



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y

APLICACIONES DE BIOMOFs

(Química Inorgánica)

TRABAJO FIN DE GRADO EN QUÍMICA

Carmen Castaño Rodríguez

Oviedo, Junio, 2024

Índice

1. ACRÓNIMOS	3
2. RESUMEN.....	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1. Redes Metal Orgánicas (MOFs).	5
3.2. BioMOFs: definición general y características principales.	6
3.3. Métodos de síntesis generales de BioMOFs.	7
3.4. Aplicaciones de los BioMOFs.	11
4. OBJETIVOS.....	15
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	16
5.1. Condiciones generales y reactivos empleados.	16
5.2. Técnicas de caracterización empleadas.	16
5.3 Preparación y caracterización de los compuestos.	17
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
7. CONCLUSIONES	25
8. BIBLIOGRAFÍA	26
9. ANEXOS	28

1. ACRÓNIMOS

h	Horas
min	Minutos
s	Segundos
T _{amb}	Temperatura ambiente
Ác.	Ácido
Glu	Glutamato (C ₅ H ₇ NO ₄ ²⁻)
n	Grado de polimerización
°C	Grados centígrados
cm	Centímetro
nm	Nanómetro
λ	Longitud de onda
MOF	Metal-Organic Framework (red metal-orgánica)
H ₃ BTC	Ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico
ATG	Análisis termogravimétrico
DRX	Rayos X de polvo cristalino
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier
Vis-UV	Espectroscopía visible-ultravioleta
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
SDTA	Análisis térmico diferencial individual (Single Differential Thermal Analysis)
TG	Termogavimetría
DTG	Termogavimetría derivada

2. RESUMEN

Las redes metal-orgánicas (MOF) representan uno de los avances más prometedores de las últimas dos décadas. Estos compuestos, formados por iones metálicos unidos por ligandos orgánicos, exhiben algunas de las mayores porosidades conocidas, lo cual resulta ideal para aplicaciones de captura, almacenamiento y/o distribución de compuestos y moléculas. Estos materiales presentan numerosas oportunidades para su aplicación en biología y medicina. Es importante destacar que los requisitos para las aplicaciones biológicas, especialmente en el ámbito de la medicina *in vivo*, son aún más rigurosos que en otros sectores comerciales. No obstante, la variabilidad química que ofrecen los MOF, y la posibilidad de emplear ligandos biológicos, están permitiendo alcanzar niveles aceptables de toxicología. Aunque aún queda mucho por investigar, los primeros indicios sugieren que la amplia variedad de propiedades disponibles en los BioMOFs brinda grandes posibilidades para el desarrollo de nuevas aplicaciones terapéuticas y diagnósticas.

En el presente Trabajo Fin de Grado se estudia la síntesis solvotermal de tres BioMOFs con ácido glutámico como ligando biológico, $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot(\text{H}_2\text{O})]_n$, $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$, y $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$. Además, se comprueban las diferencias estructurales en la síntesis sonoquímica del MOF $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ en función del tiempo de sonicación. Los materiales sintetizados se caracterizaron mediante análisis termogravimétrico (ATG), difracción de rayos X de polvo cristalino (DRX), espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopía visible-ultravioleta (Vis-UV) y microscopía electrónica de transmisión (TEM).

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Redes Metal Orgánicas (MOFs).

Las redes metal orgánicas (MOF: Metal Organic Frameworks) son compuestos híbridos cristalinos con ligandos orgánicos. Están constituidas por iones metálicos o clústeres situados en los nodos, y moléculas orgánicas como ligandos, formando multitud de estructuras diferentes.¹ Los metales utilizados suelen ser de la serie de transición, mientras que los ligandos son compuestos con varios grupos funcionales (generalmente moléculas policarboxílicas), pudiendo por ello formar MOF mono-, bi-, o tridimensionales en función de su disposición espacial.

Las propiedades de estas redes varían en función de los componentes utilizados, e incluso del tipo de síntesis llevado a cabo, de forma que se pueden ajustar sus propiedades a una aplicación concreta. No obstante, los MOF sí que comparten algunas características generales entre ellos que son las que los hacen tan interesantes. La principal, es su destacable porosidad, y derivada de esta, una gran área superficial, siendo los materiales con mayor área reactiva desarrollados hasta el momento.

Inspirados en las zeolitas, el primer MOF sintetizado fue el denominado como HKUST-1 en 1999. Las letras en la nomenclatura de un MOF suelen referirse al lugar de descubrimiento (HKUST: Hong Kong University of Science and Technology), o a un tipo concreto de MOF (ZIF: Zeolite Imidazolate Framework), mientras que el número que la sigue indica el orden de descubrimiento, siendo el MOF-1 el primero en ser sintetizado, el MOF-2 el segundo y así sucesivamente.¹

Hay muchas formas de clasificar a los MOF, algunos ejemplos son: 1) por sus características (IRMOF: isoreticulares, NMOF: nanométricos, MOP: metal organic poliedra), 2) por su composición (BioMOF, ZIF: zeolite imidazolate framework), 3) por su lugar de fabricación/descubrimiento (MIL: Materials Institute Lavoisier, UiO: University of Oslo, HKUST: Hong Kong University of Science and Technology).

Finalmente, las aplicaciones de los MOF son muy diversas, desde captura de gases como CO₂ o H₂, hasta aplicaciones biomédicas (BioMOF), pasando por catálisis, marcadores y separación de muestras, entre otros.¹

3.2. BioMOFs: definición general y características principales.

Dentro de los MOFs hay un grupo de particular relevancia en este trabajo y en el campo de la biomedicina que son los BioMOF. Este tipo de redes metal-orgánicas son biocompatibles y ampliamente usadas en farmacología. A pesar de ello, aún no se ha establecido una definición única para el término BioMOFs. Algunos investigadores aplican este término para referirse a MOFs cuyos ligandos son de origen biológico, mientras que otros autores los definen como aquellos MOFs que presentan aplicaciones biomédicas, generalmente introduciendo los fármacos en los poros.²

En cualquier caso, la normativa que deben seguir los compuestos para su uso biomédico es mucho más exigente que para otras aplicaciones.² Así pues, se investigan BioMOFs cuyos componentes no sean tóxicos, siendo las propuestas más interesantes aquellas que usan metales biocompatibles, y que incluyen el fármaco a administrar como ligando, evitándose así la presencia de residuos indeseados en el organismo tras la degradación del MOF. Los metales más adecuados para aplicaciones biomédicas son Ca, Mg, Zn, Zr, Fe, Ti, mientras que los ligandos más utilizados para este propósito son ligandos exógenos como el ácido tereftálico o el imidazolato, entre otras opciones (Figura 1).³

En la administración de fármacos es de gran relevancia el concepto de diana terapéutica, la cual se refiere a la estructura celular o molécula con la cual debe de interactuar el fármaco para producir un efecto sanador. En multitud de ocasiones el fármaco se recubre o se protege con una 'cápsula' cuya superficie posee receptores específicos. Uno de los principales problemas de la administración fármaco-diana hoy en día es que los transportadores no resultan suficientemente estables en condiciones fisiológicas como para llegar al tejido afectado, en este aspecto los BioMOFs resultan muy prometedores, ya que pueden llegar a sobrevivir semanas dentro de los seres vivos.⁴ Otro aspecto importante en las aplicaciones biomédicas es controlar el tamaño y la forma de las partículas, porque el tamaño de las partículas dicta sus interacciones con las células, órganos y biomoléculas.

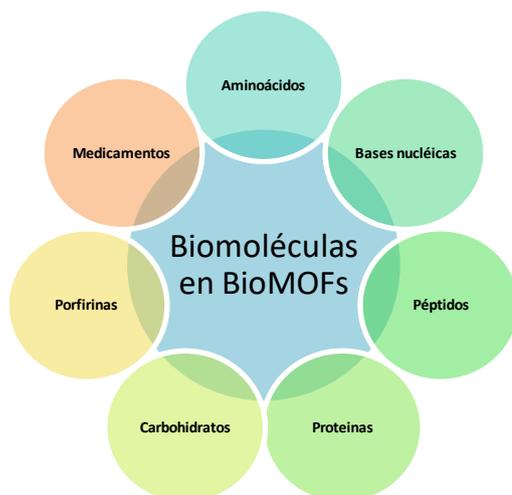


Figura 1: Tipos de moléculas utilizadas como ligandos en BioMOFs.

Para el uso de BioMOFs en aplicaciones biomédicas, el uso de biomoléculas en la construcción de estas redes tiene varias ventajas:

- Las biomoléculas simples (es decir, aminoácidos, bases nucleicas y carbohidratos) son accesibles en grandes cantidades y a precios, en general, asequibles; por lo tanto, se pueden preparar grandes cantidades de BioMOF.
- La incorporación de biomoléculas ayuda a la formación de MOFs biocompatibles.
- La diversidad estructural de las biomoléculas puede afectar a las características de los BioMOFs resultantes, dando lugar a BioMOFs rígidos o flexibles.
- Teniendo en cuenta los diversos sitios de unión que ofrecen las biomoléculas, ofrecen varios modos de coordinación que pueden mejorar la diversidad estructural de los BioMOF.
- La característica intrínseca de autoensamblaje de algunas biomoléculas puede aprovecharse para ajustar la estructura y función de los BioMOF.
- La quiralidad de biomoléculas puede facilitar la construcción de BioMOF quirales que pueden presentar aplicaciones relevantes en campos como la catálisis, separación y/o reconocimiento.

3.3. Métodos de síntesis generales de BioMOFs.

Hasta la fecha se han empleado diferentes métodos de síntesis en la preparación de BioMOFs. Sin embargo, estos métodos no difieren de modo sustancial de los métodos convencionales de síntesis de MOFs, más allá de las diferencias impuestas por el tipo

de ligando/metalo o aplicaci3n que se desea implementar en el nuevo material, la cual requiere en algunos casos una etapa adicional de modificaci3n post-sint3tica.

En la mayorfa de los casos, la sntesis de los MOF se realiza en fase lquida mezclando disoluciones del ligando y la sal met3lica correspondiente. La elecci3n del disolvente se basa en su reactividad, solubilidad y potencial redox. En algunos casos, se han utilizado m3todos sint3ticos en estado s3lido (sntesis mecanoqu3mica), aunque han surgido dificultades en el crecimiento de cristales individuales. La evaporaci3n lenta del disolvente de reacci3n se ha utilizado muy a menudo para hacer crecer cristales de MOF. Frecuentemente, los MOF se sintetizan en condiciones solvo(hidro)termales a alta temperatura y presi3n. Este es el m3todo 'cl3sico' para preparar MOFs por lo que es frecuentemente denominado sntesis convencional. Este m3todo requiere, en general, mucho tiempo (horas o incluso dfa), por lo que en los 3ltimos aros se han desarrollado otras vfa sint3ticas m3s r3pidas, y que requieren de condiciones menos dr3sticas de reacci3n, como las mecanoqu3micas, electroqu3micas, sonoqu3micas, o asistidas por microondas (Figura 2).

En la siguiente secci3n se presentar3 informaci3n sobre las dos vfa sint3ticas empleadas en el presente Trabajo Fin de Grado: solvo(hidro)termal y sonoqu3mica, y en la modificaci3n post-sint3tica, ya que en muchas ocasiones es el paso fundamental para transformar un MOF en BioMOF.

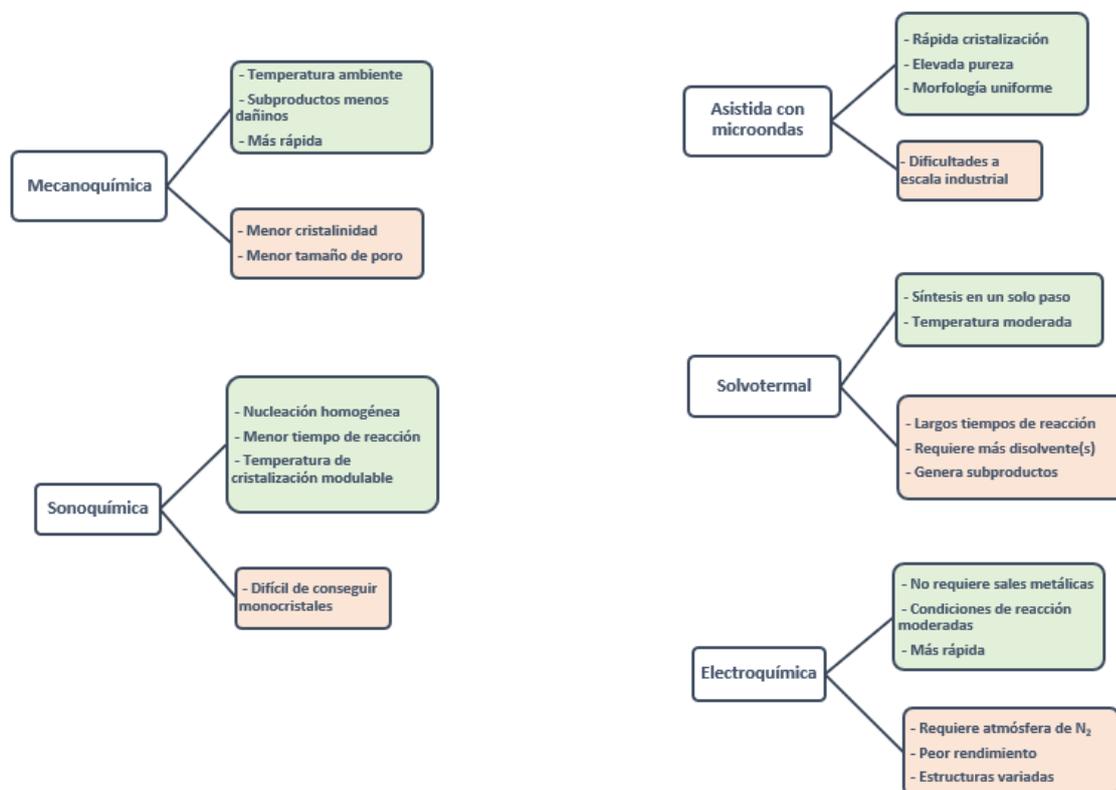


Figura 2: Ventajas y desventajas de las principales rutas sint3ticas de MOFs.

3.3.1. Síntesis solvo(hidro)termal.

La gran mayoría de MOFs registrados hoy en día se generan empleando la síntesis solvo(hidro)termal, o combinando esta vía sintética con otros procedimientos. Las síntesis solvo(hidro)termales suelen llevarse a cabo en autoclaves a altas presiones y con temperaturas por encima del punto de ebullición del disolvente. Las reacciones suelen llevarse a cabo en disolventes polares con altos puntos de ebullición.⁵

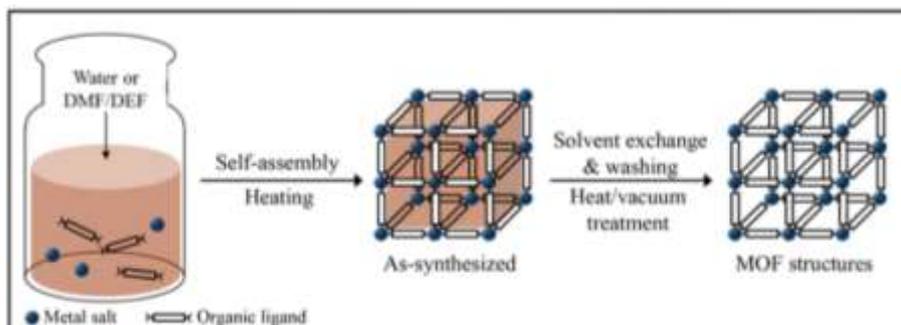


Figura 3: Síntesis solvotermal de MOF. Imagen tomada de la referencia 6.

Un ejemplo de síntesis de un BioMOF mediante esta metodología fue descrito por Kim y colaboradores, que sintetizaron NH₂-MIL-88(Fe) por vía solvotermal, y evaluaron su eficacia como transportador de fármacos oculares por vía tópica (Figura 4). En este caso se empleó DMF como disolvente y se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C durante 24 horas en una autoclave de Teflón.⁷

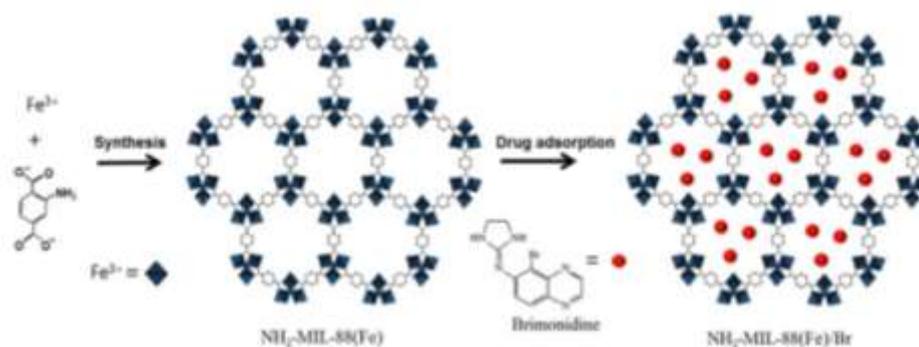


Figura 4: Esquema de la síntesis del NH₂-MIL-88(Fe), y la encapsulación de brimonidina en el MOF. Imagen tomada de la referencia 7.

3.3.2. Síntesis sonoquímica.

Esta vía sintética, utilizada por primera vez en el año 2008, consiste en aplicar ultrasonidos a la disolución de reacción sin un sistema de refrigeración externo, produciéndose cavitación en la mezcla (Figura 5). El fenómeno de la cavitación consiste en la generación, crecimiento y colapso de burbujas en la disolución después de haber sido sometida a ultrasonidos. Esta síntesis produce cristales muy pequeños a

altas temperaturas y presiones. Además de la disminución de tamaño del producto formado, la síntesis sonoquímica ofrece velocidades de cristalización significativamente más rápidas que la síntesis convencional. Otra gran ventaja de esta síntesis, al igual que todas las síntesis no convencionales, es que es más respetuosa con el medio ambiente.

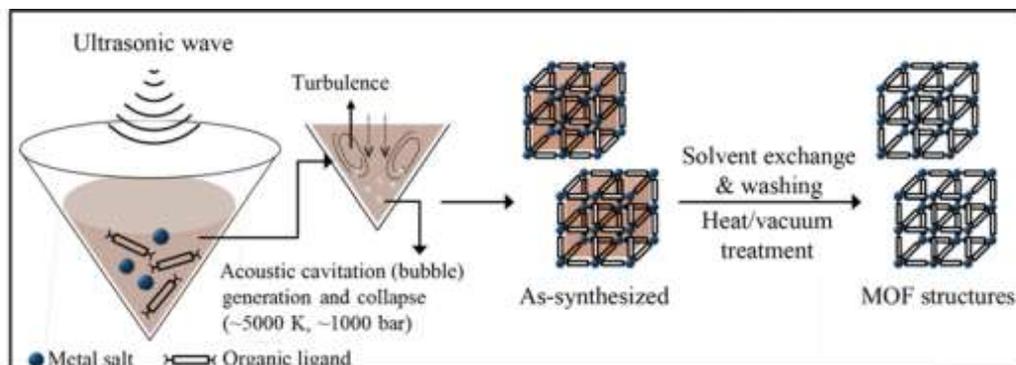


Figura 5: Síntesis sonoquímica de MOF. Imagen tomada de la referencia 6.

Thi y colaboradores sintetizaron mediante el método sonoquímico el MIL-53(Fe) funcionalizado con polietilenglicol (PEG). Los materiales obtenidos MIL-53(Fe)-PEG con 20 minutos de sonicación, y un volumen de PEG de 60 ml, eran pequeños, estaban bien distribuidos y eran homogéneos con morfología de estructura bipiramidal hexagonal, de aproximadamente 205 nm de longitud y 154 nm de diámetro. La modificación de funcionalización del PEG en la superficie de MIL-53 también reduce el tamaño de los cristales MIL-53, por lo tanto, aumenta la superficie de los materiales de 35 a 40,85 m²/g.⁸

3.3.3. Modificación post-sintética.

En muchos casos, los MOFs sintetizados no cumplen con las características necesarias para llevar a cabo las funciones deseadas, razón por la cual se utilizan distintos métodos de modificación post-sintética para encapsular el fármaco o molécula a transportar, hacer el MOF más biocompatible (más estable en el organismo), o dotarlo de propiedades luminiscentes u ópticas para sus aplicaciones en bioimagen.

Los dos tipos de modificación post-sintética más utilizados en la preparación de BioMOFs son la modificación post-sintética covalente y la encapsulación (Figura 6). La primera se emplea para modificar o añadir un componente a la red (normalmente modificar el ligando o enlazarlo con una nueva molécula). La segunda consiste en interacciones no covalentes y puede utilizarse tanto para cargar un fármaco en los

poros del MOF como para encapsular el MOF por completo y minimizar sus interacciones con el medio, de forma que pueda ser más estable o tener un tiempo de vida más largo en el organismo.

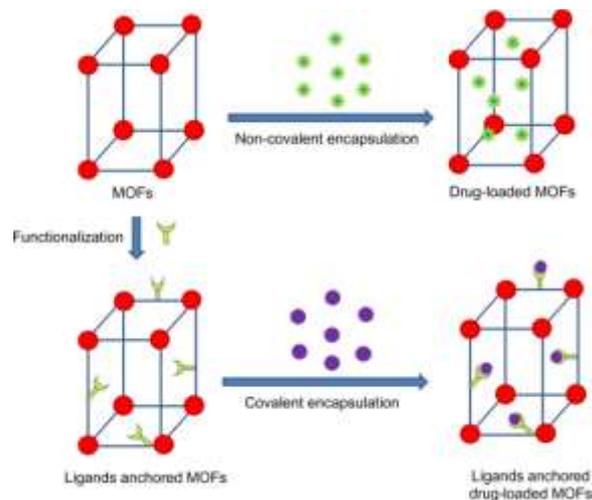


Figura 6: Tipos de modificación post-sintética.

En el caso de Lestari y colaboradores, la modificación post-sintética consistió en cargar el MOF $Zn_3(BTC)_2$ con ibuprofeno sódico, disolviendo ambos compuestos en hexano con agitación durante 72 horas a temperatura ambiente.⁹ Es habitual probar nuevos procesos de carga de medicamentos con compuestos baratos como el ibuprofeno sódico y posteriormente analizar el funcionamiento con medicamentos más específicos.

Como vimos anteriormente, otro ejemplo de encapsulación no covalente es el publicado por Kim y colaboradores que encapsularon brimonidina en los poros del NH_2 -MIL-88(Fe) (Figura 4) disolviendo los compuestos en agua destilada y agitándolos a 100 rpm durante 24 horas. Con este procedimiento se consiguió una concentración de medicamento cargado en el rango de 10 a 500 $\mu\text{g/mL}$, medida con la técnica de HPLC.⁷

3.4. Aplicaciones de los BioMOFs.

3.4.1. Transporte de fármacos.

Los fármacos tradicionales presentan problemas con la distribución específica, efectos secundarios tóxicos, la cinética y la rápida desintegración. Los sistemas basados en nanopartículas presentan grandes mejoras, proporcionando una entrega más específica y una gran área superficial. El objetivo de crear transportadores de fármacos es conseguir una gran capacidad de carga con mínimos efectos secundarios.

Un conjugado MOF-fármaco combinaría las propiedades de la biomolécula y el MOF transportador, pudiendo promover la eficacia del medicamento. El MOF crearía un microambiente estabilizado para el fármaco al tiempo que mejoraría su estabilidad frente a condiciones adversas, permitiendo la liberación del fármaco ante estímulos internos o externos. A continuación, se comentan brevemente algunos ejemplos recientes del uso de este tipo de sistemas.

Alves y colaboradores cargaron el MOF mesoporoso N₃-bioMOF-100 con curcumina (un fármaco anticancerígeno), y posteriormente funcionalizaron su superficie con ácido fólico (Figura 7), ya que los receptores de este compuesto están en exceso en las células tumorales. De esta manera, el BioMOF accedería de manera más específica a las células dañinas. Los materiales demostraron fomentar la biocompatibilidad y mejorar la liberación de fármacos en condiciones ácidas en comparación con el pH fisiológico, mostrando una liberación del fármaco sensible al pH. Este trabajo destaca el potencial de los BioMOF como sistema de administración de fármacos y el uso de modificaciones postsintéticas para eliminar selectivamente células del cáncer de mama.⁹

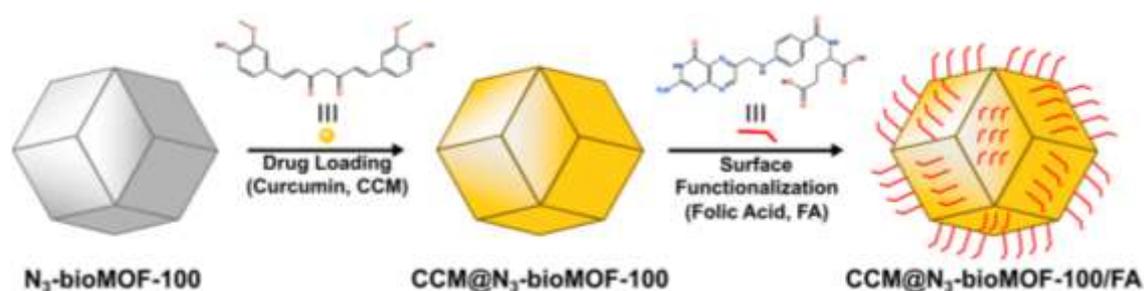


Figura 7: Ruta sintética y modificación post-sintética empleadas por Alves y colaboradores.

Imagen tomada de la referencia 9.

Kim y colaboradores sintetizaron con éxito el NH₂-MIL-88(Fe) mediante el uso de un método solvotermal, utilizándolo por primera vez como portador para la administración tópica de la brimonidina, un fármaco ocular, al ojo. NH₂-MIL-88(Fe) posee propiedades mucoadhesivas y exhibió la liberación controlada del fármaco encapsulado. Las evaluaciones *in vivo* mostraron que el compuesto permaneció en la superficie preocular durante un período de tiempo prolongado, lo que lleva a una duración prolongada del efecto del fármaco en el control de la presión intraocular, y la promoción de la biodisponibilidad ocular de la brimonidina. Por lo tanto, NH₂-MIL-88(Fe) supone un transportador prometedor para la administración tópica de fármacos al ojo para la mejora de la absorción de medicamentos oftálmicos.⁵

Otro ejemplo es el MOF obtenido por Thi y colaboradores, MIL-53, que demostró tener una alta capacidad de absorción del fármaco anticancerígeno 5-Fluorouracil y, lo que es más importante, una liberación significativamente lenta del medicamento en condiciones *in vitro*, donde solo el 31% del medicamento fue liberado después de 3 horas. La liberación completa del 5-FU fue observada después de 6 días en disolución. Esta alta carga y liberación lenta de medicamentos contra el cáncer a partir de materiales MIL-53(Fe)-PEG permitirá que este material sea un transportador prometedor para una entrega eficaz de medicamentos para el tratamiento del cáncer.⁸

3.4.2. Otras aplicaciones.

Las enzimas son biocatalizadores eficaces que se utilizan en diversos campos debido a su facilidad de producción, especificidad y selectividad de sustrato. Sin embargo, las enzimas naturales muestran, en general, una baja tolerancia a ambientes extremos, lo que limita sus aplicaciones prácticas. Por tanto, existe una gran necesidad de desarrollar alternativas a las enzimas. La catálisis biomimética se ha convertido en una candidata prometedora para una catálisis altamente eficiente, esto se refiere a la catálisis química que imita ciertas características clave de las enzimas. Estas características incluyen altas afinidades de unión enzima-sustrato, y altos cambios catalíticos en comparación con las reacciones no catalizadas. Debido a su estructura a nanoescala, algunos nanoMOF específicos poseen una catálisis altamente eficiente y propiedades de toxicidad relativamente bajas. En comparación con las enzimas naturales, estos nanoMOF imitadores enzimáticos son, en general, más fáciles y económicos de sintetizar y tienen una mejor estabilidad química. Generalmente, los catalizadores biomiméticos BioMOF se generan por una de las siguientes vías: BioMOF con moléculas biomiméticas, nodos metálicos como sitios catalíticos biomiméticos o incorporación de sitios activos biomiméticos en conectores orgánicos. Especialmente, los BioMOF con centros metálicos abiertos se han utilizado como catalizadores. Por ejemplo, Li y colaboradores demostraron que HKUST-1 con centros metálicos binucleares Cu(II) exhibía una actividad catalítica similar a la tripsina. También encontraron que los sitios Cu(II) no solo aumentaban la interacción interfacial entre HKUST-1 y los sustratos, sino que también actuaban como centros activos, acelerando así la velocidad de la reacción de hidrólisis.¹¹

La quiralidad es de vital importancia en medicina, ciencias biológicas y química de alimentos, pero la separación de isómeros quirales es muy difícil debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas. Los BioMOF quirales se han convertido en un

candidato prometedor para la separación enantioselectiva. En comparación con otros materiales quirales, los BioMOF quirales porosos con varios linkers quirales e iones metálicos, pueden interactuar mejor con las moléculas quirales, lo que conduce a una selectividad y separación de moléculas quirales más eficiente. Li y col. sintetizaron BioMOF zeolíticos microporosos a partir de cuatro aminoácidos enantiopuros y el ligando 5-metiltetrazol. Estos bioMOF zeolíticos exhibieron capacidad de reconocimiento enantioselectivo.¹²

La eliminación eficiente de contaminantes del agua se ha convertido en un problema medioambiental de primer orden. En los últimos años, los BioMOF también han demostrado ser los adsorbentes o fotocatalizadores ideales para el tratamiento de aguas residuales debido a su estructura única y múltiples funciones. Para la eliminación de contaminantes inorgánicos como los iones de metales pesados tóxicos, la adsorción selectiva mediante BioMOF parece ser la mejor forma debido a su no degradabilidad. Pardo y colaboradores prepararon un BioMOF tridimensional utilizando el bis[(S)-metionina]oxalildiamida enantiopuro (Figura 8). El BioMOF sintetizado presentó una excelente capacidad de captura de mercurio del agua. Además, este BioMOF era capaz de absorber CH_3Hg^+ altamente tóxico del agua.¹³

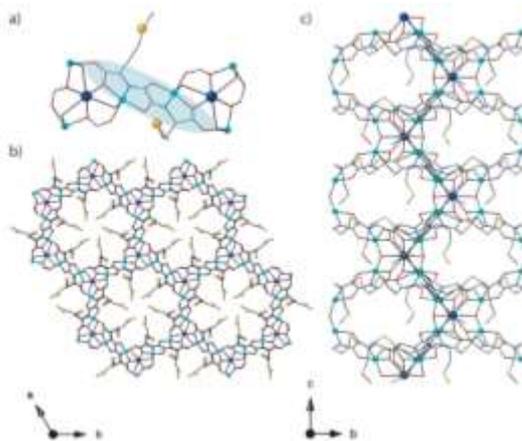


Figura 8: Representación de $\{\text{CaCu}_6[(\text{S,S})\text{-methox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ en los tres ejes de coordenadas. Los átomos de Cu, Ca y S están representados como esferas de color verde, morado y amarillo, respectivamente. Los ligandos se representan como líneas grises, rojas y azules para el C, O, y N, respectivamente. Imagen tomada de la referencia 13.

4. OBJETIVOS

Dada la relevancia de los BioMOFs y sus prometedoras características y aplicaciones, es uno de los campos más estudiados hoy en día en la investigación inorgánica y biomédica. Puesto que no se ha establecido una definición rigurosa de BioMOF, en este trabajo se van a preparar tres ejemplos de MOFs con ligandos biológicos, $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot(\text{H}_2\text{O})]_n$, $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ y $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$, y un ejemplo de MOF con aplicaciones biomédicas, $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$. Por ello, los objetivos de este Trabajo Fin de Grado son:

1. Estudiar la síntesis de BioMOFs con ligandos biológicos.

De acuerdo con el procedimiento experimental propuesto por Zanotelli y colaboradores, se sintetizarán los BioMOFs $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot(\text{H}_2\text{O})]_n$, $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$, y $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ haciendo reaccionar el carbonato del metal correspondiente con ácido glutámico, en medio acuoso (Figura 9):¹⁴

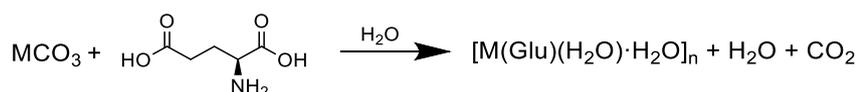


Figura 9: Reacción de síntesis de los MOF $[\text{M}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$, (M = Cu, Zn, Co)

El ácido glutámico es un aminoácido no esencial presente en muchos organismos vivos. Se trata de un ligando polidentado, ya que posee grupos carboxilo tanto en su cadena central como en la cadena lateral, lo cual lo convierte en un compuesto interesante para la síntesis de BioMOFs. El ácido glutámico tiene dos protones carboxílicos disociables y un grupo amino que puede asociarse con el protón del ácido carboxílico, formando complejos metálicos con diferentes estequiometrías metal:ligando. Los MOF que contienen ácido glutámico tienen varias aplicaciones, como adsorbentes, sensores y agentes antimicrobianos.¹⁵

2. Estudiar la síntesis de BioMOFs con aplicaciones biomédicas.

Se sintetizará $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ mediante un procedimiento sonoquímico aplicado previamente por Lestari y colaboradores (Figura 10).⁹

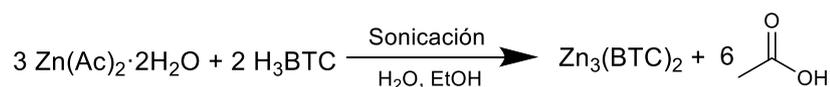


Figura 10: Reacción de síntesis del $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$.

El equipo de Lestari cargó el BioMOF con ibuprofeno sódico y estudió su posterior liberación *in vivo*.⁹

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Condiciones generales y reactivos empleados.

Los reactivos $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$; $2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2$; Ácido glutámico; $\text{ZnAc}_2 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ ($\text{Ac}=\text{CH}_3\text{COO}^-$); H_3BTC (ácido trimesico) se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las reacciones se realizaron en matraces de fondo redondo de 250mL abiertos al aire. Todos los productos obtenidos se lavaron con agua destilada y etanol, se dejaron cristalizar a temperatura ambiente y una vez secos se activaron en el horno a la temperatura indicada para cada compuesto.

5.2. Técnicas de caracterización empleadas.

5.2.1. Análisis termogravimétrico (ATG).

El ATG se realizó con una termobalanza TGA-SDTA 851e (Mettler). Los análisis se efectuaron en crisoles de Al_2O_3 de 150 μL . Las muestras $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O}) \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ se calentaron a velocidad de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ entre 30°C y 700°C , con un flujo de oxígeno de 20 mL/min. La estabilidad de los dos $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ se investigó mediante un análisis termogravimétrico bajo atmosfera de nitrógeno entre 30°C y 600°C a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

5.2.2. Difracción de rayos X de polvo (DRXP).

Los DRX de polvo de los MOF de ácido glutámico se llevaron a cabo empleando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro, con radiación de Cu a longitud de onda $K\alpha$ ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$), corriente de 10 mA, y voltaje de 30 kV en un rango de 2θ entre 5° y 60° con una variación de 0.05°s^{-1} . Los dos MOF de $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ se analizaron a una longitud de onda $K\alpha$ ($\lambda=1.54060 \text{ \AA}$), en un rango de $2\theta = 10^\circ - 60^\circ$.

5.2.4. Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

Los espectros de FT-IR se realizaron con un espectrómetro Spectrum Two FT-IR (error $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$). Las muestras sólidas se prepararon en pastillas de KBr. Los espectros se registraron en el intervalo desde 400 a 4000 cm^{-1} . Los valores indicados para las bandas de absorción se expresan en cm^{-1} y su intensidad viene indicada entre paréntesis por: md = muy débil, d = débil, m = media, f = fuerte, mf = muy fuerte, a = ancho.

5.2.5. Microscopía electrónica de transmisión (TEM).

La morfología del $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ se observó mediante microscopía de transmisión de electrones (TEM JEOL JEM 1001), con voltaje de 120kV y 200nm de aumento.

5.3 Preparación y caracterización de los compuestos.

Todos los experimentos se llevaron a cabo en tres etapas: (1) síntesis; (2) purificación y activación; y (3) caracterización del producto obtenido.

5.3.1. Síntesis de $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

Para la reacción de formación del BioMOF de cobre con ácido glutámico, se disolvieron 0.367g de ácido glutámico (2.5 mmol) en 32mL de agua destilada, bajo agitación magnética a unos 85-90°C aproximadamente. Tras la disolución total del ácido glutámico (alrededor de 15 minutos) se añadieron 0.553g de $\text{CuCO}_3\cdot\text{Cu}(\text{OH})_2$ en pequeñas porciones (2.5 mmol). Antes de añadir el carbonato de cobre se paró el calentamiento, pero se siguió con agitación magnética hasta el cese total de emisión de CO_2 por comodidad. Posteriormente, se filtró la disolución en un embudo con placa filtrante a vacío, conservándose las aguas madres de color azul oscuro, las cuales se trasvasaron a un vaso de precipitados y se taparon para dejar cristalizar 6 días. Pasado este tiempo, se lavó el sólido remanente con agua y etanol (3x10mL) y se dejó secar en el horno durante 2 horas a 100°C. Se obtuvo un rendimiento del 52%.

5.3.2. Síntesis de $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

Para la síntesis del $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ se preparó la disolución de ácido glutámico (1.473g de ác. glutámico en 125mL de H_2O destilada, 10 mmol) de igual manera que en el caso del MOF de cobre, sin embargo, en este caso al añadir el carbonato correspondiente (1.096 g, 2 mmol) se paró la agitación y se siguió calentando ligeramente la disolución, prestando mucha atención en repartir homogéneamente el sólido, ya que empieza a cristalizar el producto casi instantáneamente, precipitándose al fondo donde se observaron las burbujas de CO_2 . Tras el cese de emisión de CO_2 , se tapó y se dejó reposar durante 6 días para la formación de cristales. Pasado este tiempo, se lavó el sólido remanente con agua y etanol (3 x 10 mL) y se dejó secar en el horno durante 2 horas a 60°C. El rendimiento obtenido fue de 69%.

5.3.3. Síntesis de $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

Esta es la única síntesis de MOF con ácido glutámico que se realiza a temperatura ambiente. En esta ocasión, se hizo una suspensión de 1.003g de $\text{CoCO}_3\cdot x\text{H}_2\text{O}$ (6.5 mmol) en 15mL de H_2O , al ser una suspensión, no hay que esperar a que se disuelva como en los dos MOF anteriores antes de añadir 0.735g de ác. Glutámico (5 mmol). La mezcla se agitó suavemente durante unos 40 minutos hasta el cese de liberación de CO_2 (fin de la reacción). Posteriormente, se filtró por gravedad en un embudo con papel de filtro, se trasvasó a un vaso de precipitados de 100mL. Primeramente, se

tapó con Parafilm y se dejó reposar durante 5 días, pasado este tiempo no se habían formado cristales, por lo que se redujo el volumen de disolución al 40% calentando, tras 24h seguía sin aparecer cristales así que se redujo el volumen nuevamente al 50%, y se dejó cristalizando en baño de hielo durante otras 24h. Pasado este tiempo, se lavó el sólido remanente con agua y etanol (3x10mL) y se dejó secar en el horno durante 2 horas a 60°C, obteniendo 0.084g de sólido.

5.3.4. Síntesis de $Zn_3(BTC)_2$.

La síntesis del MOF $Zn_3(BTC)_2$ se llevó a cabo utilizando el método sonoquímico. El acetato de zinc dihidratado (0.7833g; 3.575mmol) se disolvió en 6.25mL de agua destilada; a su vez, se disolvió el H_3BTC (0.5g; 2.3793mmol) en 6.25mL de etanol. Ambas disoluciones se agitaron magnéticamente por separado durante 15 minutos antes de proceder a mezclarlas. Este procedimiento se hizo por duplicado, y a las disoluciones resultantes se les aplicó un baño de ultrasonidos durante 60 y 90 minutos, respectivamente. Los precipitados blancos resultantes se lavaron con EtOH (3x10mL) y se secaron a temperatura ambiente durante 24h. Pasado este tiempo se activaron a 150°C durante 2 horas, obteniendo un rendimiento del 98% en ambos.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. $[M(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ (M= Cu, Zn, Co).

Los compuestos sintetizados a partir de ácido glutámico se caracterizaron por espectroscopía infrarroja, ATG y rayos-X. De estos resultados se deduce que el $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ y el $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ se sintetizaron correctamente. Sin embargo, como era esperable debido a las dificultades en su cristalización, los análisis muestran que no se consiguió sintetizar el MOF de cobalto, y que los cristales obtenidos posiblemente sean de ácido glutámico.

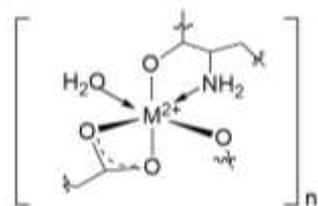


Figura 11: Estructura de $[M(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

Las bandas de IR más importantes son las que resultan de la vibración de tensión simétrica y asimétrica de los grupos $-\text{COO}^-$ y $-\text{NH}_2$, ya que su diferencia es característica de cada compuesto, según la bibliografía.¹⁴ En el aminoácido libre se distinguen claramente las bandas para $-\text{OH}$ que desaparece en los espectros de los MOF y las del carbonilo que se desplazan en los espectros de los MOF, ya que todos los oxígenos se encuentran unidos al metal correspondiente.

Mientras la diferencia entre las frecuencias de vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H en el BioMOF de zinc es 77 cm^{-1} , y en el de cobre es 92 cm^{-1} . Esta diferencia es mayor para las frecuencias de vibración de deformación del carboxilo. Siendo 166 cm^{-1} para el cobre y 151 cm^{-1} para zinc. La mayor diferencia entre las bandas comparadas con el aminoácido libre (97 cm^{-1} para el carboxilo) se puede atribuir a una mayor rigidez en la estructura del ligando debido a su coordinación con el ion metálico. La banda en torno a 1600 cm^{-1} que aparece desdoblada en los IR de los compuestos de Zn y Cu, podría deberse a la presencia de dos modos de coordinación que presenta el carboxilato en el MOF, quelato (κ^2) y puente (κ^1).

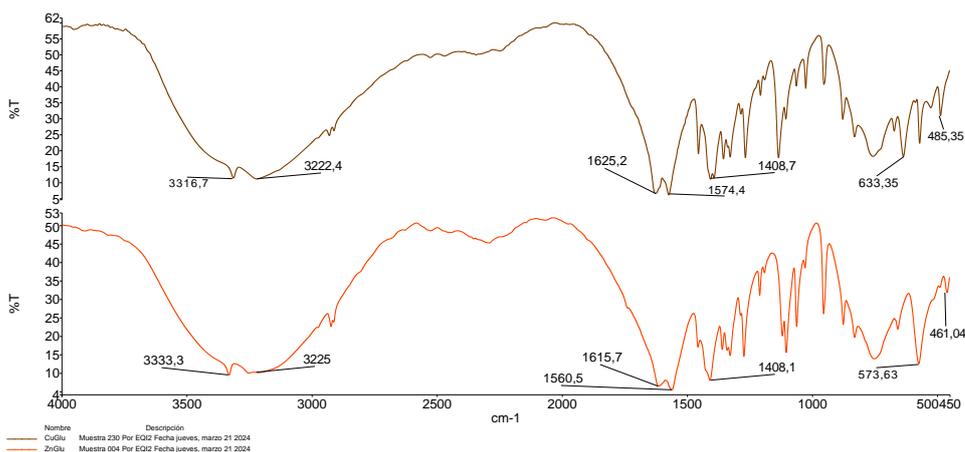


Figura 12: Espectros de IR de $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ (marrón) y $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ (naranja).

Por el contrario, en el IR del compuesto de Co (Figura 13) solo se aprecian las señales correspondientes al carboxilato (1514 cm^{-1} la antisimétrica y 1422 cm^{-1} la simétrica). También se observan las bandas del hidroxilo (3058 cm^{-1}) y del carbonilo (1643 cm^{-1}). Además, se puede observar que su IR es prácticamente idéntico al del ácido glutámico, corroborando la teoría de que en realidad el precipitado corresponde a ácido glutámico y no al MOF de Co que se pretendía conseguir.

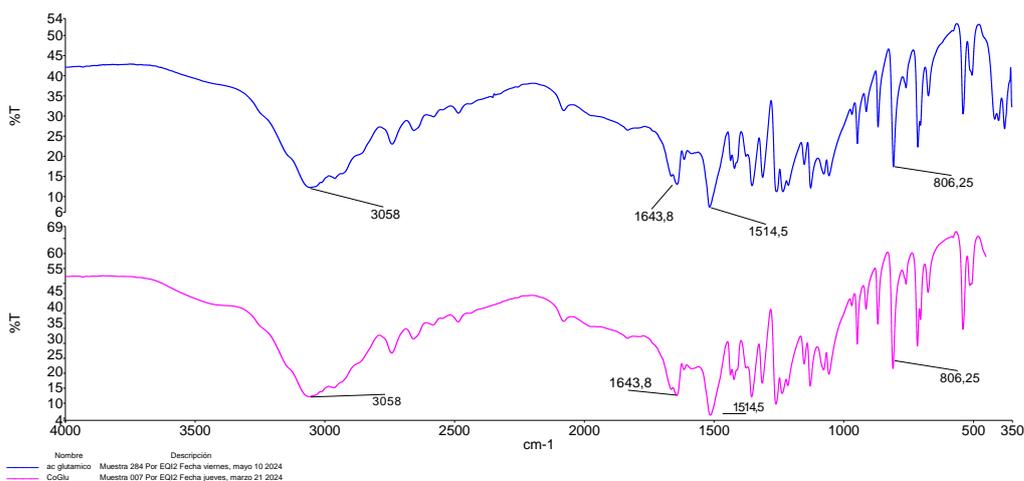


Figura 13: Espectros de IR de ácido glutámico (azul) y del compuesto obtenido de la síntesis de $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ (rosa).

Los materiales sólidos también fueron analizados mediante ATG. Así, el análisis termogravimétrico muestra que la primera pérdida de masa en el $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ y el $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ se produce entre 50 y 190°C . La curva SDTA muestra que este primer proceso es endotérmico, correspondiendo a la pérdida de las dos moléculas de agua en la estructura, una coordinada al metal y la otra encapsulada en centros activos (15% de la masa inicial para ambos compuestos). La curva DTG muestra que la pérdida de agua ocurre en una única etapa en el MOF de cobre y en dos etapas en el $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$. Estos resultados concuerdan con lo descrito en la bibliografía,

puesto que el compuesto de cobre pierde ambas moléculas de agua al mismo tiempo, mientras que el MOF de zinc pierde primero el agua de los huecos y en una segunda etapa pierde el agua de coordinación. La descomposición del anión glutamato comienza en torno a 220-250°C en ambos compuestos. La descomposición total de los compuestos de cobre y zinc deriva en los respectivos óxidos metálicos (MO), conservándose un 32% de la masa inicial a temperaturas superiores a 470°C.

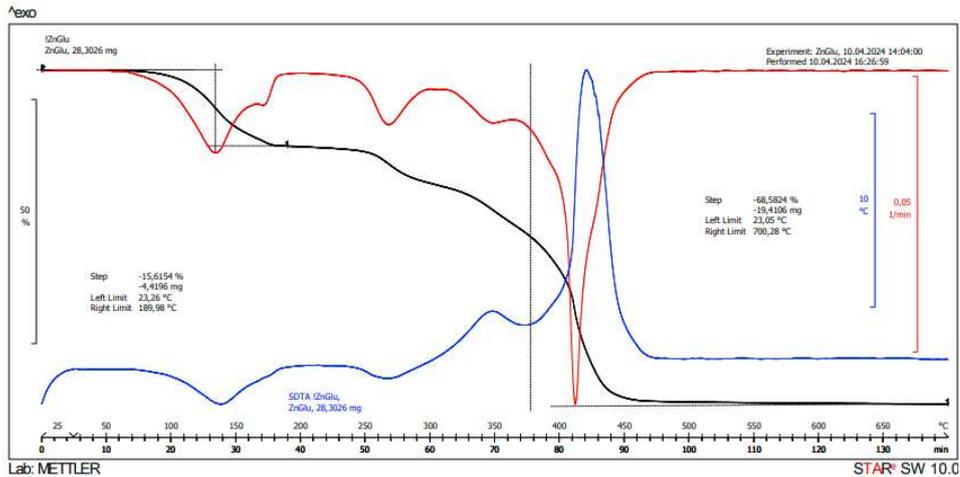


Figura 14: ATG de $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

En el compuesto cristalizado en la síntesis del MOF de cobalto, se pierde el 100% de la muestra en el ATG (Figura 15), lo cual concuerda de nuevo con la hipótesis de que es en realidad ácido glutámico, ya que, si hubiésemos obtenido el MOF, sería esperable que se descompusiera en el correspondiente óxido de cobalto, que tiene una temperatura de ebullición de 1900°C aproximadamente, y por lo tanto, se hubiera conservado cerca del 30% de la muestra aproximadamente. El termograma muestra una primera pérdida de agua (proceso endotérmico) a 200°C, seguida de dos etapas de descomposición del compuesto en las que se pierden compuestos orgánicos (proceso exotérmico) a 280°C y 500°C aproximadamente.

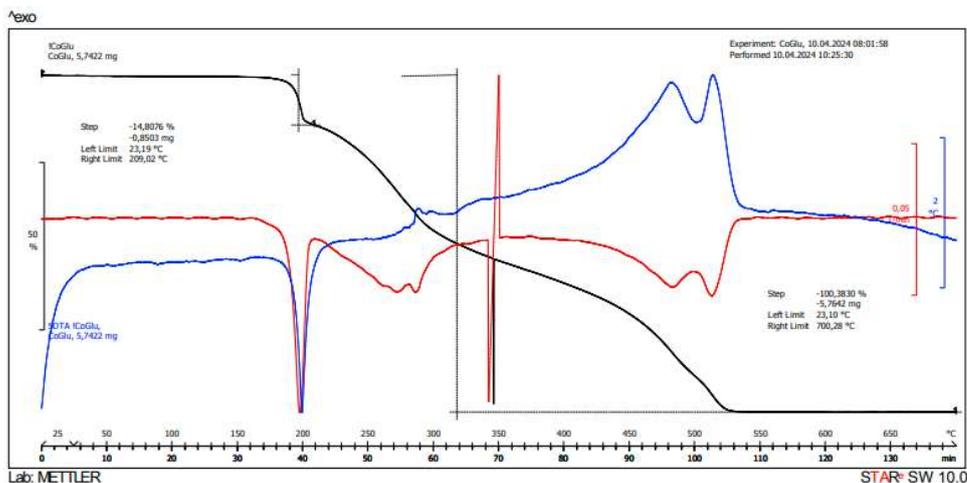


Figura 15: ATG compuesto obtenido en la síntesis del MOF de cobalto.

Los sólidos obtenidos también fueron caracterizados por difracción de rayos-x en polvo. Como se puede observar en la Figura 16, los difractogramas obtenidos para los compuestos de cobre y zinc resultan muy similares a los patrones de difracción calculados para los esperados MOF a partir de sus estructuras de difracción de rayos-X de monocristal tomados de la base de datos de Cambridge Structural Database. En particular, estos MOF presentan como señales predominantes: 1 pico a 11° , 4 picos entre $14-18^\circ$, y 3 picos entre $20-22^\circ$. Estas señales aparecen en los difractogramas de $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ y $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$, evidenciando que se ha obtenido el compuesto deseado. Sin embargo, como se ha discutido anteriormente, el material sólido obtenido en la reacción con el carbonato de cobalto presenta un difractograma totalmente distinto al calculado a partir de la estructura de rayos-x en monocristal del correspondiente MOF, por lo que de nuevo se puede deducir que el producto aislado no es el esperado.

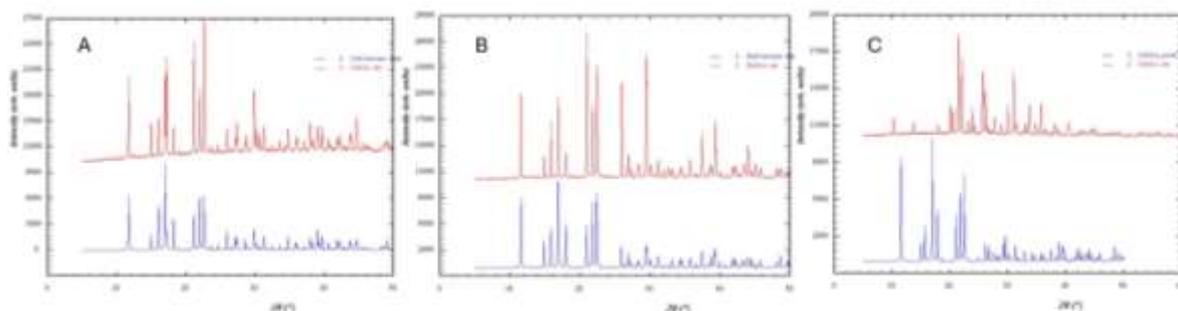


Figura 16: Difractograma de rayos X en polvo de (A) $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$, (B) $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ y (C) compuesto obtenido en la síntesis de $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

6.2. $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$

Los sólidos obtenidos bajo las dos condiciones de reacción fueron analizados mediante IR, ATG, PXRD y TEM, como se puede observar ambos materiales presentan prácticamente los mismos espectros de IR, ATG y PXRD lo que es coherente con la formación del mismo tipo de producto en ambos casos $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$, con tiempo de sonicación de 60 min y 90 min, siendo además muy similares a los publicados para el MOF $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ por Lestari y colaboradores.⁹ Por ello, a continuación, se discutirán brevemente los datos obtenidos para el producto obtenido tras 60min de sonicación y únicamente en el caso de la microscopía electrónica de transmisión, donde si se aprecian diferencias se analizarán los resultados por separado.

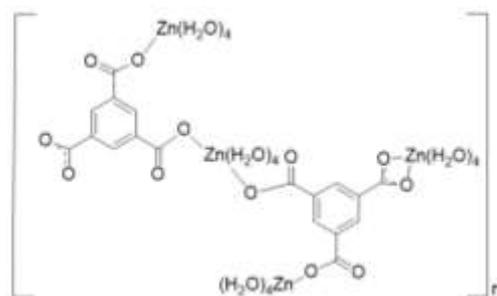


Figura 17: Estructura del $Zn_3(BTC)_2$.

El enlace formado entre el ácido trimesico y el ion metálico Zn(II) se observó en el cambio significativo de la banda del carbonilo, de 1715cm^{-1} a 1620cm^{-1} (Figura 18), respecto del IR del ligando libre (Figura 19). Un pico ancho presente en $3300\text{-}2500\text{cm}^{-1}$ atribuido a la vibración de tensión de las moléculas de H_2O coordinadas al metal, está también desplazado a 3390cm^{-1} , indicando las moléculas de agua coordinadas al $[Zn_3(BTC)_2]$. La banda a 1445cm^{-1} se asigna al enlace C=C del anillo aromático. La ausencia de bandas de absorción del $-\text{COOH}$ ($1739\text{-}1690\text{cm}^{-1}$) muestran que la muestra del MOF no está contaminada con el ligando libre, al menos, en grandes cantidades. Además, la banda a 760cm^{-1} se asignó a una vibración de tensión de Zn-O.

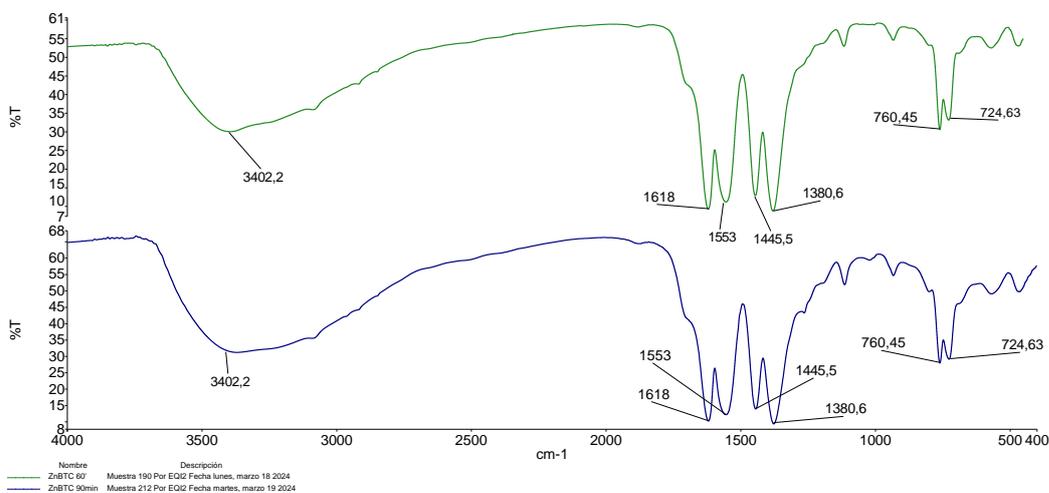


Figura 18: Espectros de IR para $Zn_3(BTC)_2$ con tiempo de sonicación 60min (verde) y 90min (azul).

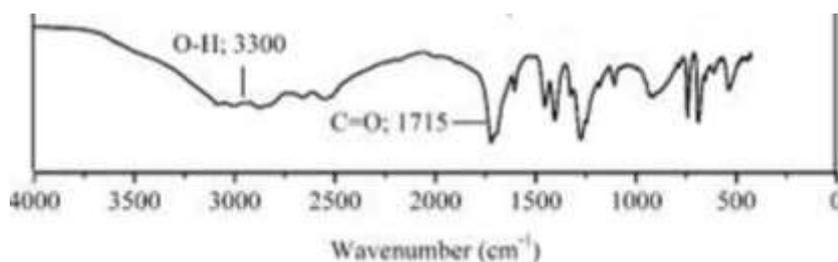


Figura 19: Espectro de IR de H_3BTC recogido en la referencia 10.

El análisis de estabilidad térmica confirmó que el $[\text{Zn}_3(\text{BTC})_2]$ es estable térmicamente hasta los 400°C (Figura 20). Se observaron 2 etapas de pérdida de masa. Entre 50°C y 180°C se produjo la pérdida de 8 moléculas de agua (20% aprox.). De acuerdo con la estructura del compuesto y con la bibliografía, deberían de haberse perdido 12 moléculas de agua, lo cual lleva a la hipótesis de que hay algún contaminante presente en la muestra, que podría ser acetato de zinc sin reaccionar. Superados los 400°C se empezó a descomponer rápidamente el MOF (50% aprox.), convirtiéndose en óxido de cinc. Estas pérdidas de masa concuerdan con la bibliografía, confirmándose nuevamente que se obtuvieron los MOFs deseados y la descomposición en óxido de zinc. El primer proceso es endotérmico (pérdida de agua); el segundo es exotérmico, con lo cual se puede deducir que se pierde materia orgánica. No se observa ninguna diferencia de comportamiento de comportamiento entre las muestras $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ 60min y $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ 90min.

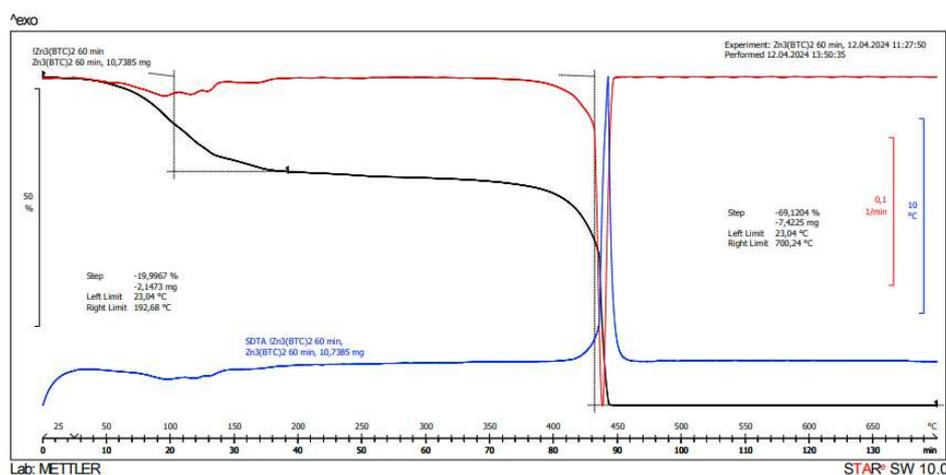


Figura 20: ATG de $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ sonicado 60min.

En los análisis de difracción de rayos-X ambas muestras presentan picos de mayor intensidad a $2\theta = 17^\circ$, 18° y 26° ; que son los característicos del MOF $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ de acuerdo con la bibliografía.¹⁰ En las imágenes obtenidas en el microscopio electrónico de transmisión (Figura 21) se observa que, con un tiempo de sonicación de 60 minutos, el $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ muestra estructuras cuadradas/rectangulares fácilmente distinguibles. Sin embargo, al dejar la muestra 90 minutos en el baño de ultrasonidos los MOF se empiezan a aglomerar y perder su estructura característica.

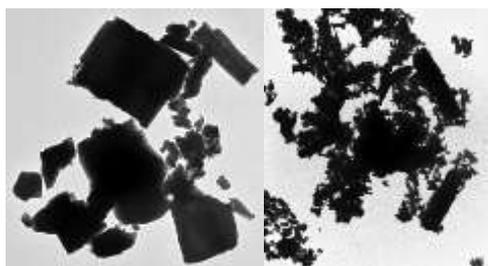


Figura 21: Imagen de TEM a 200nm del $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ a 60min y 90min, respectivamente.

7. CONCLUSIONES

1. Los BioMOFs presentan aplicaciones prometedoras en el transporte de fármacos, siendo más biocompatibles y teniendo una mayor capacidad de carga que la mayoría de los compuestos utilizados hasta el momento para este fin.
2. Los métodos sintéticos utilizados han permitido obtener los BioMOFs $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ y $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$ con un alto grado de pureza.
3. Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía, no se consiguió sintetizar el $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.¹⁴ El sólido aislado en dicha síntesis es mayoritariamente ácido glutámico. En caso de tener que repetir dicha preparación, se podría intentar utilizar un menor volumen de disolvente, y/o extender la cristalización durante más tiempo permitiendo una evaporación más progresiva del disolvente y evitando calentar la mezcla que puede dar lugar a la descomposición del MOF.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Nabipour, H.; Mozafari, M.; Hu, Y. Nomenclature of MOF. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Matthew Deans: Woodhead Publishing, 2020; pp 8-16.
2. Nabipour, H.; Mozafari, M.; Hu, Y. BioMOFs. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Matthew Deans: Woodhead Publishing, 2020; pp 323-347.
3. McKinlay, A. C.; Morris, R. E.; Horcajada, P.; Férey, G.; Gref, R.; Couvreur, P.; Serre, C. BioMOFs: Metal-Organic Frameworks for Biological and Medical Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6260-6266.
4. Elmehrath, S.; Nguyen, H. L.; Karam, S. M.; Amin, A.; Greish, Y. E. BioMOF-Based Anti-Cancer Drug Delivery Systems. *Nanomater.* **2023**, *13*, 953.
5. Raptopoulou, C. P. Metal-Organic Frameworks: Synthetic Methods and Potential Applications. *Materials* **2021**, *14*, 310.
6. Lee, Y. R.; Kim, J.; Ahn, W. S. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. *Korean J. Chem. Eng.* **2013**, *30*, 1667-1680.
7. Kim, S. N.; Park, C. G.; Huh, B. K.; Lee, S.H.; Min, C. H.; Lee, Y. Y.; Kim, Y. K.; Park, K. H.; Choy, Y. B. Metal-organic frameworks, NH₂-MIL-88(Fe), as carriers for ophthalmic delivery of brimonidine. *Acta Biomater.* **2018**, *79*, 344-353.
8. Thi, H. P. N.; Ninh, H. D.; Tran, C. V.; Le, B. T.; Bhosale, S. V.; La, D. D. Size-Control and Surface Modification of Flexible Metal-Organic Framework MIL-53(Fe) by Polyethyleneglycol for 5-Fluorouracil Anticancer Drug Delivery. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 2333-2338.
9. Lestari, W. W.; Arvinawati, M.; Martien, R.; Kusumaningsih, T. Green and facile synthesis of MOF and nano MOF containing zinc(II) and benzene 1,3,5-tri carboxylate and its study in ibuprofen slow-release. *Mater. Chem. Phys.* **2018**, *204*, 141-146.
10. Alves, R. C.; Schulte, Z. M.; Luiz, M. T.; da Silva, P. B.; Frem, R. C. G.; Rosi, N.L.; Chorilli, M. Breast Cancer Targeting of a Drug Delivery System through Postsynthetic Modification of Curcumin@N3-bio-MOF-100 via Click Chemistry. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 11739-11744.
11. Li, B.; Chen, D.; Wang, J.; Yan, Z.; Jiang, L.; Duan, D.; He, J.; Luo, Z.; Zhang, J.; Yuan, F. MOFzyme: Intrinsic protease-like activity of Cu-MOF. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 6759.
12. Li, M. Y.; Gu, Z. G.; Zhang, J. Synthesis of homochiral zeolitic metal-organic frameworks with amino acid and tetrazolates for chiral recognition. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 4872.

13. Mon, M.; Lloret, F.; Ferrando-Soria, J.; Martí-Gastaldo, C.; Armentano, D.; Pardo, E. Selective and Efficient Removal of Mercury from Aqueous Media with the Highly Flexible Arms of a BioMOF. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11167-11172.
14. Zanotelli, N.; Vieira, R.; Freire, R.; Denofre, S.; Antônio, E. From Metal Complexes to BioMOFs: An Experimental Proposal for Teaching Coordination Chemistry Concepts. *J. Chem. Ed.* **2023**, *100*, 844.
15. Can, M.; Demirci, S.; Sunol, A. K.; Sahiner, N. An amino acid, L-Glutamic acid-based metal-organic frameworks and their antibacterial, blood compatibility, biocompatibility, and sensor properties. *Microporous Mesoporous Mater.* **2020**, *309*, 110533.

9. ANEXOS

9.1. Datos experimentales de los compuestos preparados.

9.1.1. FT-IR.

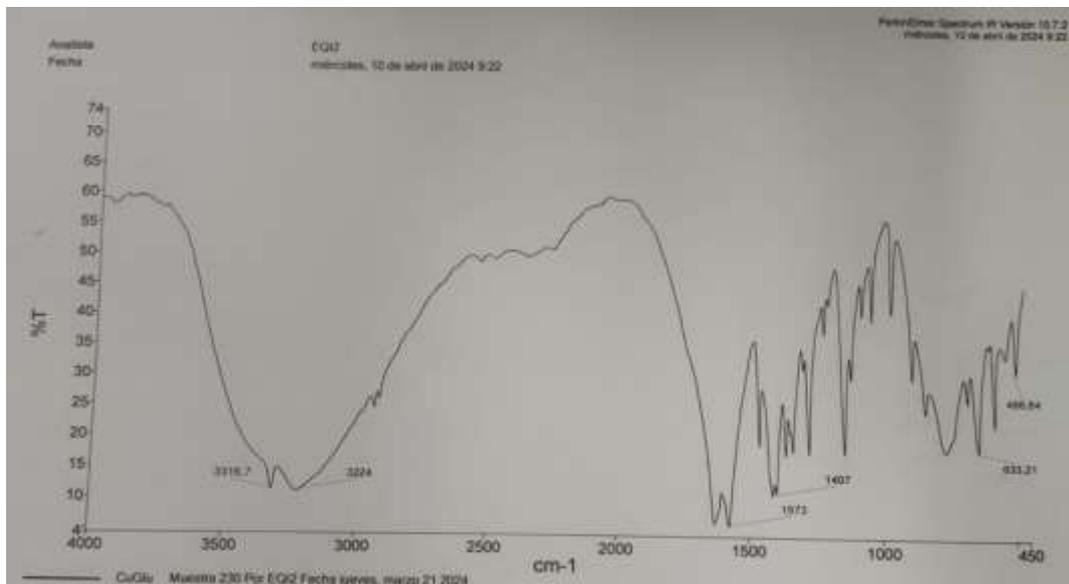


Ilustración 1: Espectro FT-IR del $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

$[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$: IR (KBr, cm^{-1}): 3316(mf, ancha), 3224(mf, ancha), 2933(f), 2911(f), 2528(d), 2477(d), 2345(d), 2250(d), 1627(mf), 1573(mf), 1455(f), 1407(mf), 1390(mf), 1355(f), 1327(f), 1286(m), 1266(f), 1205(m), 1189(m), 1134(f), 1102(m), 1067(m), 1024(m), 950(m), 877(m), 830(f), 753(f), 670, 633(f), 568(f), 521(m), 486(m).

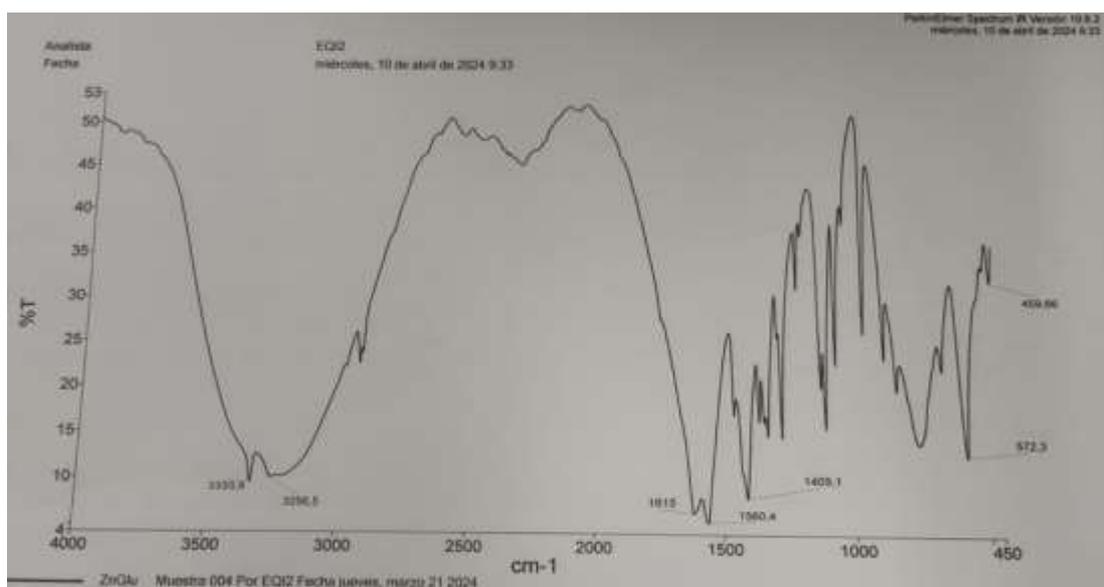


Ilustración 2: Espectro FT-IR del $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

[Zn(Glu)(H₂O)·H₂O]_n: IR (KBr, cm⁻¹): 3333(mf), 3256(mf), 2925(f), 2526(md), 2442(md), 2294(d), 2065(md), 1615(mf), 1560(mf), 1457(f), 1409(mf), 1357(f), 1338(f), 1328(mf), 1286(m), 1270(mf), 1209(m), 1190(m), 1116(f), 1103(mf), 1061(f), 1029(m), 952(f), 874(f), 829(f), 749(mf), 655(m), 572(mf), 488(m), 459(m).

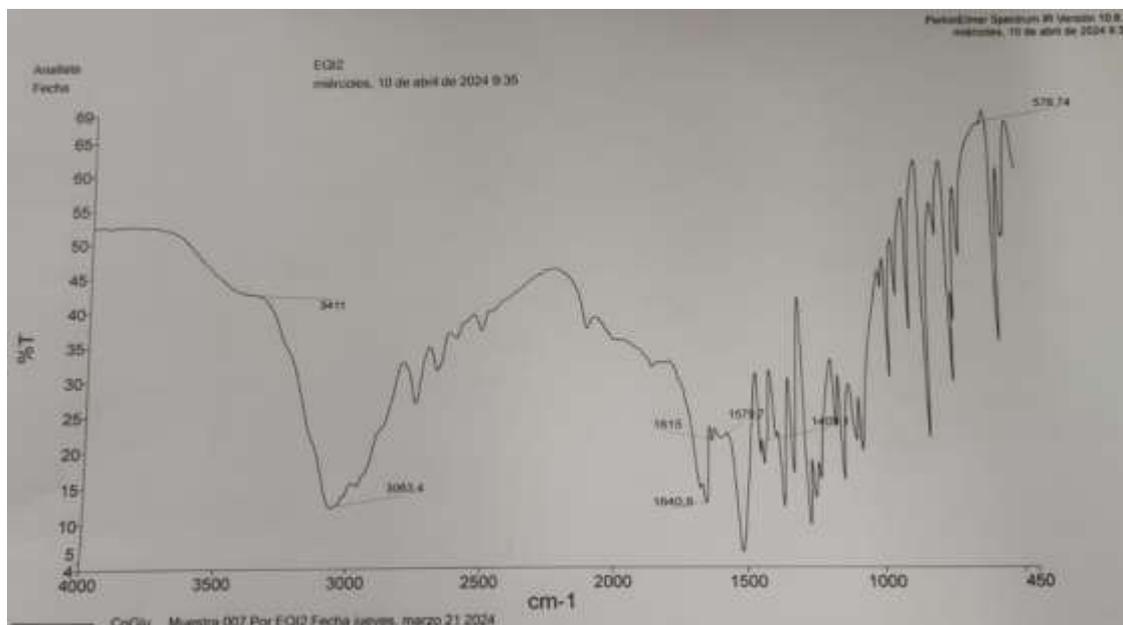


Ilustración 3: Espectro FT-IR del material aislado en la síntesis de [Co(Glu)(H₂O)·H₂O]_n.

[Co(Glu)(H₂O)·H₂O]_n: IR (KBr, cm⁻¹): 3411(d), 3063(mf), 2966(d), 2744(d), 2657(d), 2580(md), 2487(md), 2435(d), 2078(md), 1975, 1830, 1640(f), 1615(md), 1579(md), 1512(f), 1434, 1422(f), 1409, 1354(mf), 1312, 1261(mf), 1235(f), 1216, 1151, 1125(f), 1077, 1055, 968, 945(f), 910, 865, 807(f), 758(d), 713(f), 704, 672(m), 578(md), 536(f), 511(m).

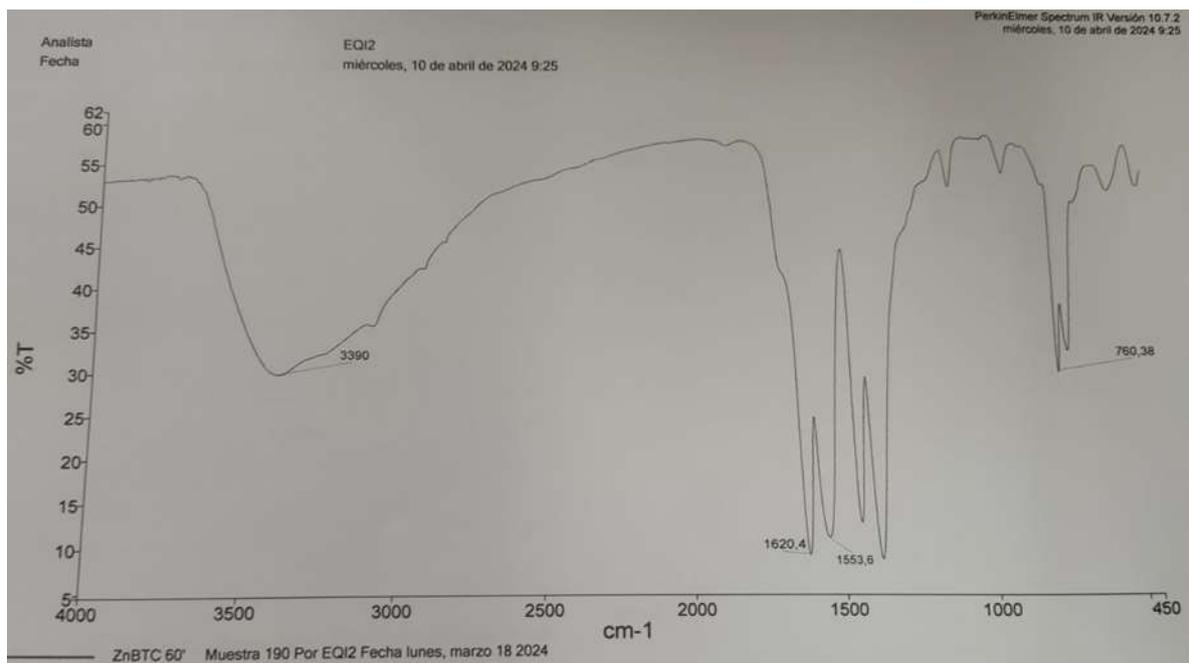


Ilustración 4: Espectro FT-IR del $Zn_3(BTC)_2$ 60min.

