



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**LAS REDES METAL ORGÁNICAS (MOF)
COMO PLATAFORMAS DE INCLUSIÓN Y
LIBERACIÓN DE BIOMOLÉCULAS Y SUS
APLICACIONES.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Maestro en Ciencias Químicas

PRESENTA:

LBT. EDWIN ANIBAL GILES MAZÓN

DIRIGIDA POR:

DR. VÍCTOR VARELA GUERRERO
DRA. MARÍA FERNANDA BALLESTEROS RIVAS
DR. TELÉSFORO JESÚS MORALES JUÁREZ



TOLUCA, EDO. DE MÉXICO

Noviembre, 2021

RESUMEN

Los MOFs (por sus siglas en inglés, *Metal Organic Frameworks*) son una clase de materiales cristalinos que gracias a que presentan una gran área superficial y una alta porosidad, permiten aprovecharlos en diversas áreas del conocimiento. Esta diversidad de aplicaciones se debe a los iones metálicos y los ligantes orgánicos que los componen, pero también es importante destacar la capacidad de los MOFs de funcionar como hospederos de una gran variedad de moléculas de tamaños y propiedades químicas muy diferentes.

El presente trabajo básicamente se divide en dos partes: la primera parte consta del trabajo realizado dentro de los primeros dos semestres del programa de Posgrado Maestría en Ciencias Químicas, que abarca la síntesis del BioMOFN a través de sus unidades estructurales: el zinc (Zn), la adenina (Ad) y el ácido Bencil-Tricarboxílico (BTC). La segunda parte incluye el trabajo en línea realizado en los dos semestres restantes (tras el cierre de los laboratorios por la emergencia sanitaria de la enfermedad COVID-19), esta parte consta de la investigación documental para desarrollar un artículo de revisión sobre el tema de incorporación de biomoléculas en MOFs y sus aplicaciones.

La parte uno, fundamenta experimentalmente una forma en que las biomoléculas pequeñas como la adenina funcionan como unidades para construir nuevos MOFs, con propiedades particulares; la parte dos fundamenta documentalmente el trabajo donde se habla sobre los otros enfoques existentes de incorporación de biomoléculas en MOFs; la encapsulación de poros, la unión a la superficie, la unión covalente, la encapsulación *in situ*.

ABSTRACT

Metal Organic Frameworks (MOFs) are a class of crystalline materials that, thanks to their large surface area and high porosity, allow them to be used in various areas of knowledge. This diversity of applications is due to the metal ions and the organic binders that compose them, but it is also important to highlight the ability of MOFs to function as hosts for a great variety of molecules of very different sizes and chemical properties.

This work is basically divided into two parts: the first part consists of the work carried out within the first two semesters of the Postgraduate program, which covers the synthesis of BioMOFN through its structural units: zinc (Zn), adenine (Ad) and Benzyl-Tricarboxylic acid (BTC). The second part includes the online work carried out in the two remaining semesters (after the closure of the laboratories due to the health emergency of the COVID-19 disease), this part consists of the documentary research to develop a review article about incorporation of biomolecules in MOFs and their applications.

Part one experimentally supports a way in which small biomolecules like adenine function as units to build new MOFs, with new properties. Part two provides a documentary basis for the work where the other existing approaches for incorporating biomolecules in MOFs are discussed; pore encapsulation, surface bonding, covalent bonding, *in situ* encapsulation.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
INDICE GENERAL	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	2
3. OBJETIVOS.....	4
3.1 Objetivo General.....	4
3.2 Objetivos específicos.....	4
4. HIPÓTESIS.....	5
5. “UN MOF DE ZINC-ADENINATOS CON ACTIVIDAD FOTO-INDUCIDA PARA LA FILTRACIÓN DE AIRE”	5
5.1. MARCO TEÓRICO.....	5
5.1.1 ANTECEDENTES.....	5
5.1.2 REDES METAL ORGÁNICAS (METAL ORGANIC FRAMEWORKS).	7
5.1.3 DISEÑO DE REDES METAL ORGÁNICAS.....	12
5.1.4 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE REDES METAL ORGÁNICAS.....	18
5.1.5 PROPIEDADES Y APLICACIONES DE LOS MOFS.....	22
5.1.6 ESTRUCTURA DEL MOF DE ESTUDIO.....	26
5.2 MARCO EXPERIMENTAL.....	27
5.2.1 Síntesis de la Red $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)_O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ (BioMOFN).....	27
5.2.2 Previsualización de los cristales en microscopía óptica (M.O.).....	29
5.2.3 Caracterización BioMOFN.....	30
5.2.4 Evaluación de la capacidad de filtración de partículas contaminantes por el BioMOFN.....	33
5.3 PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36
5.3.1 Resultados de la síntesis.....	36

5.3.2 Microscopía Óptica (M.O.).....	36
5.3.3 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM: