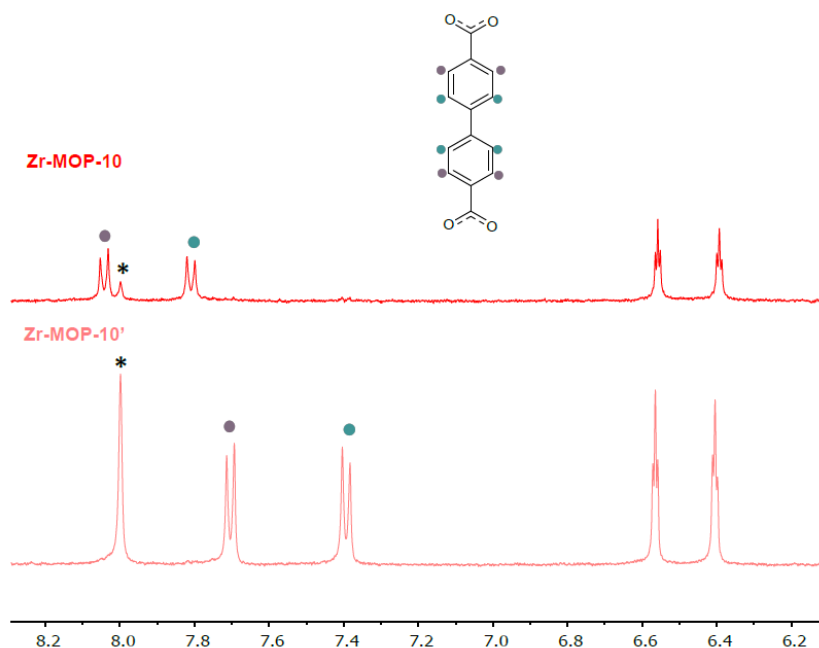


Figura 3.9. Comparación de la zona aromática de los espectros de RMN de ^1H de una solución de Zr-MOP-10 y Zr-MOP-10' en CD_3OD . Las señales marcadas con un asterisco corresponden al disolvente *N,N*-dimetilformamida adsorbido en la estructura porosa del material.

En esta figura se muestran los espectros de RMN del Zr-MOP-10 tanto de la fase cúbica como de la fase monoclinica. Se aprecia como la diferencia entre ambas fases se encuentran en los desplazamientos de los hidrógenos que tienen los ligandos. Las señales que se desplazan más a la izquierda corresponden a los del Zr-MOP-1 (fase cúbica formada por tetraedros) y se debe a que sus protones están más apantallados. Esto significa que dichos protones tienen una mayor densidad electrónica que protege el núcleo, haciendo que experimenten un campo magnético efectivo menor y, en consecuencia, se desplacen hacia frecuencias más altas. Esto está en consecuencia a la estructura de ambos materiales ya que en los tetraedros existe una mayor conectividad, lo que implica una mayor densidad electrónica y por lo tanto un mayor desplazamiento de las señales en comparación con el Zr-MOP-1' que tenía una conectividad menor y por tanto una densidad electrónica menor (apareciendo sus señales más desapantalladas).

Con estos materiales no sólo se pretendía conseguir que fuesen solubles en distintos disolventes, sino que además, como se tiene la intención de utilizar estos materiales como vehículos transportadores y de liberación controlada de fármacos es muy importante poder conocer la estabilidad de todos estos materiales sintetizados a distintas temperaturas, para así poder controlar bien las temperaturas a las que descompone el material, o a qué temperaturas se pierde parte de la cristalinidad, la cual es fundamental para albergar los fármacos en su interior.

Para poder comprobar esta estabilidad de los materiales a la temperatura se llevan a cabo dos técnicas principalmente: una de ellas para comprobar la estabilidad química de los materiales, la termogravimetría (TGA) (**Figura 3.10**) y otra para la estabilidad estructural de los mismos la Difracción de Rayos X en polvo con Variación de Temperatura (VT-PXRD).

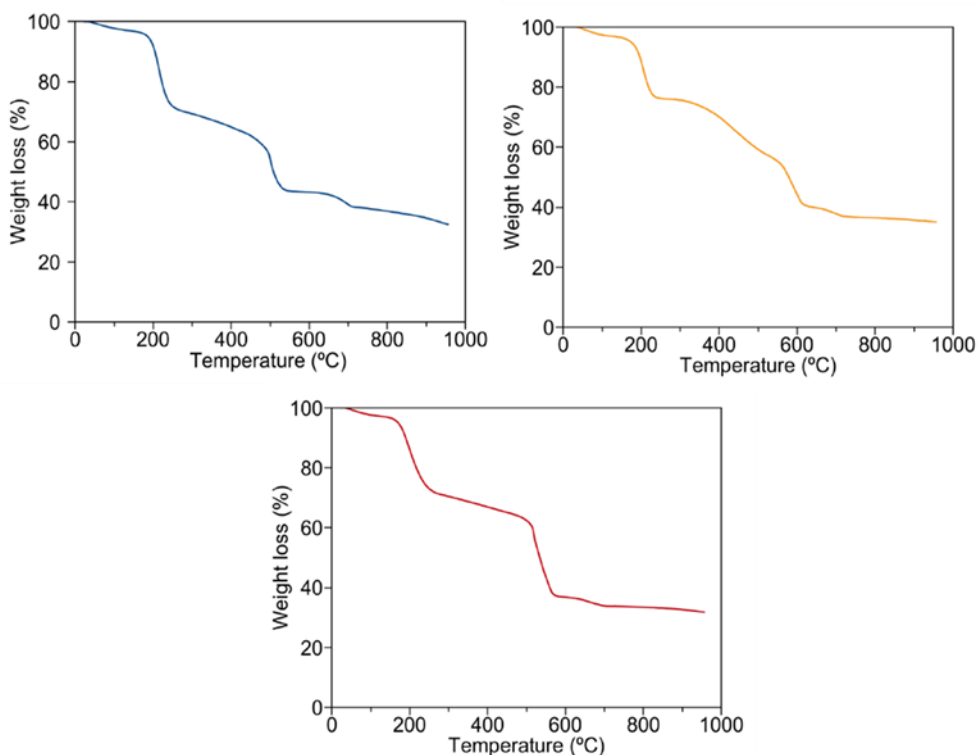


Figura 3.10. Análisis termogravimétrico del Zr-MOP-1 (azul), Zr-MOP-1-NH₂ (naranja) y Zr-MOP-10 (rojo).

Como se aprecia en los análisis de TG en todos los materiales se aprecia que la primera gran caída en el peso del material se produce en torno a los 200 °C y otra gran caída en torno a los 550 °C. La ligera caída que se aprecia antes de los 200 °C se debe a posibles restos de disolvente que queda adsorbido en el interior de estos materiales. Esto confirma que los materiales resisten químicamente las temperaturas inferiores a 200 °C y no descomponen, lo que garantiza la integridad de los materiales en el rango de temperaturas en los que se pretenden aplicar.

La otra técnica se utiliza para comprobar que los materiales son estructuralmente estables a los cambios e incrementos de temperatura, la Difracción de Rayos X en polvo con Variación de Temperatura (VT-PXRD) (**Figura 3.11**).

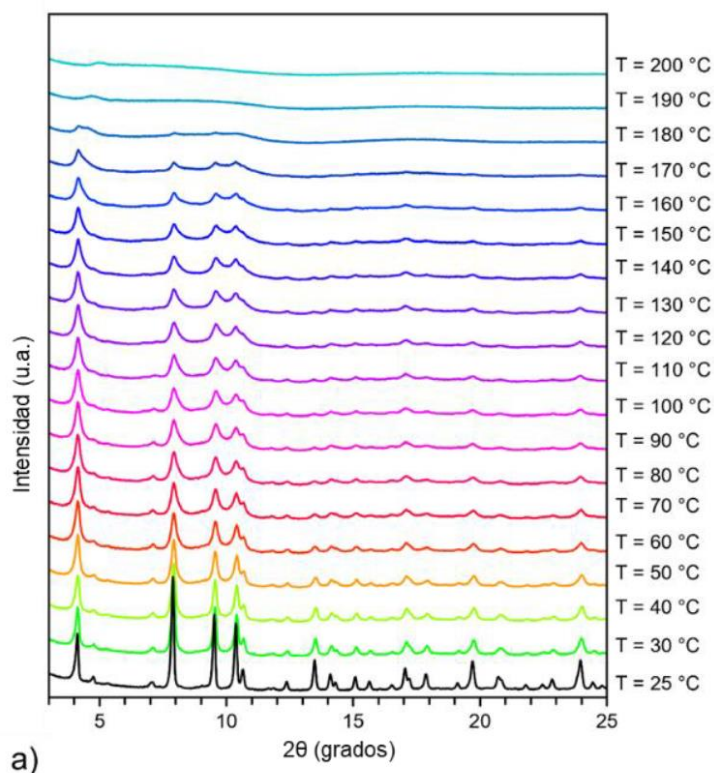


Figura 3.11. Patrones de difracción de rayos X en polvo ($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) medidos en materiales tal como se sintetizaron, en función de la temperatura de calentamiento en aire, con incrementos de 10 °C. a) Zr-MOP-1, en el rango de temperatura de 25–200 °C.

En esta figura muestra el resultado para el Zr-MOP-1, en el apartado de detalles experimentales de este mismo capítulo se recogen las figuras de los otros dos materiales. Se puede apreciar cómo a medida que se aumenta la temperatura, la cristalinidad de los materiales va disminuyendo y el material se amorfiza. Esto revela las temperaturas que es capaz de soportar el material. A altas temperaturas el material se amorfiza y no mantiene su estructura mientras que se demuestra que a la temperatura fisiológica (en torno a 36 °C) el material no sufre amorfización alguna y es estable estructuralmente a esa temperatura. Esto asegura la integridad de los materiales para poder usarlos como vehículos transportadores de fármacos.

Complementariamente se tomaron imágenes de SEM-EDX para poder confirmar la morfología de los cristales y la distribución de elementos como el Zr, o Cl en la superficie de los cristales. En la **Figura 3.12**, se observa una distribución homogénea del Zr y Cl en la superficie del material y además se aprecia la morfología cúbica de los cristales pertenecientes a los MOPs de Zr(IV).

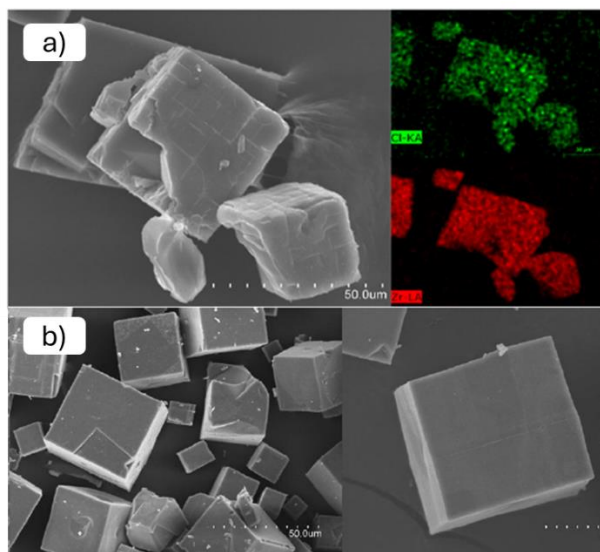


Figura 3.12. Imagen SEM con análisis EDX para el Zr y Cl para una muestra de Zr-MOP-1. b) Imágenes SEM de una muestra de Zr-MOP-1-NH₂.

Un aspecto muy relevante de la caracterización de estos materiales resulta ser la capacidad para adsorber otras sustancias y así conocer el área superficial BET de los

materiales. Para poder comprobar su capacidad como adsorbente, su tamaño de poro y otras características se realizaron isotermas de adsorción de nitrógeno a 77K para los tres materiales.

En la **Figura 3.13**, se aprecia como el Zr-MOP-10 tiene mayor capacidad de adsorción que el Zr-MOP-1, el cual está constituido por ligandos de menor tamaño y presenta una celda de menor tamaño. Concretamente, cajas moleculares sin funcionalizar (Zr-MOP-1 y el Zr-MOP-10) presentan isotermas de tipo I, típicas de sistemas microporosos, y unos valores de área superficial Brunauer-Emmett-Teller (BET) de 435 y 1140 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ para el Zr-MOP-1 y el Zr-MOP-10 respectivamente. Estos valores son aproximadamente la mitad de aquellos que presentan sus respectivos materiales en forma extendida, UiO-66 y UiO-67 [$\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O}_4)(\mu_3\text{-OH}_4)(\text{L})_6$] ($\text{L} = \text{H}_2\text{BDC}$, ácido 1,4-benzenodicarboxílico, para UiO-66; BPDC = ácido 4,4'-bifenil-dicarboxílico, para UiO-67), lo que concuerda con la pérdida de la contribución de los poros octaédricos a la porosidad de estos materiales.⁹

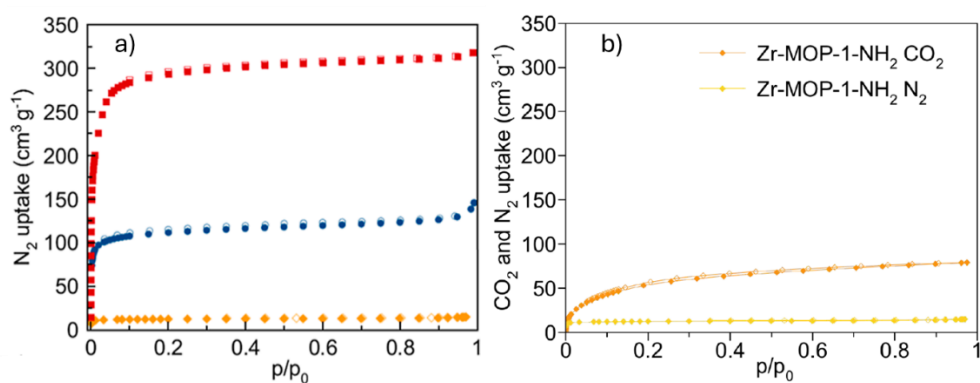


Figura 3.13. a) Isotermas de adsorción de N_2 a 77 K para Zr-MOP-1-X ($\text{X}=\text{H}$ y NH_2 , círculos azules y diamantes amarillos, respectivamente) y Zr-MOP-10 (cuadrados rojos). Los símbolos abiertos representan la desorción. b) Isotherma de adsorción de N_2 de Zr-MOP-1- NH_2 (amarillo) a 77 K e isoterma de adsorción de CO_2 de Zr-MOP-1- NH_2 (naranja) a 195 K.

Además, se observa cómo el Zr-MOP-1- NH_2 no es capaz de adsorber N_2 , y su superficial BET para la adsorción de N_2 es prácticamente 0, lo cual está provocado no porque no tenga la estructura adecuada ni al espacio disponible, sino por los propios

grupos -NH_2 del ligando que impiden la adsorción de N_2 debido a que bloquea la difusión de las moléculas de nitrógeno en las cavidades de la caja. Por ello, se llevó a cabo la adsorción de CO_2 , y así poder determinar el área BET de este material, confirmando que efectivamente es un material poroso y obteniendo un área superficial BET para la adsorción de CO_2 (195 K) de $177 \text{ m}^2/\text{g}$.

3. Poliedros metal-orgánicos de zirconio como vehículos para el transporte y la liberación de fármacos

3.1. Estudio de la incorporación de pralidoxima

En los apartados anteriores se han descrito la síntesis y caracterización estructural de forma completa esta serie de MOPs de Zr(IV) , demostrando que estos materiales presentan una gran estabilidad y una porosidad permanente. Una vez caracterizados los sistemas se ha estudiado su capacidad para encapsular el fármaco pralidoxima (2-PAM). Este compuesto es un fármaco utilizado en el tratamiento de envenenamientos por compuestos organofosforados ya que es capaz de reactivar la enzima acetilcolinesterasa inhibida por compuestos organofosforados. De entre todos los MOPs sintetizados se escogió para esta incorporación del fármaco los MOPs Zr-MOP-1 y Zr-MOP-10 debido a que son cajas tetraédricas y tienen un tamaño adecuado en su interior para albergar fármacos de tamaño pequeño (diámetro interior de entre $7\text{-}8 \text{ \AA}$).

Para llevar a cabo esta encapsulación del fármaco en los dos materiales se utilizan cristales de ambos MOPs recién sintetizados y frescos, los cuales son sumergidos en una disolución de DMF que tiene una concentración 70 mM de 2-PAM. Se utiliza esta concentración ya que se ha comprobado que es la más eficiente para la encapsulación. De este modo, en la disolución existe una proporción molar Zr-MOP:2-PAM de 1 a 7. Este exceso del fármaco se emplea para asegurar y acelerar que el fármaco se incorpora a la estructura del MOP.

Esta mezcla se deja incubar durante una semana a temperatura ambiente y una vez finalizado ese tiempo se recuperan los cristales por centrifugación para

posteriormente lavarlos repetidas veces con agua y acetona. Estos lavados se realizan con un doble sentido, por un lado, para asegurar que toda la 2-PAM no encapsulada se retira del medio y también para que se logre retirar el disolvente (DMF) que pueda quedar en la estructura o adsorbida en los MOPs. De este modo se lograron obtener los materiales 2-PAM@Zr-MOP-1 y 2-PAM@Zr-MOP-10.

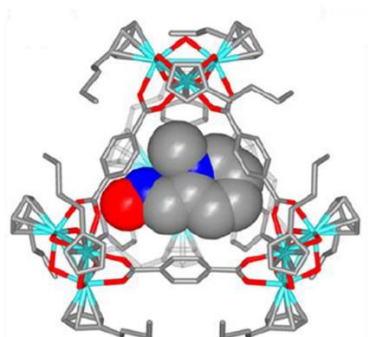


Figura 3.14. Modelado computacional de la 2-PAM encapsulada en las cajas de Zr-MOP-1.

Para poder comprobar si efectivamente la incorporación del material era total y efectiva se llevaron a cabo una serie de pruebas de caracterización para demostrar que el material se forma y no pierde las propiedades de ninguno de los materiales originales.

Tras la incorporación del fármaco en las cajas moleculares resultó interesante comprobar si estas cajas cristalinas seguían manteniendo su estructura como cajas tetraédricas tras la encapsulación. En la **Figura 3.15**, se comprueba que los materiales siguen siendo cristalino tras la encapsulación del fármaco en el interior.

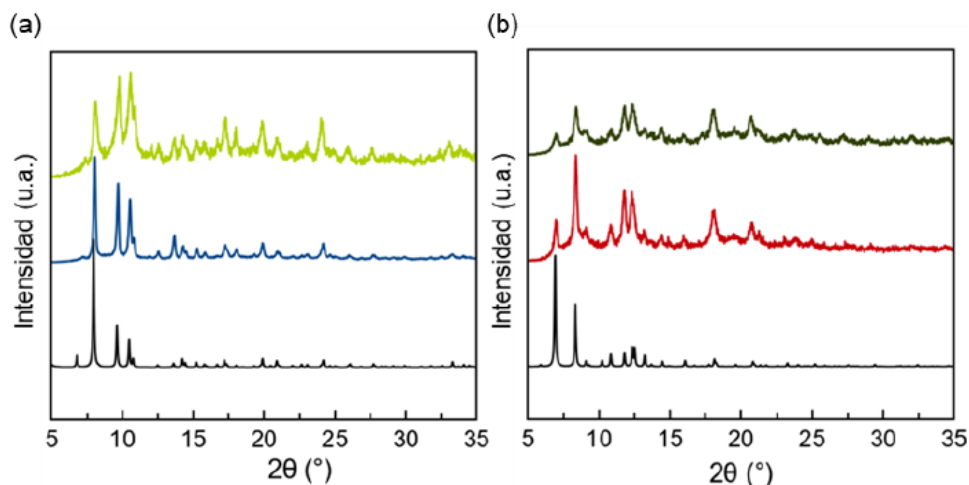


Figura 3.15. a) Patrón simulado para el Zr-MOP-1 (negro), patrón experimental para el Zr-MOP-1 (azul) y patrón experimental del 2-PAM@Zr-MOP-1 (verde). b) Patrón simulado para el Zr-MOP-10 (negro), patrón experimental para el Zr-MOP-10 (rojo) y patrón experimental del 2-PAM@Zr-MOP-10 (verde oscuro).

Complementariamente, otras dos maneras eficaces de determinar si efectivamente se incorpora o no la 2-PAM en la estructura del MOP es por medio del ^1H -RMN y espectrometría de masas de alta resolución (**Figura 3.16**).

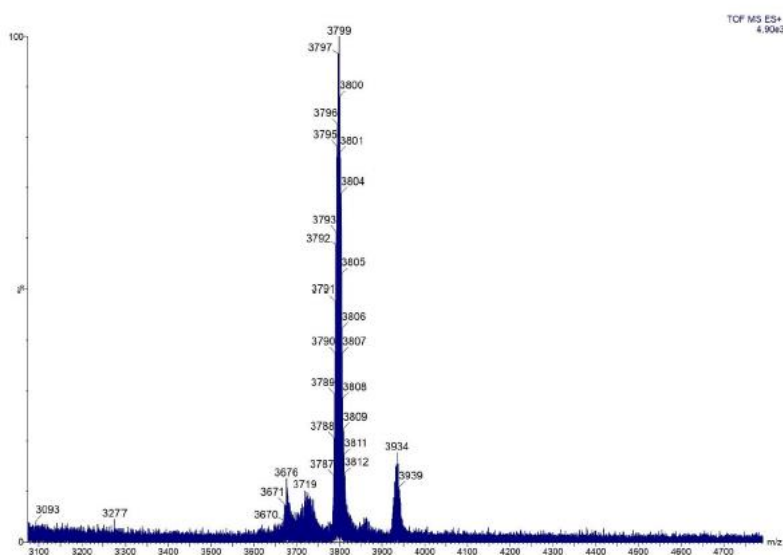


Figura 3. 16. Espectro de ESI-MS de alta resolución de Zr-MOP-1@2-PAM

En esta figura se observa que la señal de mayor intensidad, localizada en 3799 m/z, corresponde al ion molecular $[\text{Zr-MOP-1-2Cl-6H}]^+$, mientras que la segunda señal, observada en 3934 m/z, se asigna al ion molecular $[\text{Zr-MOP-1-2Cl-6H+2-PAM}]^+$, lo que evidencia la incorporación de una molécula de 2-PAM en la estructura del Zr-MOP-1.

La diferencia de masa observada entre ambas señales (135 m/z) coincide con el peso molecular del 2-PAM, confirmando su integración en el poliedro metalorgánico. Este análisis proporciona información clave sobre la composición y la interacción del Zr-MOP-1 con el 2-PAM

A continuación, en la **Figura 3.17** se observa el espectro completo de RMN del compuesto 2-PAM@Zr-MOP-1:

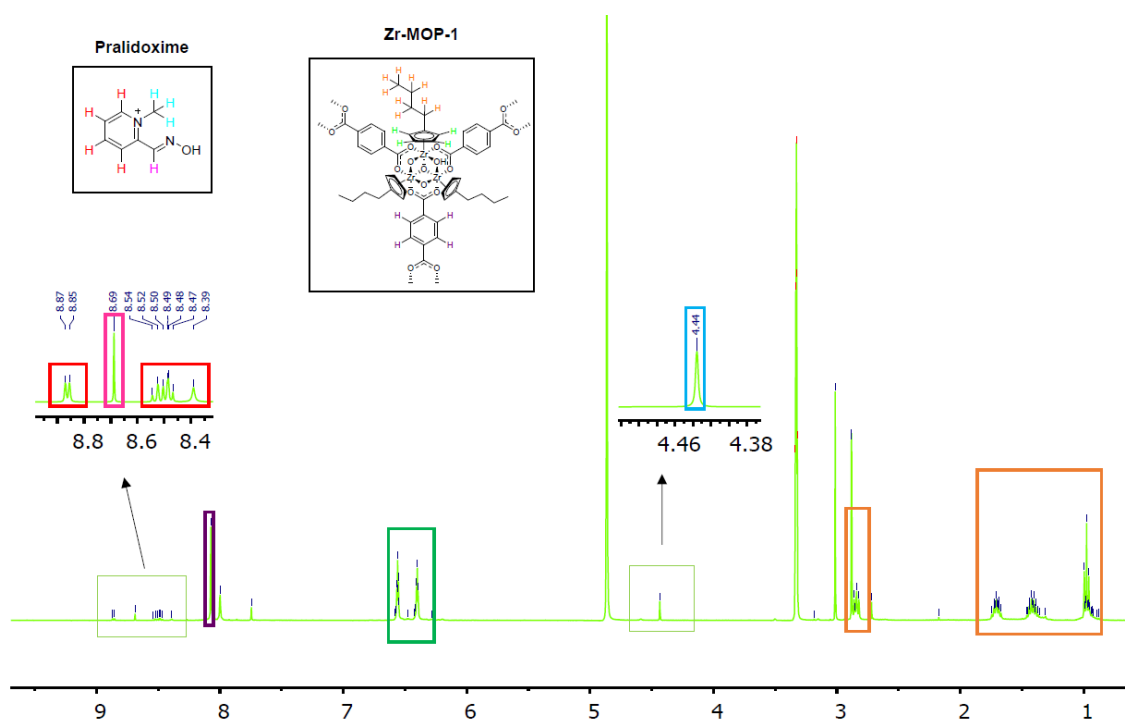


Figura 3.17. Espectro de ^1H -RMN de una disolución de 2-PAM@Zr-MOP-1 en CD_3OD .

En esta figura se puede observar cómo se mantiene la integridad de las señales del Zr-MOP-1 ya que se observa entre 1 y 3 ppm las señales correspondientes a la

cadena butílica de los ciclopentadienilos (color naranja), en torno a los 6,5 ppm las señales correspondientes a los ciclopentadienilos (color verde) y a 8 ppm la señal de los hidrógenos del ligando orgánico del MOP (en morado). Además, se aprecian perfectamente las señales correspondientes a la 2-PAM. A 4,46 ppm se observa un singlete de la señal de los H unidos al N (color azul) y entre 8,5 y 9 ppm las restantes señales de los hidrógenos de la 2-PAM (color rojo en la ampliación de la imagen).

De la misma forma ocurre con el compuesto 2-PAM@Zr-MOP-10. Se obtienen resultados similares por lo que se confirma que se produce la encapsulación del fármaco en la estructura del MOP, sin que éste pierda su cristalinidad.

3.2. Estudio liberación controlada de pralidoxima

Una vez que se ha comprobado y optimizado el proceso de encapsulación del fármaco, el interés se centra en comprobar el modo de liberación del fármaco por parte de los MOP. Como se comentó anteriormente, no se plantea usar directamente la 2-PAM en el tratamiento de estos envenenamientos debido a que sería una dosis inmediata. Se busca que haya una concentración prolongada del fármaco en el organismo. Esta es la única manera de lograr un tratamiento efectivo frente a la intoxicación por este tipo de compuestos organofosforados.

De este modo se ha comprobado y estudiado la capacidad de estos materiales 2-PAM@Zr-MOP-1 y 2-PAM@Zr-MOP-10 para liberar de forma controlada el fármaco 2-PAM en condiciones biológicas simuladas. Para llevar a cabo esta medida se suspendieron 20 mg de materiales 2-PAM@Zr-MOP-1 y 2-PAM@Zr-MOP-10 en 14.5 mL de Tris-HCl, 4.5 mL de H₂O y 1 mL de isopropanol. La mezcla se incubó a 37 °C bajo agitación orbital, y, a diferentes tiempos, se tomaron alícuotas de 100 µL que se centrifugaron para separar el sólido del sobrenadante. La concentración de 2-PAM en el sobrenadante se determinó mediante espectroscopía UV-Vis a $\lambda = 293$ nm mediante una curva de calibración.

Como se aprecia en la **Figura 3.18**, se observan que los perfiles de liberación del fármaco son de pseudo-primer orden:

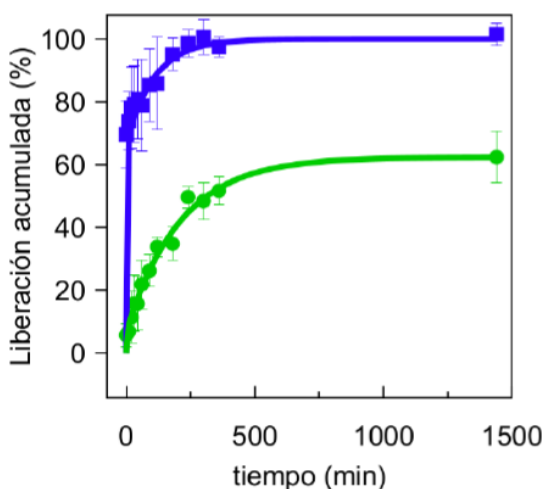


Figura 3.18. Liberación acumulada de 2-PAM por los materiales 2-PAM@Zr-MOP-1 (verde) y 2-PAM@Zr-MOP-10 (azul).

En la figura se muestran los resultados obtenidos, y como se puede observar, se aprecia una liberación gradual del fármaco en ambas muestras, destacando un $t_{1/2}$ de 312 min para el 2-PAM@Zr-MOP-1, llegando a liberar sobre un 60% del fármaco transcurridos 24h. Por otro lado, la muestra de 2-PAM@Zr-MOP-10 presenta una liberación del fármaco más rápida en los primeros minutos (casi del 70% de liberación) y posteriormente tiene una liberación más lenta, alcanzando el 80% en algo menos de 1 h y el 100% tras las primeras 7 h. De este modo se concluye que ambos materiales son adecuados para la liberación controlada de fármacos, aunque el sistema 2-PAM@Zr-MOP-1 lo es más ya que dosifica la liberación de manera más adecuada.

3.3. Estudio de la adsorción de DIFP en los MOPs

Como se ha demostrado anteriormente, los Zr-MOPs sintetizados son capaces de almacenar y liberar de manera controlada el fármaco 2-PAM, por lo que esto genera la posibilidad de poder utilizar estos materiales como sistemas duales para el tratamiento frente a intoxicaciones por compuestos organofosforados. Por ello, el siguiente objetivo marcado es la evaluación de la capacidad que tienen estos

materiales para lograr la detoxificación del compuesto organofosforado simulante de los agentes de guerra nerviosos DIFP en disoluciones acuosas.

Los resultados obtenidos indican que estos sistemas poseen la capacidad de capturar de manera rápida y eficiente el organofosforado modelo DIFP en soluciones acuosas (14.4 mM, con una proporción DIFP:MOP de 2:1). Los tiempos de vida media ($t_{1/2}$) observados fueron de 4,2 minutos para el Zr-MOP-1 y de 16,5 minutos para el Zr-MOP-10 (**Figura 3.19**). Es relevante señalar que la incorporación de 2-PAM en el Zr-MOP-1 no parece influir significativamente en la eficiencia ni en la rapidez del proceso de captura de DIFP. En particular, los datos reflejan un incremento en el $t_{1/2}$ de captura, pasando de 4,2 minutos para el Zr-MOP-1 fármaco encapsulado a 15.8 minutos para la asociación 2-PAM@Zr-MOP-1.

Estas medidas se estudiaron por medio de cromatografía de gases en las que se suspendieron 10 mg del MOP en cuestión en una disolución de 500 μ L de agua, añadiendo 1,25 μ L de *N,N*-dimetilacetamida como patrón interno (DMA) y 1,25 μ L de DIFP. Esta mezcla se incubó durante 24h y se cuantifica la cantidad de DIFP en la disolución en distintos intervalos de tiempo. De esta manera se obtienen los perfiles de captura de DIFP que aparecen en la **Figura 3.19**.

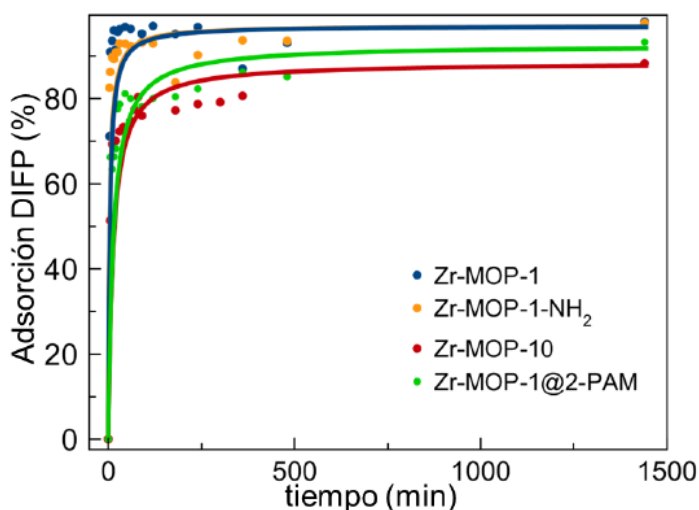


Figura 3.19. Perfiles de captura de DIFP en suspensión acuosa no tamponada con una proporción 1:2 MOP:DIFP. Las gráficas responden a un modelo cinético de adsorción de pseudo-segundo orden

En un primer momento se intentó favorecer la degradación hidrolítica del compuesto organofosforado como ocurre con los sistemas análogos extendidos de la familia UiO-6X, capaces de hidrolizar los enlaces P-X (X= F, O y S) de agentes nerviosos y pesticidas.¹⁰ Esta ausencia de actividad hidrolítica se atribuye a que los centros metálicos tienen una menor acidez de Lewis que en los MOFs y también al posible impedimento estérico causado por los residuos *n*-butilCpZr presentes en los MOPs. La ausencia de actividad hidrolítica en el interior de los sistemas provoca que se favorezca el proceso de fisisorción. Para confirmar que efectivamente el DIFP se estaba adsorbiendo en las cavidades de las cajas tetraédricas se llevó a cabo unas medidas de ³¹P RMN y un posterior modelado computacional.

Los estudios de adsorción de DIFP por los distintos MOPs se realizaron empleando espectroscopía de RMN de ³¹P. Para ello, se mezclaron 6 mg de cada material con 0.5 mL de D₂O y 0.6 µL de DIFP. Posteriormente, tras tiempos de contacto de 15 minutos o 24 horas, los sobrenadantes fueron separados del sólido mediante centrifugación. El sólido resultante se suspendió en CD₃OD para extraer los compuestos atrapados en el interior de las cavidades del MOP.

Ambas fracciones líquidas (sobrenadante y extracto en CD₃OD) se analizaron mediante espectroscopía de RMN de ³¹P para identificar la naturaleza de los compuestos fosforados presentes (DIFP o su producto de hidrólisis, DIP). Como se muestra en las **Figuras 3.20 y 3.21**, en todos los casos se detectó exclusivamente DIFP como compuesto fosforado, lo que indica que la desaparición del compuesto tóxico de la disolución se debe únicamente a un proceso de adsorción, sin evidencia de hidrólisis.

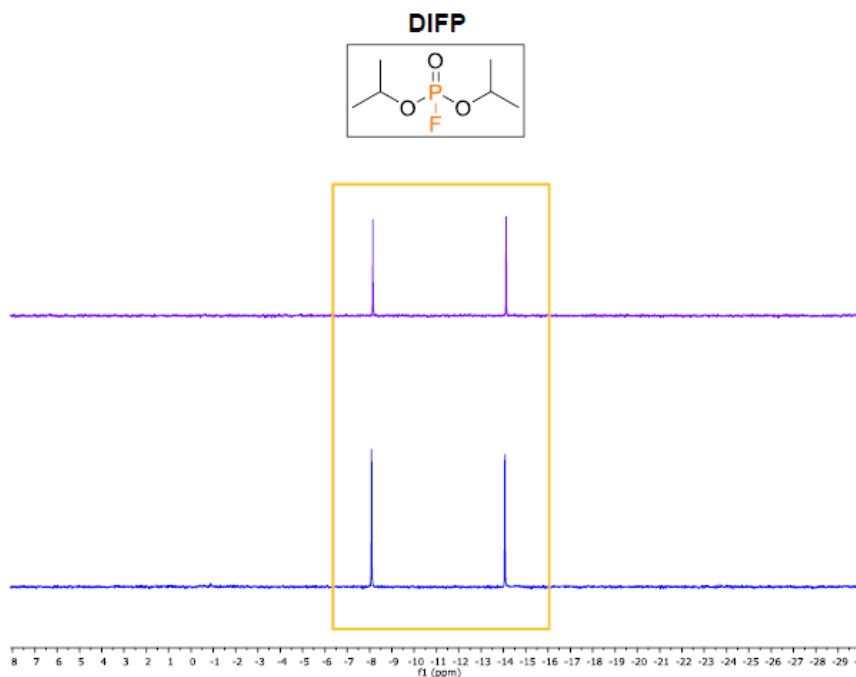


Figura 3.20. Espectro de RMN de ^{31}P del estudio de adsorción de diisopropilfluorofosfato (DIFP) en el Zr-MOP-1 tras 15 min (arriba) y 24 h (abajo).

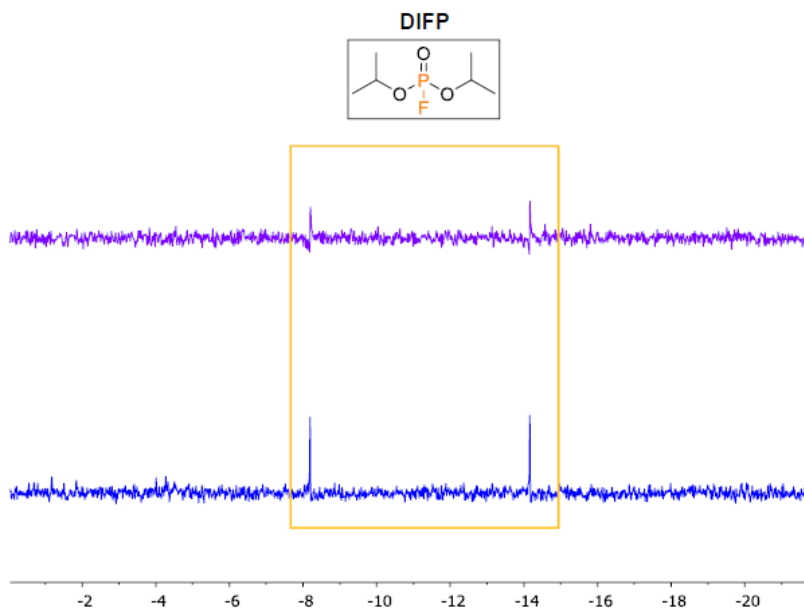


Figura 3.21. Espectro de NMR de ^{31}P del estudio de adsorción de diisopropilfluorofosfato (DIFP) en el Zr-MOP-10 tras 15 min (arriba) y 24 h (abajo).

Se realizó un modelado computacional para estudiar la interacción del fármaco pralidoxima (2-PAM) y las moléculas del tóxico diisopropilfluorofosfato (DIFP) con las estructuras de redes Zr-MOP-1 y Zr-MOP-10. Con el objetivo de identificar las configuraciones más probables de adsorción de los sustratos dentro de las cavidades de las cajas MOP, se empleó el programa BIOVIA Materials Studio 2018 utilizando el módulo Adsorption Locator.¹¹ Para explorar el espacio configuracional del sistema sustrato-adsorbato, se llevaron a cabo búsquedas mediante el método de Monte Carlo, permitiendo determinar las interacciones más favorables desde el punto de vista energético.

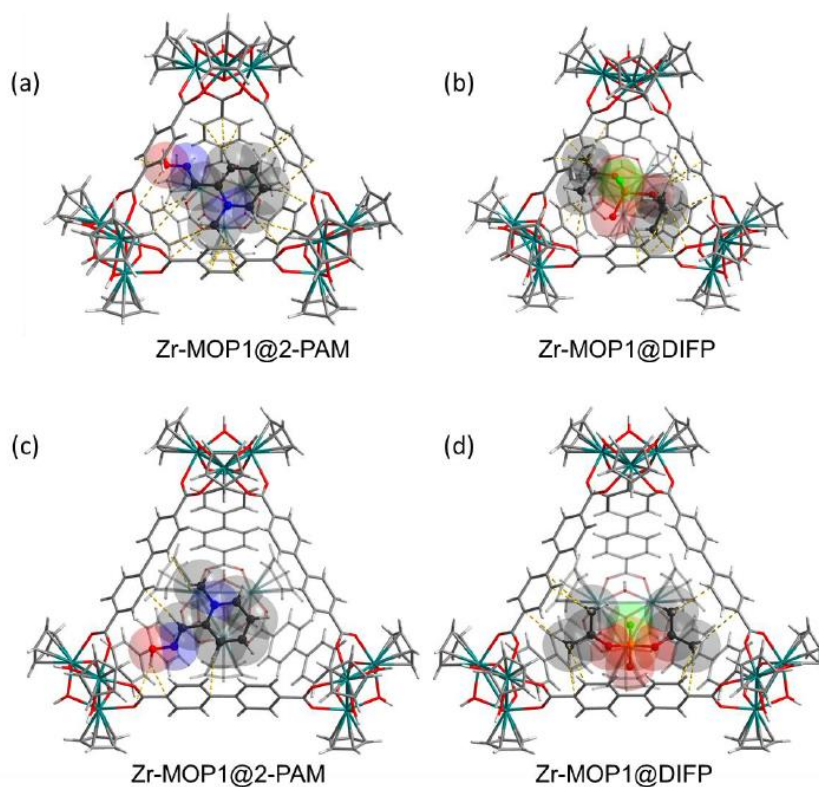


Figura 3.22. Modelado computacional de los sistemas Zr-MOP-1 y Zr-MOP-10 para el acomodado del DIFP y 2-PAM.

En base al modelado computacional realizado se puede observar cómo quedan acomodados estos sustratos en las distintas cajas de Zr.

Considerando el comportamiento dual de 2-PAM@Zr-MOP-1, que combina una eficiente captura de DIFP con la liberación controlada del fármaco, así como su superior desempeño en comparación con 2-PAM@Zr-MOP-10, se eligió este primer sistema para analizar su capacidad de restaurar la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) tras su inhibición con el organofosforado modelo DIFP.

3.4. Estudio de la inhibición y reactivación de acetilcolinesterasa

Para evaluar la capacidad inhibidora del compuesto organofosforado modelo DIFP sobre la actividad enzimática de la AChE, así como la eficacia del compuesto 2-PAM en la reactivación de dicha actividad, se realizaron ensayos enzimáticos de la AChE utilizando el método del acetato de indoxilo, previamente descrito en la bibliografía, con ligeras modificaciones. Este método se fundamenta en la capacidad de la enzima AChE para hidrolizar el acetato de indoxilo, generando azul índigo como producto (*Figura 3.23*).

Esta reacción se puede dividir en dos etapas principales, una primera en la que se produce la hidrólisis del acetato de indoxilo y una segunda etapa en la que se produce la oxidación del indoxilo para formar azul índigo:

Etapas 1: Acetato de indoxilo + H₂O → Indoxilo + ácido acético

Etapas 2: 2 indoxilo + $\frac{1}{2}$ O₂ → Azul índigo + H₂O

En la etapa 2, el indoxilo, una vez formado, se oxida en presencia de oxígeno atmosférico y se dimeriza para formar el pigmento azul índigo, que posee la fórmula C₁₆H₁₀N₂O₂.

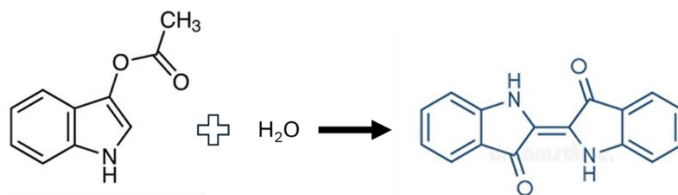


Figura 3.23. Reacción de hidrólisis del acetato de indoxilo en azul índigo.

La concentración del producto de hidrólisis se cuantificó mediante espectrofotometría UV-Visible, lo que permitió determinar de manera indirecta la actividad enzimática de la AChE en presencia del inhibidor DIFP y del reactivador 2-PAM.

Primeramente, se llevaron a cabo ensayos de inhibición enzimática para evaluar la capacidad del compuesto organofosforado DIFP de inhibir la actividad de la enzima AChE. Para ello, se prepararon mezclas que contenían 725 μL de Tris-HCl (0,01 M, pH 7,5) y 25 μL de una suspensión acuosa de AChE (50 U/mL), combinadas con 200 μL de agua (ensayos control) o 200 μL de una disolución de DIFP a concentraciones finales de 1×10^{-9} M a 1×10^{-2} M y 5×10^{-6} M (ensayos de inhibición). Las mezclas fueron incubadas a 37 °C durante 1 hora.

Posteriormente, se añadieron 50 μL de una disolución de acetato de indoxilo en isopropanol a cada muestra, seguido de una nueva incubación durante 30 minutos. Para solubilizar el producto de hidrólisis (azul índigo), cada muestra se mezcló con 3,3 mL de DMSO. La concentración del azul índigo se determinó mediante espectroscopía UV-Vis a una longitud de onda de $\lambda=620$ nm utilizando un coeficiente de absorción molar $\epsilon=22140\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

A partir de estas mediciones, se calculó la actividad enzimática en cada ensayo, y el porcentaje de inhibición fue determinado aplicando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \left(\frac{A_{\text{CON}} - A_{\text{INH}}}{A_{\text{CON}}} \right) \times 100$$

A_{CON} = Actividad de AChE control

A_{INH} = Actividad de AChE inhibición

De este modo se llevó a cabo el estudio de inhibición de la enzima AChE por medio del DIFP, observándose los siguientes resultados de la **Figura 3.24**:

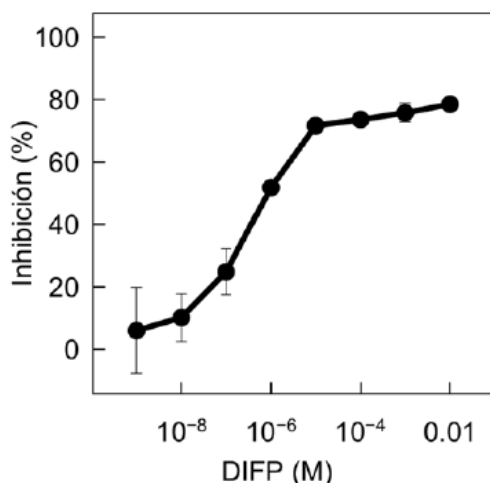


Figura 3.24. Perfil de inhibición de la enzima AChE por medio del compuesto organofosforado DIFP.

Como se había indicado, la adición de DIFP produce la inhibición de la AChE, observándose que para una concentración de 5×10^{-6} M se logra un 50% de inhibición de la enzima.

Adicionalmente, se llevaron a cabo ensayos de actividad enzimática de AChE para evaluar la capacidad de las moléculas de 2-PAM liberadas de reactivar la actividad de la enzima previamente inhibida por el compuesto DIFP. Para ello, se prepararon mezclas que contenían 725 μ L de Tris-HCl (0,1 M, pH 7,5), 25 μ L de una disolución acuosa de AChE (50 U/mL) y 100 μ L de una disolución acuosa de DIFP a una concentración final de 5×10^{-6} M, las cuales fueron incubadas durante 30 minutos a 37 °C.

Posteriormente, se añadieron 100 μ L de una disolución de 2-PAM (concentración final de 50 μ M) o 100 μ L del sobrenadante liberado por 2-PAM@Zr-MOP-1 tras 1h y 24 horas de incubación ([2-PAM] en 1h = 6.06×10^{-6} M y [2-PAM]

a las 24h = 1.65×10^{-5} M). La mezcla resultante se incubó durante 30 minutos adicionales. A continuación, se añadieron 50 μ L de una disolución de acetato de indoxilo en isopropanol (sustrato), seguido de una nueva incubación de 30 minutos. Finalmente, se añadieron 3,3 mL de DMSO para solubilizar el producto de hidrólisis (azul índigo), cuya concentración se cuantificó mediante espectroscopía UV-Vis a $\lambda=620$ nm, empleando un coeficiente de absorción molar de $\epsilon=22140 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Con estos datos, se determinó la actividad enzimática en cada ensayo (**Figura 3.25**), y el porcentaje de reactivación de la AChE se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = 1 - \left(\frac{A_{CON} - A_{REAC}}{A_{CON} - A_{INH}} \right) \times 100$$

A_{CON} = Actividad de AChE control

A_{INH} = Actividad de AChE inhibición

A_{REAC} = Actividad de AChE reactivación

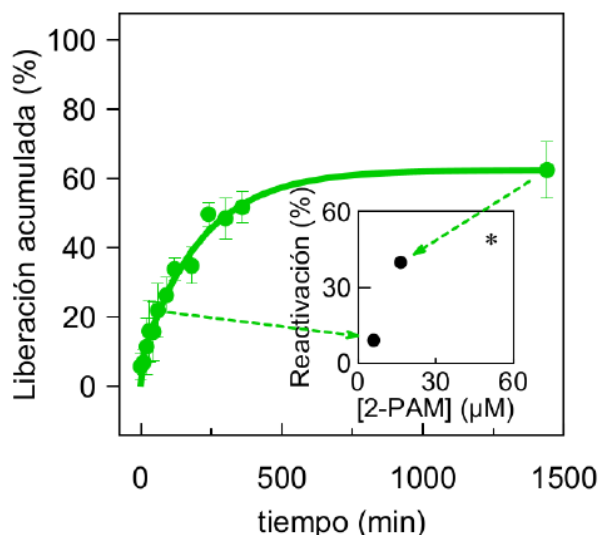


Figura 3.25. Liberación de 2-PAM por parte del 2-PAM@Zr-MOP-1 (círculos verdes); el aumento se corresponde con la reactivación de AChE por parte de los sobrenadantes de 2-PAM liberados por 2-PAM@Zr-MOP-1, mientras que con el asterisco se representa la reactivación de AChE por parte de 50 μ M de 2-PAM libre.

Como se observan en los resultados de la figura anterior, se observa que tras 1 h se logra una reactivación del $9 \pm 1\%$, mientras que a las 24 h se alcanza un $40 \pm 7\%$ de reactivación de la enzima AChE. Con el fin de comprobar que la presencia del MOP no impide la reactivación de la enzima, se realizó un experimento control en el que en lugar de utilizar el 2-PAM@Zr-MOP-1 se utiliza sólo la cantidad liberada de 2-PAM en el rango de concentraciones esperadas en la liberación del fármaco. De esta manera se observa que se consigue una reactivación de la enzima del $48 \pm 6\%$. Esto hace ver que la presencia del Zr-MOP-1 en el medio fisiológico no afecta negativamente a la capacidad reactivadora del fármaco liberado.

En base en los resultados obtenidos, se puede concluir que el ensamblaje 2-PAM@Zr-MOP-1 no solo tiene la capacidad de liberar de manera gradual la oxima 2-PAM en un medio fisiológico simulado, lo que permite la recuperación de la actividad enzimática de AChE previamente inhibida, sino que también es eficaz en la captura de moléculas tóxicas de DIFP en solución acuosa. Estos hallazgos confirman que estos sistemas poseen propiedades duales altamente prometedoras para el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados, actuando tanto en la prevención como en la mitigación del daño causado después de que el compuesto tóxico DIFP interactúe con su diana biológica, la enzima AChE.

3.5. Incorporación del 2-PAM@Zr-MOP-1 en liposomas

Basándonos en las excelentes propiedades demostradas por el compuesto 2-PAM@Zr-MOP-1 para la detoxificación de disoluciones con compuestos organofosforados en condiciones fisiológicas simuladas, se decidió avanzar un paso más y, como prueba de concepto, explorar su incorporación en liposomas con el objetivo de aumentar la biocompatibilidad del material. Para ello, se aprovechó la solubilidad del compuesto 2-PAM@Zr-MOP-1 en disolventes orgánicos adecuados, como el metanol, lo que permitió su procesamiento en disolución para facilitar su integración en la matriz liposómica.

Se prepararon vesículas unilamelares gigantes (GUVs) siguiendo un protocolo previamente descrito en la bibliografía.¹² Específicamente, se disolvieron 10 mg de fosfatidilcolina extraída de yema de huevo y 1 mg de Zr-MOP-1@2-PAM en 10 mL de cloroformo o metanol. Posteriormente, el disolvente fue eliminado mediante evaporación bajo presión reducida durante 15 minutos, y la película formada se dejó secar a temperatura ambiente bajo vacío dinámico durante la noche.

Finalmente, la película seca se rehidrató a 37 °C durante 12 horas utilizando 5 mL de una disolución acuosa de sacarosa (0,2 M), obteniéndose las GUVs funcionalizadas con el compuesto de interés.

Los materiales obtenidos son dispersiones coloidales que se caracterizaron mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) y dispersión dinámica de luz (DLS), confirmando la formación de las asociaciones 2-PAM@Zr-MOP-1@liposoma (**Figura 3.26**). Los tamaños promedio de las partículas resultaron ser de aproximadamente 200 nm para aquellas procesadas en cloroformo y 100 nm para las procesadas en metanol.

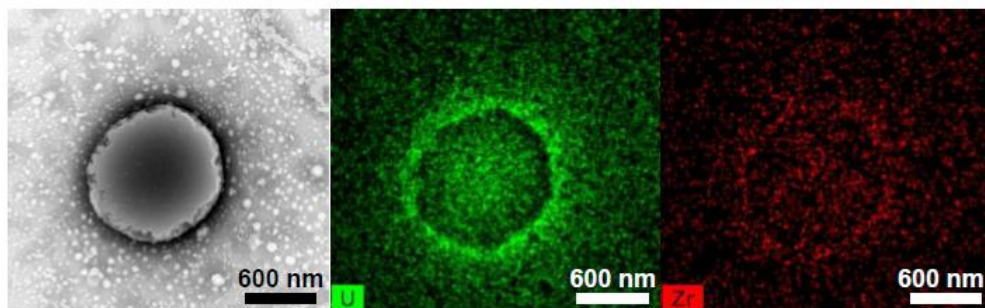


Figura 3.26. Análisis TEM-EDX de los ensamblajes 2-PAM@Zr-MOP-1@liposoma preparados a partir de disoluciones del Zr-MOP-1@2-PAM en metanol. (uranio: verde, circonio: rojo).

El análisis por TEM-EDX muestra que las cajas Zr-MOP-1 están predominantemente asociadas a la bicapa lipídica de los liposomas. El uranio se encuentra presente debido al tratamiento de los ensamblajes con acetato de uranilo. Cabe destacar que estas asociaciones híbridas 2-PAM@Zr-MOP-1@liposoma ([2-

PAM] $=5\times 10^{-6}$ M) lograron un incremento del 10 % en la reactivación de AChE previamente inhibida por DIFP.

Estos resultados evidencian que la incorporación de Zr-MOPs en liposomas no solo mejora su biocompatibilidad, sino que también los posiciona como prometedoras plataformas para el transporte de fármacos y el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados.

3.6. Estudios de neurotoxicidad

Con el propósito de evaluar la neurotoxicidad de las asociaciones 2-PAM@Zr-MOP-1, tanto en su forma original como incorporada en liposomas, se realizaron ensayos de viabilidad celular *in vitro* utilizando cultivos de la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y.¹³ Las células se cultivaron en suspensión en medio RPMI-1640 (Sigma Aldrich R5886) suplementado con un 20 % de FBS (Sigma Aldrich F4135), L-glutamina 4 mM (Sigma Aldrich G7513), piruvato de sodio 1 mM (Sigma Aldrich S8636) y glucosa 4.5 mg/mL, a una temperatura de 37 °C en atmósfera humidificada con un 5 % de CO₂. El mantenimiento de los cultivos se llevó a cabo siguiendo técnicas estándar de cultivo celular.

La toxicidad de las muestras fue evaluada mediante el ensayo colorimétrico MTS, permitiendo determinar la viabilidad celular. Estos ensayos fueron realizados íntegramente por el Servicio de Cultivos de Tejidos y Banco Celular del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, que también proporcionó la línea celular utilizada en el estudio.

En todos los experimentos se utilizaron concentraciones de 1×10^{-5} M y 1×10^{-6} M, con tiempos de incubación de 24 y 48 horas. Los resultados demostraron que la viabilidad de las células de neuroblastoma no se ve comprometida por las asociaciones 2-PAM@Zr-MOP-1, tanto en su forma original como tras su incorporación en liposomas de fosfatidilcolina (**Figura 3.27**).

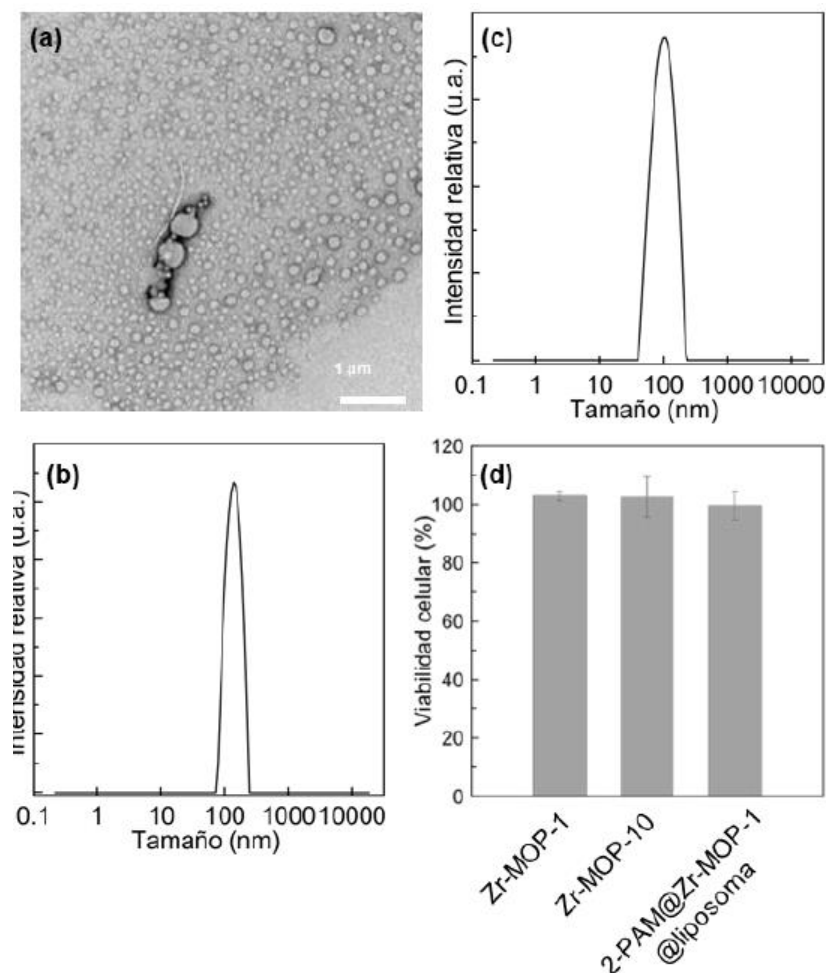


Figura 3.26. a) Imágenes de TEM (b) distribución de tamaños DLS de 2-PAM@Zr-MOP-1@liposoma preparados a partir de una disolución de 2-PAM@Zr-MOP-1 en CHCl_3 . (c) Distribución de tamaños DLS de 2-PAM@Zr-MOP-1@liposoma preparados a partir de una disolución de 2-PAM@Zr-MOP-1 en MeOH. (d) Viabilidad celular de células SH-SY5Y.

Estos resultados confirman que las plataformas evaluadas para la reactivación de AChE no presentan neurotoxicidad, lo que sugiere que podrían ser herramientas seguras y efectivas para revertir el daño al sistema nervioso inducido por la intoxicación con compuestos organofosforados.

4. Conclusiones

En este capítulo, en un primer momento se han desarrollado y caracterizado en profundidad una nueva clase de materiales como son una serie de cajas moleculares de Zr(IV) catiónicas, conocidas como Zr-MOP-1, Zr-MOP-1-NH₂ y Zr-MOP-10. Se ha comprobado que la presencia de grupos butilos en los ciclopentadienilos de los clústeres incrementa de forma muy notoria la solubilidad y biocompatibilidad de estos materiales. Además, se ha logrado optimizar los procesos sintéticos de los materiales para obtener la fase cristalina de los MOPs que presentan propiedades o características más interesantes.

En segunda instancia se ha logrado demostrar cómo estos materiales de Zr(IV) son capaces de capturar y adsorber de manera efectiva al simulador de agente nervioso diisopropilfluorofosfato, DIFP. Asimismo, presentan la cualidad de poder incorporar en su estructura al fármaco derivado de las oximas conocido como pralidoxima (2-PAM) para después llevar a cabo una liberación de este de manera controlada, consiguiendo así reactivar la enzima AChE que ha sido inhibida previamente. Por último se ha logrado comprobar que estos materiales no presentan neurotoxicidad, lo que permite poder utilizarlo como herramientas seguras.

Por todo esto se puede considerar que estos MOPs de Zr(IV) pueden usarse como sistemas duales para el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados.

5. Detalles experimentales

5.1. Síntesis de los materiales

A) Zr-MOP-1 en forma de cristales

En un reactor de teflón de 4 mL, se disolvieron 4,43 mg de ácido tereftálico (0,027 mmol) y 21,4 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno ($[\text{Zr}(n\text{-butilCp})_2\text{Cl}_2]$ (0,053 mmol)) en 2 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) y 0,5 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y posteriormente la disolución se calentó a 70 °C durante 8 h haciendo uso de una rampa de calentamiento de 2 °C/min de subida y una rampa de enfriamiento de 0,1 °C/min.

Se recogieron cristales de dos fases diferentes para este MOP, a los cuales se les denomina Zr-MOP-1 y Zr-MOP-1' respectivamente. Para poder confirmar su estructura y su fase cristalina se analizaron mediante difracción de rayos X de monocristal. Se determinó la presencia de dos estructuras o fases cristalinas para el MOP, en este caso se estudiaron por un lado unos cristales tetraédricos a los cuales se les asigna el nombre de Zr-MOP-1 y por otro lado, otros cristales que presentan una fase monoclinica y a la que se le asigna el nombre de Zr-MOP-1'.

B) Zr-MOP-1 como polvo cristalino

En un vial de vidrio de 10 mL se disolvieron 27 mg de ácido tereftálico (0,169 mmol) y 132 mg de dicloruro de 1,1'- dibutilzirconoceno (0,326 mmol) en 2 mL de *N,N*-dimetilformamida y 1,5 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y a continuación, la disolución se calentó a 65°C durante 8 h. Tras este tiempo se obtiene un sólido blanco, el cual se lavó con DMF (3 × 3,5 mL) y *n*-hexano (1 × 3,5 mL). Se recupera el sólido obtenido por centrifugación a 4000 rpm durante 10 min.

Finalmente, el sólido se intercambió en *n*-hexano durante 24 horas y se activó bajo vacío dinámico (60 °C, 8 h), obteniéndose finalmente un rendimiento del 83,3% (90,6 mg).

C) Zr-MOP-1' como polvo cristalino

En un vial de vidrio de 5 mL se disolvieron 4,43 mg de ácido tereftálico (0,0267 mmol) y 21,4 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno (0,053 mmol) en 2 mL de DMF y 0,25 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y a continuación, la disolución se calentó a 80 °C durante 8 h. El sólido resultante se lavó con DMF (3 × 3,5 mL) y acetona (1 × 3,5 mL), se recuperó por centrifugación (4000 rpm, 10 min) y se secó al aire. Obteniéndose un rendimiento 33,3% para la fase monoclinica y un 19,5% para la fase tetraédrica, determinado por RMN.

D) Zr-MOP-1-NH₂ en forma de cristales

En un reactor de teflón de 4 mL, se disolvieron 4,91 mg de ácido 2-aminotereftálico (0,027 mmol) y 21,4 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno (0,053 mmol) en 2 mL de DMF y 0,25 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y a continuación, la disolución se calentó a 70 °C durante 8 h (rampa de calentamiento de 2 °C/min, rampa de enfriamiento de 0,1 °C/min). Se recogieron cristales cúbicos, correspondientes a la fase cristalina cúbica, y se analizaron por difracción de rayos X monocristalina. No se observó la aparición de la fase monoclinica.

E) Zr-MOP-1-NH₂ como polvo cristalino

En un vial de vidrio de 10 mL, se disolvieron 57,7 mg de ácido 2-aminotereftálico (0,318 mmol) y 250 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno (0,618 mmol) en 5,7 mL de DMF y 2,85 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y a continuación, la disolución se calentó durante 8 h a 70 °C. El sólido resultante se lavó con DMF (3 × 10 mL) y acetona (1 × 10 mL) y se recuperó por centrifugación (4000 rpm, 10 min). El sólido lavado se empapó en *n*-hexano durante 24 h. Para eliminar el disolvente atrapado en el interior de los poros, el material se activó bajo vacío dinámico a 60 °C durante 8 h, obteniéndose un rendimiento del 96,4%.

F) Zr-MOP-10 en forma de cristales

En un reactor de teflón de 4 mL, se disolvieron 4,43 mg de ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (0,041 mmol) y 21,4 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno (0,053 mmol) en 2 mL de DMF y 0,25 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y a continuación, la disolución se calentó a 70 °C durante 12 h (rampa de calentamiento de 2 °C/min, rampa de enfriamiento de 0,1 °C/min). Se recogieron cristales cúbicos y prismáticos de dos fases diferentes, Zr-MOP-10 y Zr-MOP-10' respectivamente, y se analizaron mediante difracción de rayos X de monocristal.

G) Zr-MOP-10 como polvo cristalino.

En un vial de vidrio de 5 mL, se disolvieron 20 mg de ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (0,185 mmol) y 55,5 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno (0,137 mmol) en 0,45 mL de *N,N*-dimetilformamida, 0,22 mL de tetracloruro de carbono y 0,4 mL de agua. Se coloca en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución de los reactivos y a continuación, la disolución se calentó a 60 °C durante 12 h. La suspensión resultante se lavó con DMF (3 × 3 mL) y *n*-hexano (1 × 3 mL) y se recuperó por centrifugación (4000 rpm, 10 min). El sólido lavado se intercambió en *n*-hexano durante 24 h. Para eliminar el disolvente atrapado en el interior de los poros, el material se activó bajo vacío dinámico a 60 °C durante 8 h., obteniéndose un rendimiento del 92,3%.

H) Zr-MOP-10' como polvo cristalino.

En un vial de vidrio de 5 mL se disolvieron 20 mg de ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (0,185 mmol) y 55,5 mg de dicloruro de 1,1'-dibutilzirconoceno (0,137 mmol) en 0,45 mL de DMF, 2 mL de tetracloruro de carbono y 0,5 mL de agua. La solución se calentó a 80 °C durante 12 h. A continuación, se obtuvieron los polvos por difusión de vapor con éter dietílico. Se lavaron con DMF (3 × 3 mL) y acetona (1 v 3 mL) y se secaron al aire, obteniéndose un rendimiento del 67,7%.

5.2. Resultados experimentales.

a) Difracción de Rayos X de Monocristal (SCXRD)

	Zr-MOP-1'	Zr-MOP-1-NH ₂	Zr-MOP-10
Fórmula empírica	C ₈₄ H ₇₀ Cl ₂ N ₂ O ₂₂ Zr ₆	C ₁₃₈ H ₄₈ Cl ₆ N ₆ O ₄₀ Zr ₁₂	C ₁₅₆ H ₉₆ Cl ₆ O ₄₀ Zr ₁₂
Fórmula mol./Da,	2077,64	3737,16	3917,66
T/K	130,0	130,0	100,0
Sistema cristalino	monoclínico	cúbico	cúbico
Grupo espacial	<i>C2/c</i>	<i>Fm-3m</i>	<i>Fm-3m</i>
<i>a</i>/Å	33,980(2)	36,777(3)	42,3762(5)
<i>b</i>/Å	23,009(2)	36,777(3)	42,3762(5)
<i>c</i>/Å	11,2581(8)	36,777(3)	42,3762(5)
α°	90	90	90
β°	97,560(3)	90	90
γ°	90	90	90
<i>V</i>/Å³	8725,6(12)	49743(12)	76097(2)
<i>Z</i>	4	8	8
ρ_{calc} g/cm³	1,582	0,998	0,684
μ/mm^{-1}	0,822	0,591	3,230
<i>F</i>(000)	4152,0	14560,0	15472,0
Radiación	MoK α ($\lambda = 0,71073$)	MoK α ($\lambda = 0,71073$)	CuK α ($\lambda = 1,54178$)
Intervalo 2θ datos/$^\circ$	4,288 a 57,58	4,828 a 41,688	3,612 a 72,638
Índices de Miller	-45 $\leq h \leq$ 45 -31 $\leq k \leq$ 31 -11 $\leq l \leq$ 15	-20 $\leq h \leq$ 36 -33 $\leq k \leq$ 28 -36 $\leq l \leq$ 16	-32 $\leq h \leq$ 32 -32 $\leq k \leq$ 32 -32 $\leq l \leq$ 32
Reflexiones recogidas	101148	12096	55930
Reflexiones independientes	11316 $R_{\text{int}} = 0,0425$, $R = 0,0287$	1351 $R_{\text{int}} = 0,0542$ $R = 0,0301$	966 $R_{\text{int}} = 0,2512$ $R = 0,0251$
Datos/impedimentos /parámetros	11316/13/543	1351/6/77	966/39/91

	Zr-MOP-1'	Zr-MOP-1-NH ₂	Zr-MOP-10
Bondad de ajuste F²	1,177	1,075	1,147
Reflexiones R finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,1077$, $wR_2 = 0,2217$	$R_1 = 0,0741$ $wR_2 = 0,2058$	$R_1 = 0,0965$ $wR_2 = 0,2814$
Reflexiones R finales [todos los datos]	$R_1 = 0,1292$, $wR_2 = 0,2343$	$R_1 = 0,0913$ $wR_2 = 0,2222$	$R_1 = 0,1344$ $wR_2 = 0,3484$
CCDC	2153759	2153760	2153911

Tabla 3.1. Datos cristalográficos y refinamiento estructural del Zr-MOP-1', Zr-MOP-1-NH₂ y Zr-MOP-10.

Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)	Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)
Zr(1) - O(2)	2.132(5)	O(2) - Zr(1) - C(32)	121.0(4)
Zr(1) - O(3)1	2.103(6)	O(2) - Zr(1) - C(33)	87.7(3)
Zr(1) - O(4)	2.083(5)	O(2) - Zr(1) - C(34)	78.7(3)
Zr(1) - O(5)	2.220(6)	O(2) - Zr(1) - C(35)	101.9(3)
Zr(1) - C(31)	2.574(9)	O(4) - Zr(1) - C(31)	153.9(3)
Zr(1) - C(32)	2.519(10)	O(4) - Zr(1) - C(32)	153.3(3)
Zr(1) - C(33)	2.500(8)	O(4) - Zr(1) - C(33)	151.2(3)
Zr(1) - C(34)	2.532(11)	O(4) - Zr(1) - C(34)	150.7(3)
Zr(1) - C(35)	2.573(11)	O(4) - Zr(1) - C(35)	152.2(3)
Zr(2) - Zr(3)1	3.3450(14)	O(5) - Zr(1) - C(31)	76.8(3)
O(1)1 - Zr(3) - O(8)	152.1(2)	O(5) - Zr(1) - C(32)	88.1(4)
O(1)1 - Zr(3) - O(9)1	86.4(2)	O(5) - Zr(1) - C(33)	121.5(3)
O(2) - Zr(3) - O(8)	85.6(2)	O(5) - Zr(1) - C(34)	127.8(3)
O(4) - Zr(3) - O(2)	73.8(2)	O(5) - Zr(1) - C(35)	100.0(3)
O(4) - Zr(3) - O(8)	79.2(2)	C(24) - Zr(2) - C(22)	53.5(4)

POLIEDROS METAL-ORGÁNICOS DE ZIRCONIO

Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)	Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)
O(2) - Zr(1) - C(31)	130.1(3)	C(24) - Zr(2) - C(23)	32.1(5)
Transformaciones simétricas para generar átomos equivalentes: 1 -x, +y, 1/2-z			

Tabla 3.2. Distancias y ángulos seleccionados para el Zr-MOP-1'.

Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)	Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)
Zr(1) - O(1)1	2.131(5)	O(1) - Zr(1) - O(3)	152.9(2)
Zr(1) - O(2)	2.059(4)	O(1) - Zr(1) - C(4)	79.4(3)
Zr(1) - O(3)2	2.169(6)	O(1)1 - Zr(1) - C(4)	102.5(3)
Zr(1) - Zr(1)1	3.335(2)	O(1)1 - Zr(1) - C(5)	121.6(3)
Zr(1) - C(4)3	2.520(11)	O(1) - Zr(1) - C(6)2	130.5(3)
Zr(1) - C(5)	2.577(17)	O(1)1 - Zr(1) - C(6)2	92.0(3)
Zr(1) - C(6)2	2.558(13)	C(4) - Zr(1) - C(4)2	32.1(4)
O(3) - C(1)	1.256(8)	C(4) - Zr(1) - C(5)	50.0(4)
O(1) - Zr(1) - O(1)1	92.6(4)	C(4)2 - Zr(1) - C(6)2	31.0(3)
O(1) - Zr(1) - O(3)2	85.3(3)	C(4) - Zr(1) - C(6)2	51.5(3)
Transformaciones simétricas para generar átomos equivalentes: 1 -x, +y, 1/2-z, 2 +x, +z, +y			

Tabla 3.3. Distancias y ángulos seleccionados para el Zr-MOP-1-NH₂.

Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)	Átomos	Longitud (Å) /Ángulo (°)
Zr(1) - O(1)2	2.125(11)	O(1) - Zr(1) - O(3)	85.7(7)
Zr(1) - O(2)	2.048(12)	O(1) - Zr(1) - C(6)	79.1(8)
Zr(1) - O(3)3	2.205(19)	O(1) - Zr(1) - C(6)3	102.0(9)
Zr(1) - Zr(1)1	3.344(6)	O(1) - Zr(1) - C(8)	121.3(7)
Zr(1) - C(6)3	2.45(3)	O(1) - Zr(1) - C(7)3	129.9(9)
Zr(1) - C(7)3	2.58(3)	O(1) - Zr(1) - C(7)	90.5(9)
Zr(1) - C(8)	2.50(4)	C(6)3 - Zr(1) - C(6)	31.8(16)
O(3) - C(1)	1.24(2)	C(6)3 - Zr(1) - C(7)	51.5(9)
O(1) - Zr(1) - O(1)2	92.3(10)	C(6)3 - Zr(1) - C(7)3	30.3(9)
O(1) - Zr(1) - O(3)3	153.9(6)	C(6) - Zr(1) - C(8)	49.7(13)
Transformaciones simétricas para generar átomos equivalentes: 1 1/2 -z, +x, 1/2-y; 2 +y, 1/2-z, 1/2-x; 3 1/2-z, +y, 1/2-x; 4 +x, 1/2-z, 1/2-y; 5+x, 1/2-y, 1/2-z			

Tabla 3.4. Distancias y ángulos seleccionados para el Zr-MOP-10.

b) Resonancia magnética nuclear, RMN.

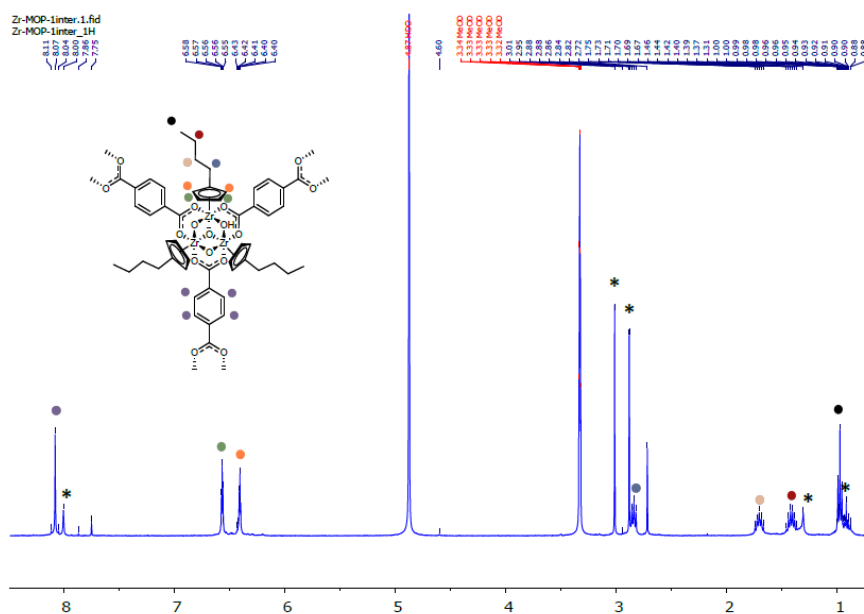


Figura 3.27. Espectros de RMN de ^1H de una disolución de Zr-MOP-1 en CD_3OD . Las señales marcadas con un asterisco corresponden a los disolventes N,N -dimetilformamida y n -hexano adsorbidos en la estructura porosa del material.

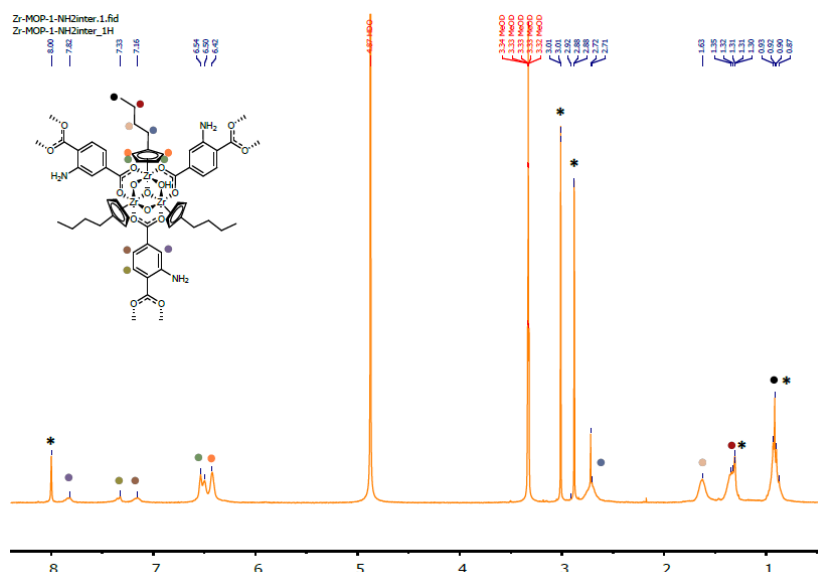


Figura 3.28. Espectros de RMN de ^1H de una disolución de Zr-MOP-1-NH $_2$ en CD_3OD . Las señales marcadas con un asterisco corresponden a los disolventes N,N -dimetilformamida y n -hexano adsorbidos en la estructura porosa del material.

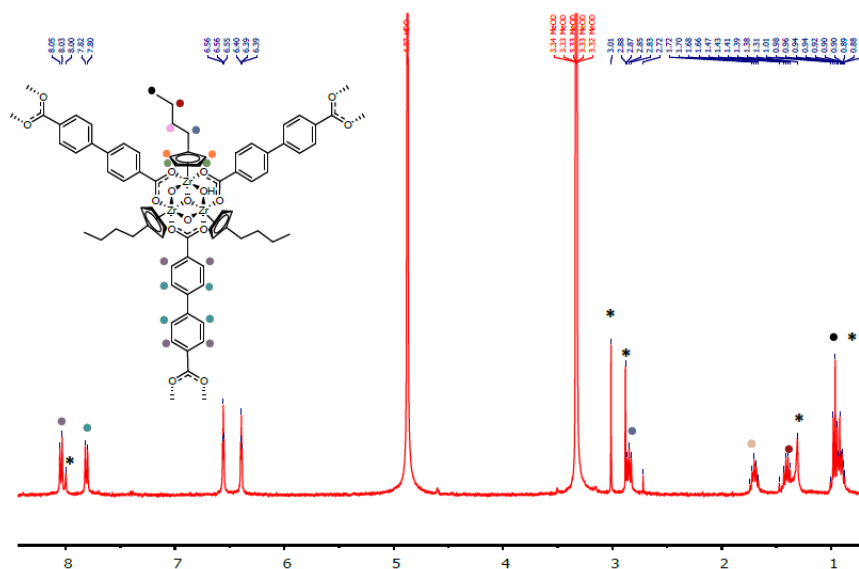


Figura 3.29. Espectros de RMN de ^1H de una disolución de Zr-MOP-10 en CD_3OD . Las señales marcadas con un asterisco corresponden a los disolventes *N,N*-dimetilformamida y *n*-hexano adsorbidos en la estructura porosa del material.

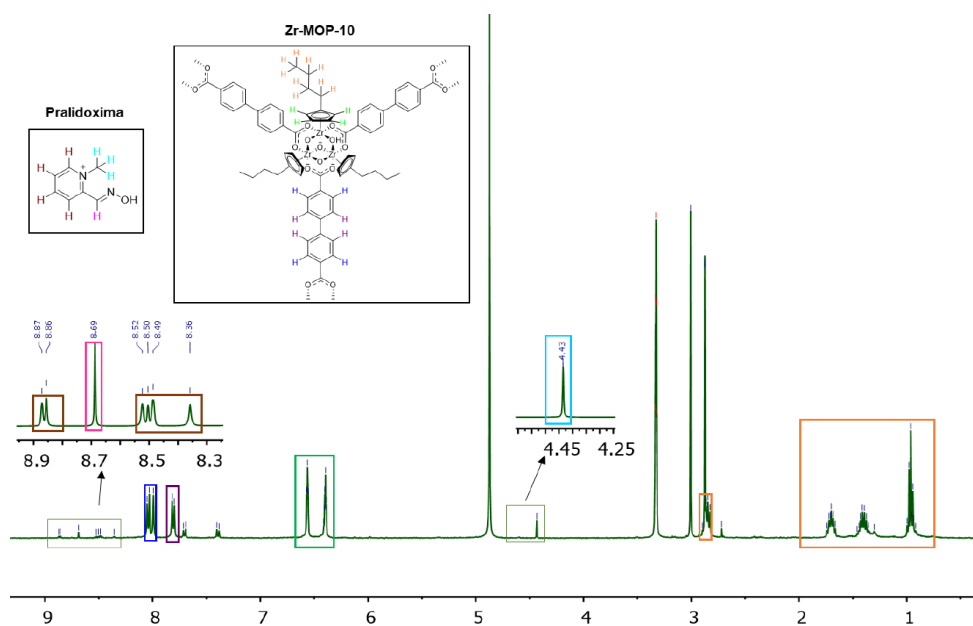


Figura 3.30. Espectro de RMN de ^1H de una disolución de 2-PAM@Zr-MOP-10 en CD_3OD .

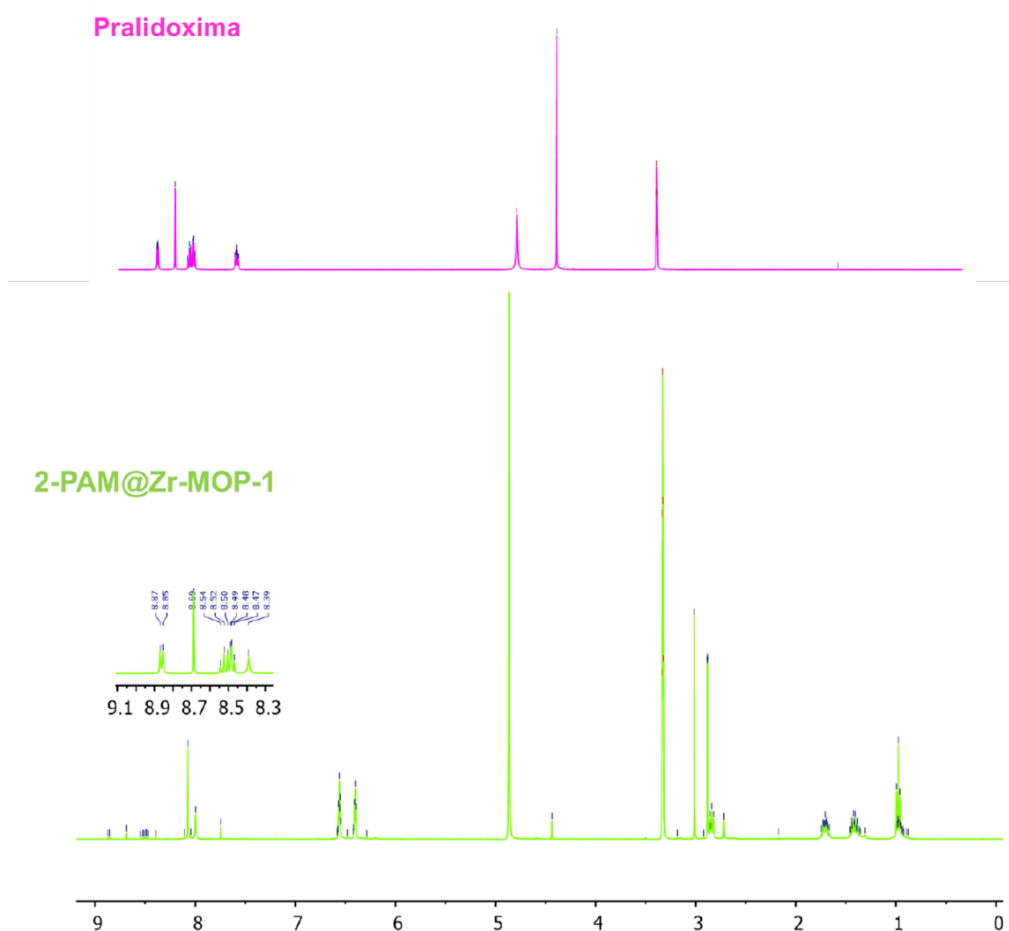


Figura 3.31. Comparación del espectro de NMR ^1H de la pralidoxima (arriba) y del Zr-MOP-1@2-PAM (abajo) en CD_3OD .