$[Zn_3(BTC)_2]$ (60 min): IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (mf, ancha), 3086 (f, ancha), 1881 (d), 1620 (f), 1553 (mf), 1444 (mf), 1379 (mf), 1114 (d), 933 (d), 760 (m), 726 (m), 688 (d), 572 (d), 467 (d).

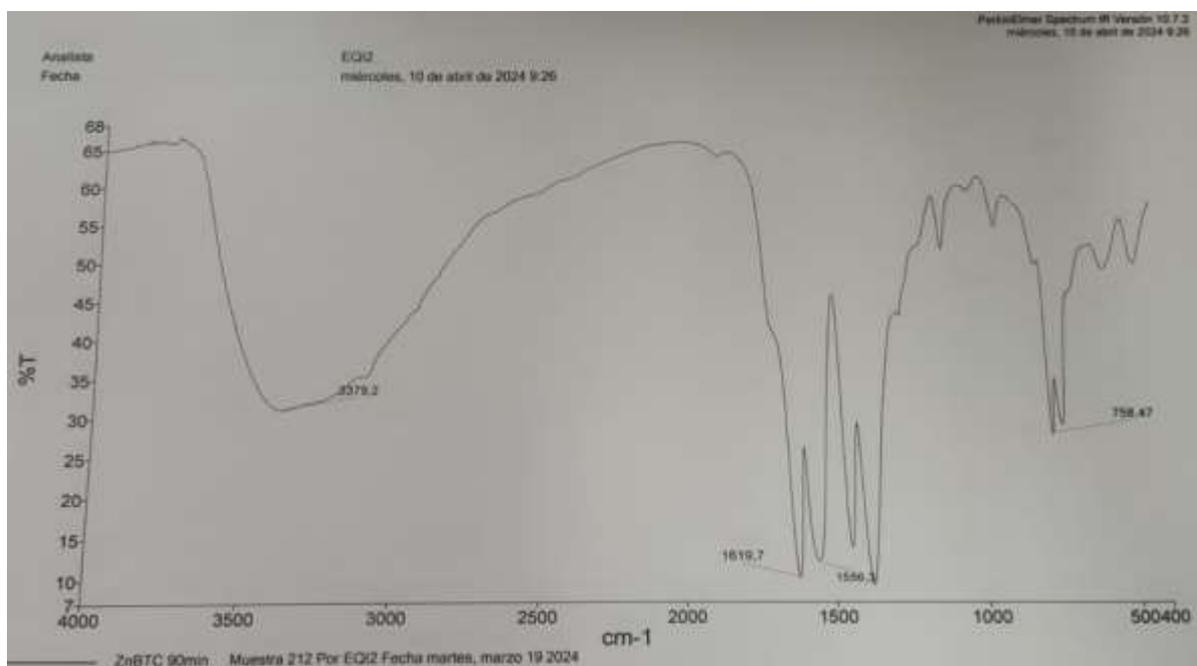


Ilustración 5: Espectro FT-IR del $Zn_3(BTC)_2$ 90min.

$[Zn_3(BTC)_2]$ (90 min): IR (KBr, cm^{-1}): 3379(mf, ancha), 3092(f, ancha), 2392(d), 1878(md), 1619(mf), 1556(mf), 1444(mf), 1376(mf), 1266(m), 1112(d), 1016(md), 932(d), 798(m), 758(f), 726(f), 684(d), 566(d), 466(d).

9.1.2. Rayos-X.

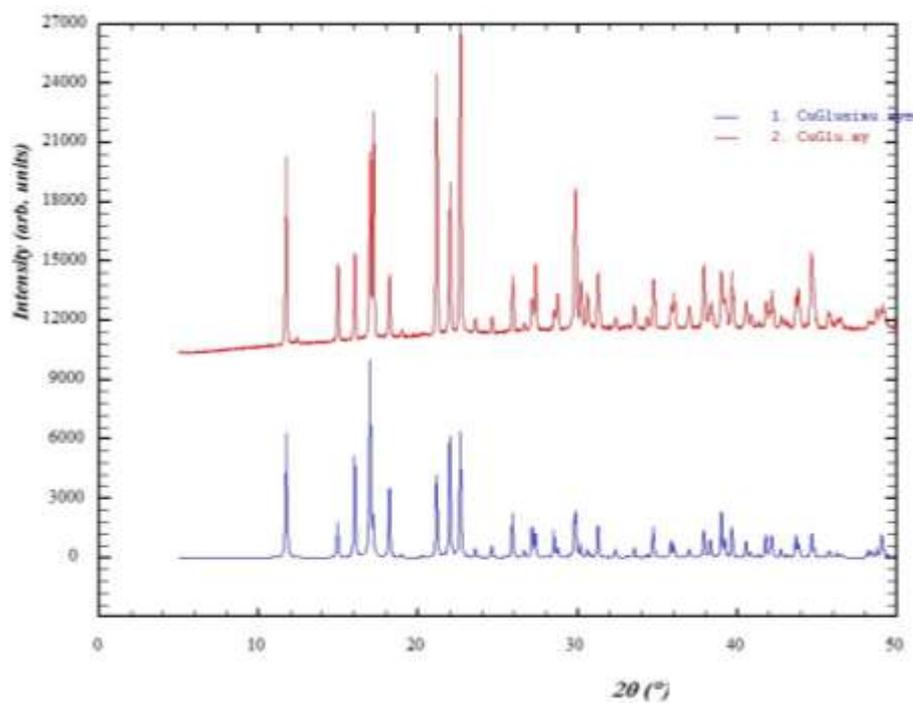


Ilustración 6: Difractograma de $[\text{Cu}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$

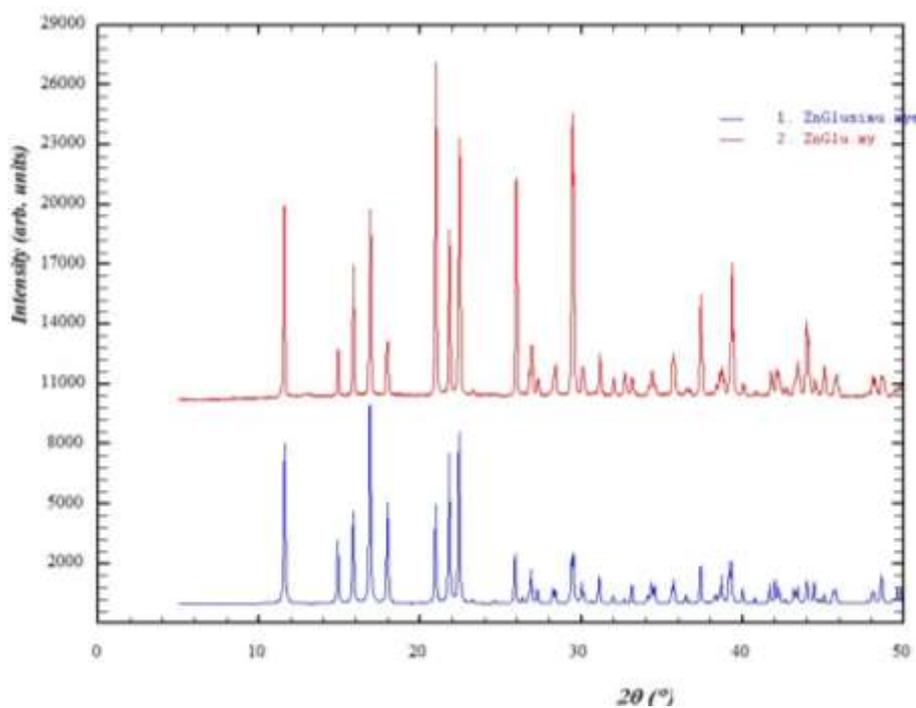


Ilustración 7: Difractograma de $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$

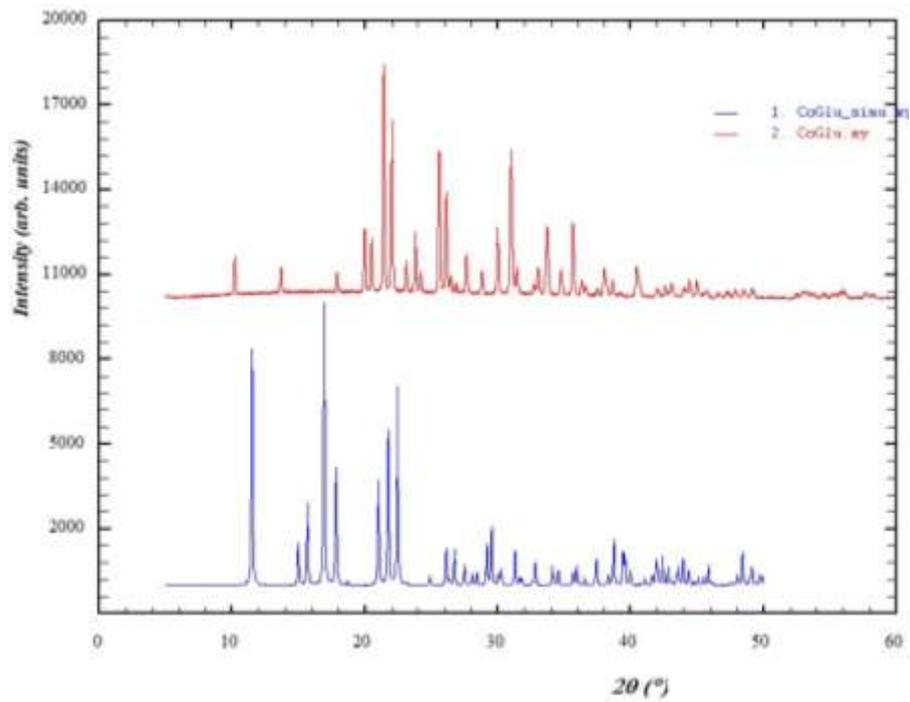


Ilustración 8: Difractograma del material obtenido en la síntesis del $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$

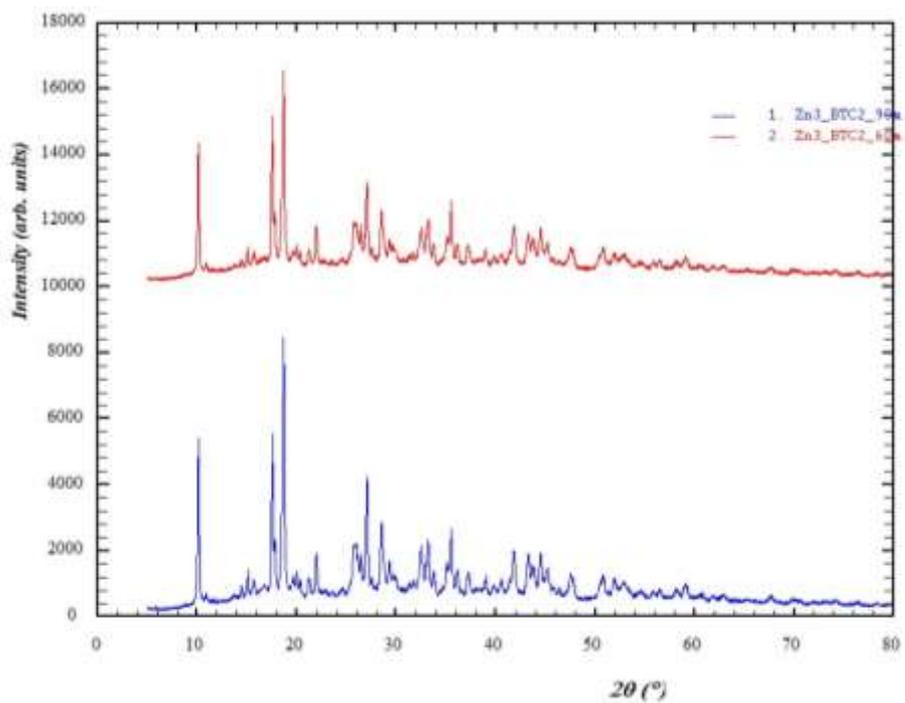


Ilustración 9: Difractograma de $[\text{Zn}_3(\text{BTC})_2]$ (60 min y 90min de sonicación)

9.1.3. ATG

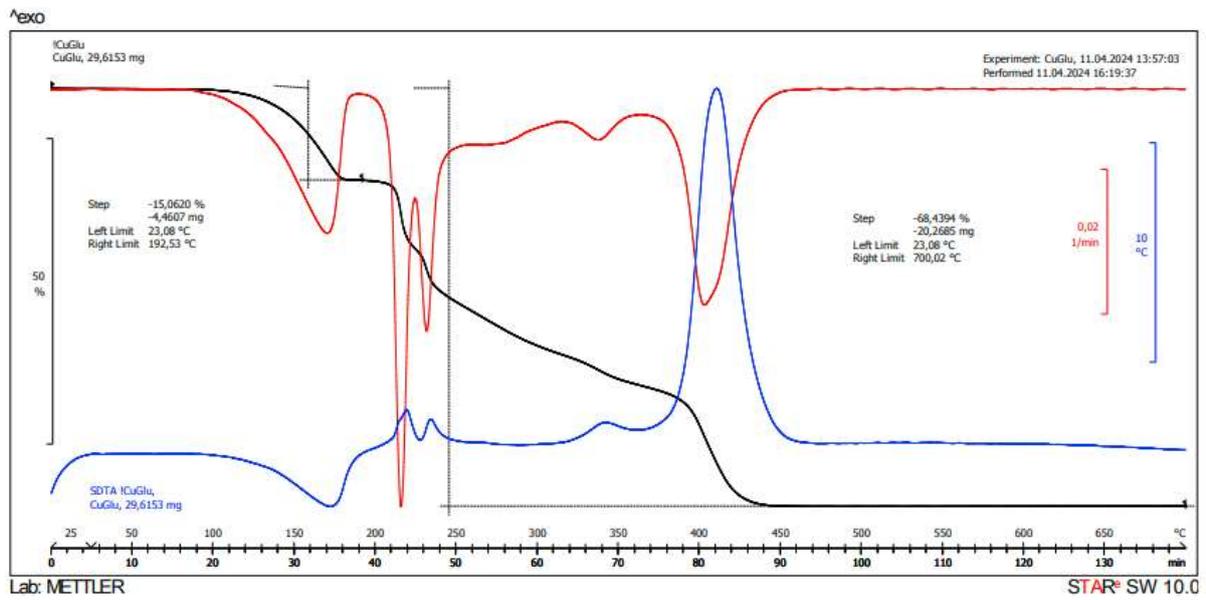


Ilustración 10: Análisis termogravimétrico del $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

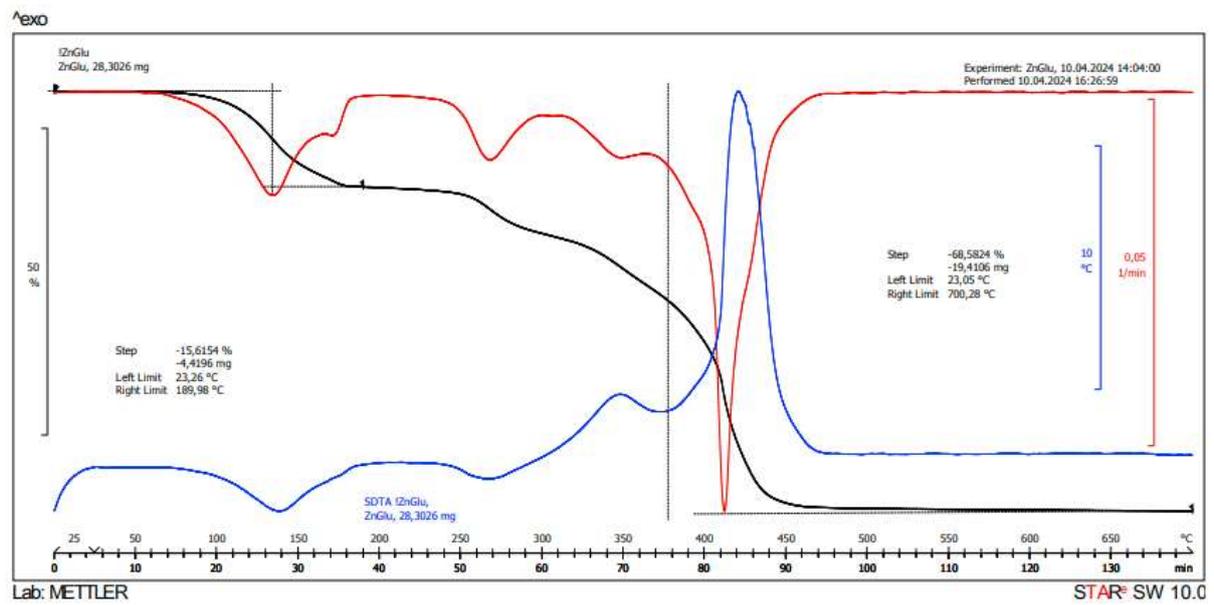


Ilustración 11: Análisis termogravimétrico del $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

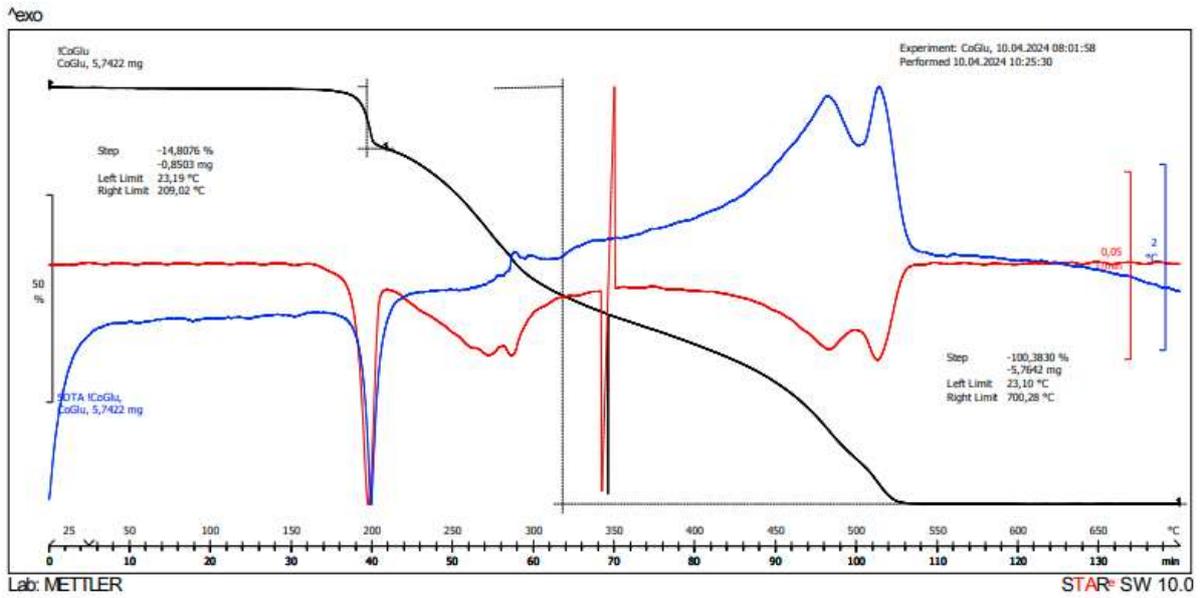


Ilustración 12: Análisis termogravimétrico del $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.

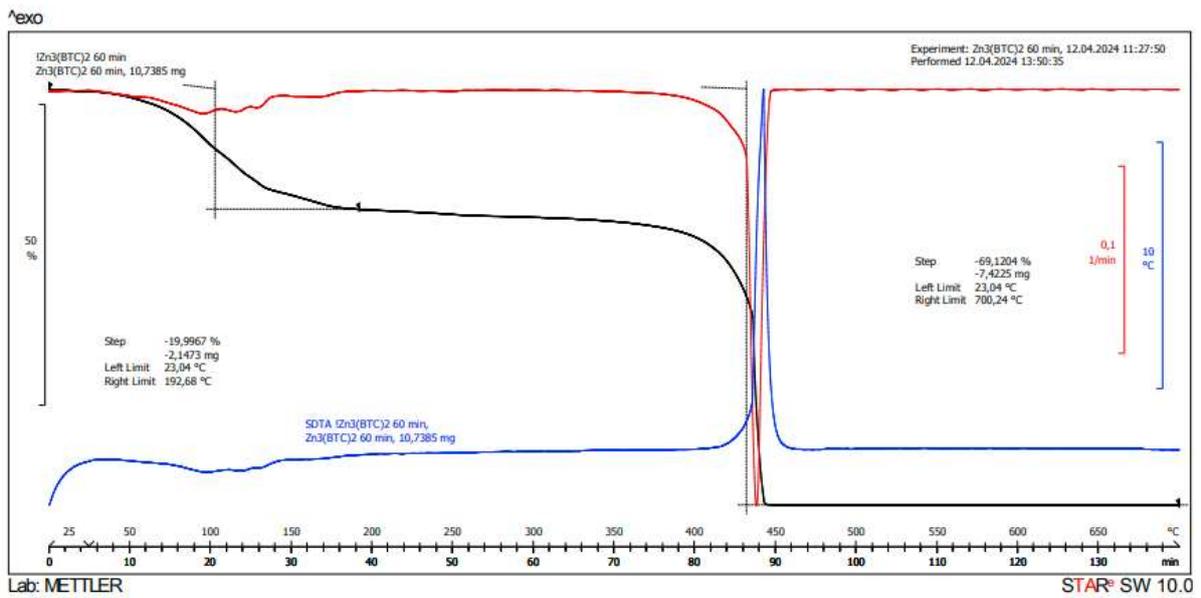


Ilustración 13: Análisis termogravimétrico del $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ 60min.

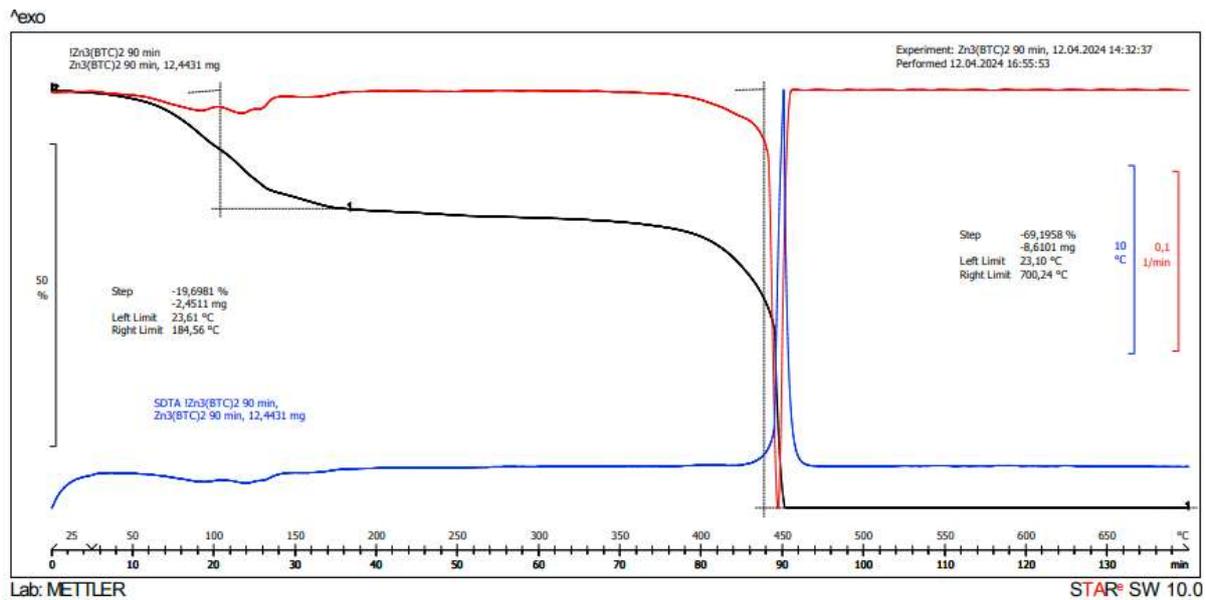


Ilustración 14: Análisis termogravimétrico del Zn₃(BTC)₂ 90min.

9.2. Sólidos obtenidos.



Ilustración 15: [Cu(Glu)(H₂O)·H₂O]_n



Ilustración 16: $[\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.



Ilustración 17: Sólido obtenido en la síntesis de $[\text{Co}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{H}_2\text{O}]_n$.



Ilustración 18: $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ sonicado 60min.



Ilustración 69: $\text{Zn}_3(\text{BTC})_2$ sonicado 90min.