Pralidoxima

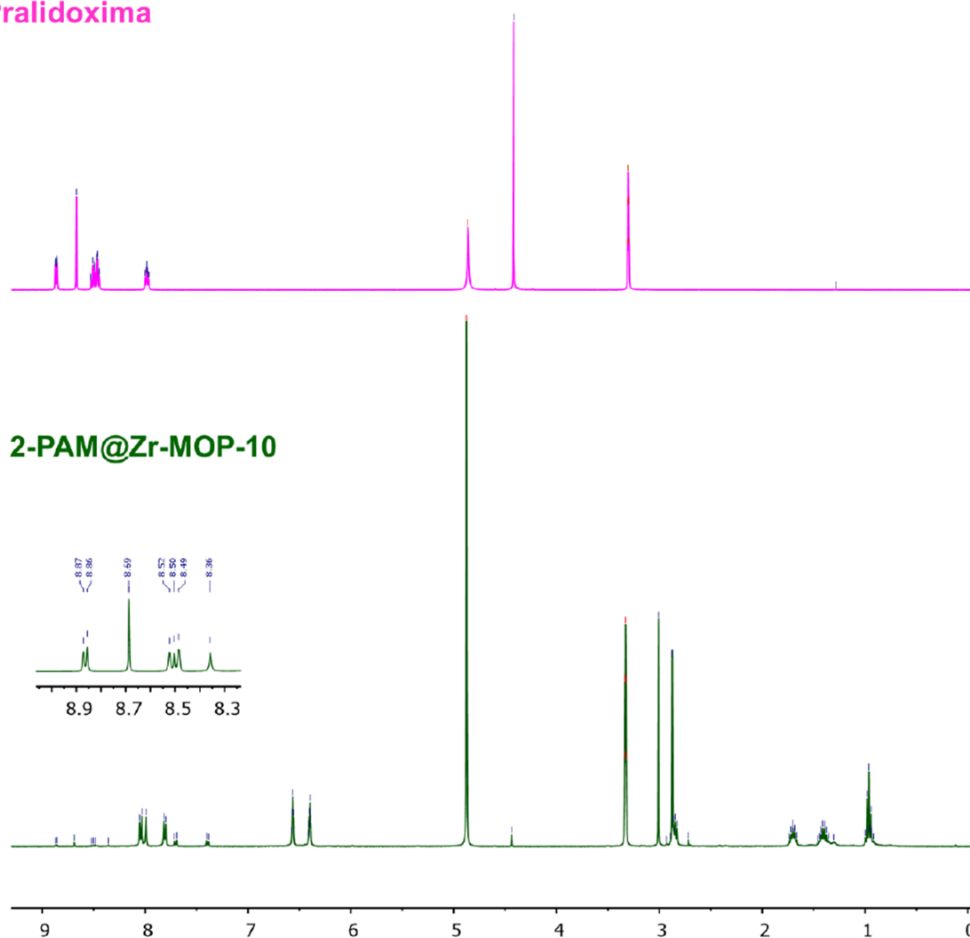


Figura 3.32. Comparación del espectro de NMR ^1H de la pralidoxima (arriba) y del Zr-MOP-10@2-PAM (abajo) en CD_3OD .

c) Espectrometría de masas de alta resolución (ESI-MS)

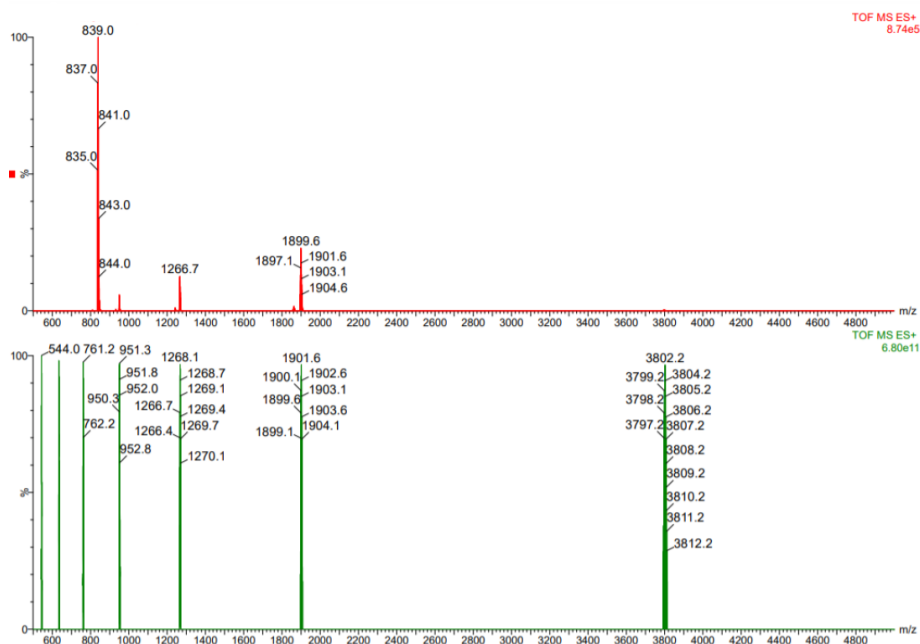


Figura 3.33. Espectro de alta resolución ESI-MS del Zr-MOP-1. Espectro ESI-MS experimental (arriba) y calculado (abajo).

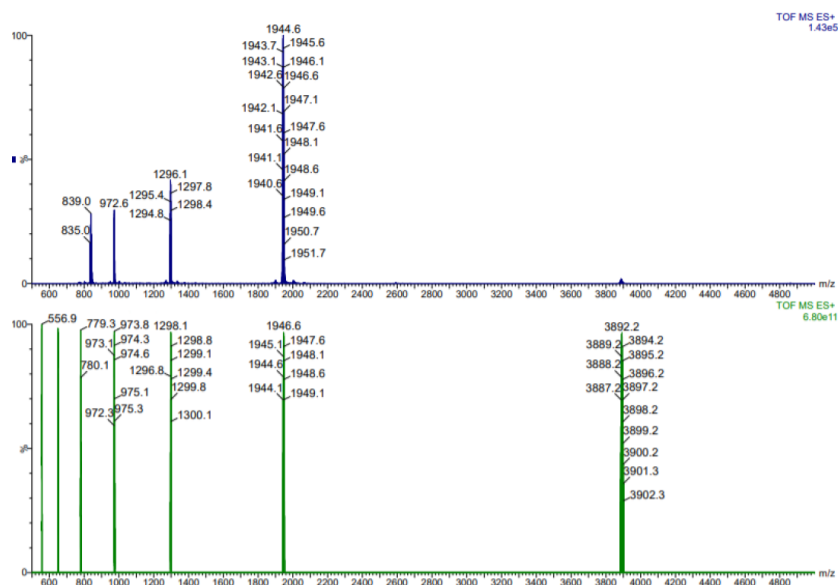


Figura 3.34. Espectro de alta resolución ESI-MS del Zr-MOP-1-NH₂. Espectro ESI-MS experimental (arriba) y calculado (abajo).

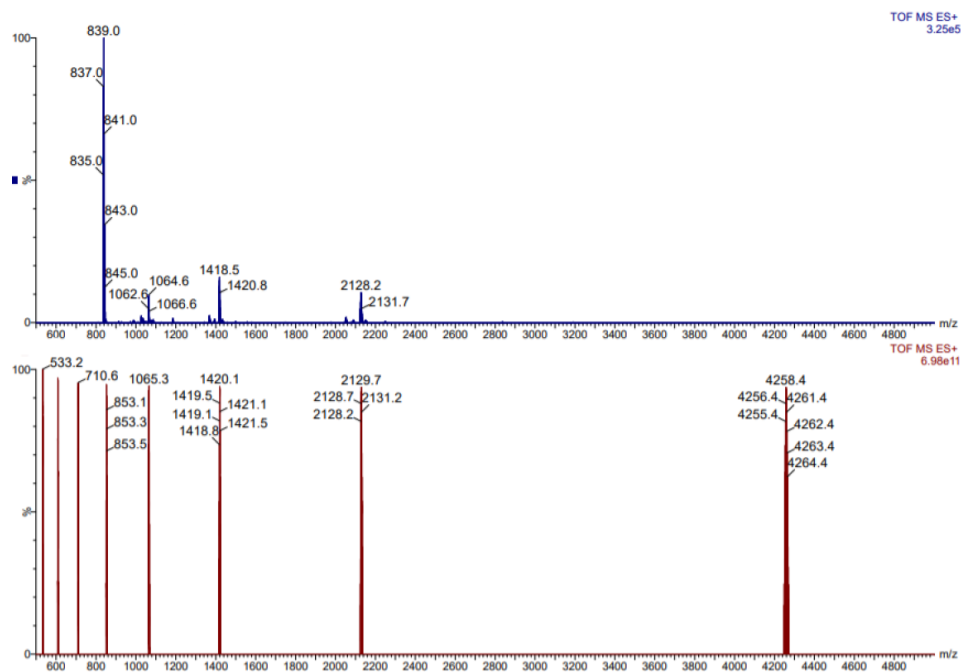


Figura 3.35. Espectro de alta resolución ESI-MS del Zr-MOP-10. Espectro ESI-MS experimental (arriba) y calculado (abajo).

d) Difracción de Rayos X en Polvo con Variación de Temperatura (VT-PXRD)

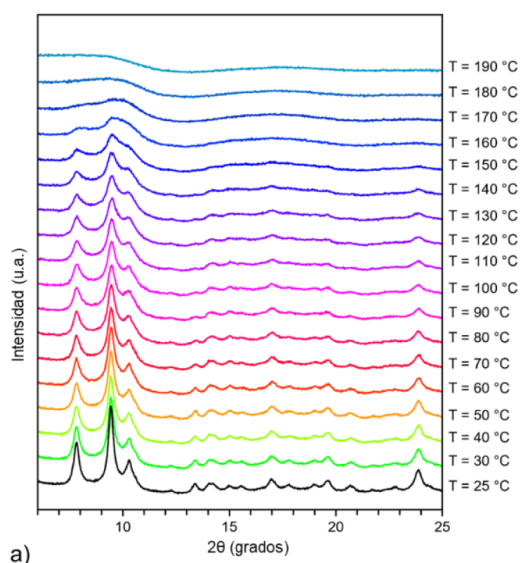


Figura 3.36. Patrones de difracción de rayos X en polvo ($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) medidos en materiales tal como se sintetizaron, en función de la temperatura de calentamiento en aire, con incrementos de $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$. a) Zr-MOP-1- NH_2 , en el rango de temperatura de $25\text{--}190 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

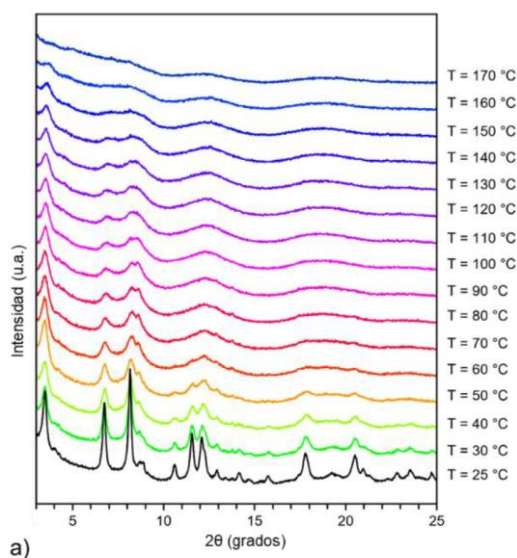


Figura 3.37. Patrones de difracción de rayos X en polvo ($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) medidos en materiales tal como se sintetizaron, en función de la temperatura de calentamiento en aire, con incrementos de $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$. a) Zr-MOP-10, en el rango de temperatura de $25\text{--}170 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

6. Referencias bibliográficas

- (1) Islamoglu, T.; Chen, Z.; Wasson, M. C.; Buru, C. T.; Kirlikovali, K. O.; Afrin, U.; Mian, M. R.; Farha, O. K. Metal–Organic Frameworks against Toxic Chemicals. *Chem Rev* **2020**, *120* (16), 8130–8160. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00828>.
- (2) Mondloch, J. E.; Katz, M. J.; Isley III, W. C.; Ghosh, P.; Liao, P.; Bury, W.; Wagner, G. W.; Hall, M. G.; DeCoste, J. B.; Peterson, G. W.; Snurr, R. Q.; Cramer, C. J.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Destruction of Chemical Warfare Agents Using Metal–Organic Frameworks. *Nat Mater* **2015**, *14* (5), 512–516. <https://doi.org/10.1038/nmat4238>.
- (3) Gil-San-Millan, R.; Delgado, P.; Lopez-Maya, E.; Martin-Romera, J. D.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. Layer-by-Layer Integration of Zirconium Metal–Organic Frameworks onto Activated Carbon Spheres and Fabrics with Model Nerve Agent Detoxification Properties. *ACS Appl Mater Interfaces* **2021**, *13* (42), 50491–50496. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c12095>.
- (4) Giannakoudakis, D. A.; Bandosz, T. J. *Detoxification of Chemical Warfare Agents*; Springer International Publishing: Cham, **2018**. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-70760-0>.
- (5) Jiao, J.; Tan, C.; Li, Z.; Liu, Y.; Han, X.; Cui, Y. Design and Assembly of Chiral Coordination Cages for Asymmetric Sequential Reactions. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (6), 2251–2259. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b11679>.
- (6) Liu, G.; Di Yuan, Y.; Wang, J.; Cheng, Y.; Peh, S. B.; Wang, Y.; Qian, Y.; Dong, J.; Yuan, D.; Zhao, D. Process-Tracing Study on the Postassembly Modification of Highly Stable Zirconium Metal–Organic Cages. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (20), 6231–6234. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03517>.
- (7) Albalad, J.; Hernández-López, L.; Carné-Sánchez, A.; Maspoch, D. Surface Chemistry of Metal–Organic Polyhedra. *Chemical Communications* **2022**, *58* (15), 2443–2454. <https://doi.org/10.1039/D1CC07034G>.
- (8) Li, Y.; Dong, J.; Gong, W.; Tang, X.; Liu, Y.; Cui, Y.; Liu, Y. Artificial Biomolecular Channels: Enantioselective Transmembrane Transport of Amino Acids Mediated by Homochiral Zirconium Metal–Organic Cages. *J Am Chem Soc* **2021**, *143* (49), 20939–20951. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c09992>.
- (9) Cavka, J. H.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Guillou, N.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K. P. A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal Organic Frameworks with Exceptional Stability. *J Am Chem Soc* **2008**, *130* (42), 13850–13851. <https://doi.org/10.1021/ja8057953>.
- (10) López-Maya, E.; Montoro, C.; Rodríguez-Albelo, L. M.; Aznar Cervantes, S. D.; Lozano-Pérez, A. A.; Cenís, J. L.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. Textile/Metal–Organic-Framework Composites as Self-Detoxifying Filters for Chemical-Warfare Agents. *Angewandte Chemie* **2015**, *127* (23), 6894–6898. <https://doi.org/10.1002/ange.201502094>.
- (11) Bury, W.; Walczak, A. M.; Leszczyński, M. K.; Navarro, J. A. R. Rational Design of Noncovalent Diamondoid Microporous Materials for Low-Energy Separation of C₆-Hydrocarbons. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (44), 15031–15037. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b09522>.
- (12) Gosselin, A. J.; Decker, G. E.; McNichols, B. W.; Baumann, J. E.; Yap, G. P. A.; Sellinger, A.; Bloch, E. D. Ligand-Based Phase Control in Porous Zirconium Coordination Cages. *Chemistry of Materials* **2020**, *32* (13), 5872–5878. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c01965>.
- (13) R. A. Ross; J. L. Biedler; B. A. Spengler. Coordinate Morphological and Biochemical Interconversion of Human Neuroblastoma Cells<Xref Ref-Type="fn" Rid="FN2">2</Xref> JNCI: Journal of the National Cancer Institute **1983**. <https://doi.org/10.1093/jnci/71.4.741>.

CONCLUSIONES

En la presente Tesis Doctoral se ha llevado a cabo una investigación relacionada con la formación de composites a partir de materiales porosos clásicos como el carbón activo junto con redes metal-orgánicas de Zr(IV) como es el UiO-66 para el estudio de su capacidad como adsorbente y catalizador del proceso de degradación catalítica de compuestos tóxicos organofosforados en fase heterogénea. Por otro lado, y con la intención de llevar a cabo estos procesos en fase homogénea, se ha procedido a la formación de nuevos materiales análogos a las redes metalorgánicas pero siendo materiales discretos, los poliedros metalorgánicos porosos (MOPs). Estos materiales no sólo se han estudiado para comprobar la adsorción-degradación de compuestos organofosforados sino que se han aplicado para el transporte y liberación controlada de fármacos en fase homogénea.

En el **Capítulo II** se comprueba que existe una interacción sinérgica entre la fisisorción en las esferas de carbono micro-mesoporoso y la catálisis hidrolítica en la capa delgada de MOF que se crea en la superficie de las esferas de carbono, lo que facilita el proceso de detoxificación de CWAs en medios húmedos no tamponados. La oxidación previa de las esferas de carbono es fundamental para lograr un crecimiento adecuado de la capa de MOF en la superficie, siendo el más eficaz el tratamiento utilizando ácido nítrico.

Los compuestos resultantes UiO-66@AC_HNO₃ y UiO-66-NH₂@AC_HNO₃ son capaces de prevenir el problema de emisión secundaria encontrado en los adsorbentes clásicos de carbono activado. Esta propiedad de autolimpieza los posiciona como filtros protectores avanzados y además, estos composites son realmente interesantes ya que son reutilizables

En el **Capítulo III** se han llevado a cabo investigaciones que han desencadenado en la obtención de resultados muy satisfactorios. En un primer momento se han desarrollado y caracterizado en profundidad una nueva clase de materiales como son una serie de cajas moleculares de Zr(IV) catiónicas, conocidas como Zr-MOP-1, Zr-MOP-1-NH₂ y Zr-MOP-10. Se ha comprobado que la presencia de grupos butilos en los ciclopentadienilos de los clústeres incrementa de forma muy notoria la solubilidad

CONCLUSIONES

y biocompatibilidad de estos materiales. Además, se ha logrado optimizar los procesos sintéticos de los materiales para obtener la fase cristalina de los MOPs que presentan propiedades o características más interesantes.

En segunda instancia se ha logrado demostrar cómo estos materiales de Zr(IV) son capaces de capturar y adsorber de manera efectiva al simulador de agente nervioso diisopropilfluorofosfato. Asimismo, presentan la cualidad de poder incorporar en su estructura al fármaco derivado de las oximas conocido como pralidoxima (2-PAM) para después llevar a cabo una liberación de este de manera controlada, consiguiendo así reactivar la enzima AChE que ha sido inhibida previamente. Por todo esto se puede afirmar que estos MOPs de Zr(IV) pueden usarse como sistemas duales para el tratamiento de la intoxicación por compuestos organofosforados.

ANEXO I:

DETALLES EXPERIMENTALES,
TÉCNICAS Y MÉTODOS DE
CARACTERIZACIÓN

1. Materiales y métodos

1.1. Materiales y reactivos

Todos los reactivos y disolventes empleados en esta Tesis Doctoral se encuentran disponibles de manera comercial y no precisaron ningún tratamiento y/o purificación antes de usarse.

1.2. Métodos físicos y químicos de caracterización

Análisis elemental CHN. El contenido de carbono, hidrógeno y nitrógeno de los materiales sintetizados se determinó empleando un analizador elemental THERMO SCIENTIFIC modelo Flash 2000 con una microbalanza de precisión METTLER M-3. Dicho aparato se encuentra disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Análisis termogravimétrico (TGA). El análisis termogravimétrico de los materiales sintetizados se realizó en atmósfera de aire y con una rampa de calentamiento de 20 °C min⁻¹ (desde temperatura ambiente hasta 950 °C). Para ello, se utilizó un analizador termogravimétrico METTLER-TOLEDO modelo TGA/DSC1. Dicho aparato se encuentra disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Cromatografía de gases (GC). Los estudios de captura/degradación de los agentes nerviosos modelo diisopropilfluorofosfato (DIFP) y diisopropilclorofosfato (DICP) en disolución acuosa se llevaron a cabo empleando un cromatógrafo de gases AGILENT 8860 GC. Este cromatógrafo se encuentra equipado con un detector de ionización de llama (FID) y una columna HP-5 de 50 m de longitud, 0.32 mm de diámetro y 1.05 µm de espesor. Dicho aparato se encuentra localizado en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

Difracción de rayos X de monocristal (SCXRD). Los compuestos obtenidos como monocristales en esta Tesis Doctoral, en concreto los compuestos Zr-MOP-1', Zr-MOP-1-NH₂ y Zr-MOP-10 (véase **Capítulo III**) se analizaron mediante difracción de rayos-X de monocristal con el objetivo de determinar su estructura cristalina. En el caso de los compuestos Zr-MOP-1' y Zr-MOP-1-NH₂, los cristales se midieron a

DETALLES EXPERIMENTALES

130 K, usando un difractómetro BRUKER D8 VENTURE PHOTON III-14 con radiación de grafito monocromatizado Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. En el caso del compuesto Zr-MOP-10, los datos de difracción se obtuvieron usando el mismo difractómetro, pero usando un generador de Rayos-X de CuK α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$), realizándose las medidas a la temperatura de 100 K. En todos los casos, se aplicaron correcciones de absorción multianálisis utilizando la rutina SADABS.[1] Asimismo, todas las estructuras se resolvieron empleando métodos directos con SHELXT-2014[2] y se refinaron con SHELXL-2018[2] utilizando el programa OLEX 2-1.3.[3] Todos los átomos distintos del hidrógeno se refinaron mediante técnicas de ajuste de mínimos cuadrados de matriz completa. Debido a la existencia de desorden posicional, en el caso del Zr-MOP-1' y el Zr-MOP-1-NH₂ algunos de los átomos de las cadenas *n*-butilo se modelaron separándolos en dos posiciones. Lo mismo se realizó para uno de los anillos de ciclopentadienilo en la estructura del compuesto Zr-MOP-1'. En el caso del compuesto Zr-MOP-10 no fue posible modelar por completo la cadena *n*-butilo debido a la existencia de desorden posicional severo. En este sentido, se emplearon restricciones DFIX y SADI para describir las cadenas *n*-butilo con el fin de obtener parámetros geométricos razonables, debido al desorden observado y a la baja calidad de los datos. Asimismo, a algunos de los átomos de carbono de las cadenas de *n*-butilo y algunos de los anillos de ciclopentadienilo no se le asignaron parámetros de desplazamiento anisotrópico. En el caso del Zr-MOP-1-NH₂ y el Zr-MOP-10, las moléculas de disolvente se encontraban altamente desordenadas y ninguno de los intentos de describir la densidad electrónica difusa tuvo éxito. Las contribuciones a la difracción de todas estas moléculas altamente desordenadas, así como de las cadenas de *n*-butilo no modeladas se eliminaron empleando la rutina SQUEEZE de PLATON;[4] las estructuras cristalinas se volvieron a refinar entonces empleando los datos hkl generados. Cuando fue posible, los átomos de hidrógeno se asociaron a sus átomos parentales en posiciones geoméricamente idealizadas.

Los parámetros de ajuste tras la resolución estructural fueron $R_1 = 0.1062$, $wR_2 = 0.2193$, $GOOF = 1.188$, $R_1 = 0.0741$, $wR_2 = 0.2058$, $GOOF = 1.075$, $R_1 = 0.0965$,

$wR_2 = 0.2814$, $GOOF = 1.147$, para el Zr-MOP-1', Zr-MOP-1-NH₂ y Zr-MOP-10, respectivamente.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD). Los difractogramas de rayos X en polvo se registraron en un difractómetro BRUKER D2-PHASER empleando una radiación CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) y un detector LYNXEYE. Los datos se registraron a un intervalo de valores de 2θ de 5 a 35° cada 0.02° con duraciones de 0.5 s o 1 s por scan. Dicho aparato se encuentra localizado en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

Difracción de rayos X en polvo a temperatura variable in situ (VT-PXRD). El análisis térmico por difracción de rayos X a temperatura variable in situ se realizó en un difractómetro BRUKER AXS D8 ADVANCE (CuK α $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Para ello, 20 mg de los materiales sintetizados se calentaron en atmósfera de aire desde 25 °C hasta su descomposición ($T_{dec} = 170\text{-}200 \text{ °C}$) con un intervalo de temperatura de 10 °C utilizando un calentador para muestras hecho a medida, que se encuentra disponible en la Universidad de la Insubria (Como, Italia).

Dispersión de luz dinámica (DLS). Las medidas de dispersión de luz dinámica de los liposomas sintetizados en el Capítulo III se llevaron a cabo en un instrumento ANTON PAAR LITESIZER 500. Para llevar a cabo dichas medidas, las muestras se diluyeron 100 veces en sacarosa 0.2 M.

Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). Los espectros de absorción infrarroja de los materiales sintetizados se obtuvieron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier BRUKER TENSOR 27, con un accesorio de Reflectancia Total Atenuada GladiATR, operando en el intervalo de números de onda de 4000 a 400 cm⁻¹. Dicho aparato se encuentra localizado en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis). Los espectros UV-Vis se obtuvieron empleando un espectrofotómetro SHIMADZU UV-1800. Dicho aparato se encuentra localizado en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

DETALLES EXPERIMENTALES

Los ensayos de actividad enzimática mediante el método del acetato de indoxilo se llevaron a cabo utilizando un lector de placas TECAN INFINITE 200 PRO NANOQUANT. Dicho aparato se encuentra disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. Los ensayos de Bradford y las medidas de actividad enzimática mediante el método del p-nitrofenil acetato se llevaron a cabo en un espectrofotómetro THERMO SCIENTIFIC NANODROP, disponible en el Institute of Physical and Theoretical Chemistry de la Graz University of Technology (Graz, Austria).

Isotermas de adsorción de nitrógeno y dióxido de carbono. Las isotermas de adsorción de N_2 a 77 K y de adsorción de CO_2 a 195 K de los materiales sintetizados se obtuvieron utilizando un analizador MICROMERITICS 3FLEX capaz de realizar medidas de precisión de microporo. Dicho aparato se encuentra disponible en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada. El área superficial específica de los materiales se determinó utilizando el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) mientras que el tamaño y la distribución de poro se calcularon empleando la Teoría Funcional de la Densidad (DFT). Antes de realizar las medidas de adsorción de nitrógeno, los materiales se sometieron a calor y vacío de forma simultánea (activación) empleando para ello un equipo MICROMERITICS SMART VACPREP, que se encuentra disponible en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

Microscopía Electrónica de Barrido (SEM). Las imágenes SEM de los materiales sintetizados se obtuvieron usando un microscopio electrónico de barrido de presión variable de alta resolución ZEISS SUPRA40VP, que se encuentra disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. Antes de realizar las medidas por SEM, las muestras se metalizaron con carbono en el Laboratorio de Preparación de Muestras Biológicas del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM). Las imágenes TEM de los materiales sintetizados se obtuvieron gracias a un microscopio electrónico de transmisión CARL ZEISS SMT LIBRA 120 PLUS, que se encuentra disponible en el

Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. En el caso de las muestras de liposomas preparadas en el Capítulo III, antes de realizar las medidas por TEM, se llevó a cabo una tinción con acetato de uranilo por parte del Laboratorio de Preparación de Muestras Biológicas del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Resonancia magnética nuclear de protón (^1H NMR) y de fósforo (^{31}P NMR).

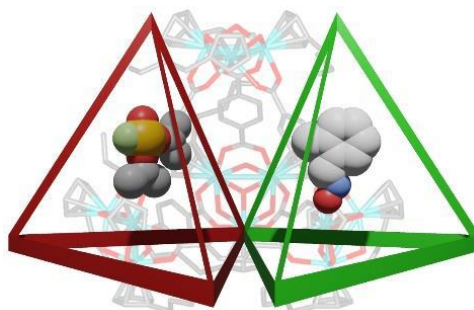
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P se obtuvieron usando un espectrómetro de NMR de 400 MHz (2 canales) BRUKER NANOBAV AVANCE III HD. Los espectros correspondientes a los experimentos de liberación de oxima se obtuvieron con un espectrómetro de NMR de 500 MHz (2 canales) de alta definición BRUKER AVANCE NEO. Ambos aparatos están disponibles en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

ANEXO II:

LISTA DE PUBLICACIONES

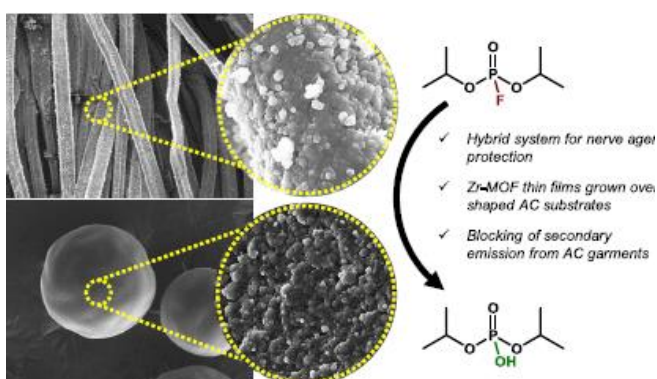
1. Zirconium Metal-Organic Polyhedra with Dual Behavior for Organophosphate Poisoning Treatment.

Delgado, Pedro,[#] Martin-Romera, J. D.,[#] Perona, C., Vismara, R., Galli, S., Maldonado, C. R., Carmona, F. J., Padial, N. M., & Navarro, J. A. R. *ACS Applied Materials and Interfaces*, **2022**, 14, 26501–26506. [#] = igual contribución.



2. Layer-by-layer Integration of Zirconium Metal-Organic Frameworks onto Activated Carbon Spheres and Fabrics with Model Nerve Agents Detoxification Properties.

Delgado, Pedro,[#] Gil-San-Millan, R.,[#] Lopez-Maya, Martin-Romera, J. D., E., Barea, E., & Navarro, J. A. R. *ACS Applied Materials and Interfaces*, **2021**, 13, 50491–50496. [#] = igual contribución.



3. Zirconium-metal-organic framework@activated carbon composites for prevention of secondary emission of nerve agents

Perona, C., Borrego-Marin, E., Delgado, Pedro., Vismara, R., Maldonado, C. R., Barea, E., Bandosz, T. J., & Navarro, J. A. R. *Journal of Materials Chemistry. A*, **2024**,12, 1772-1778.

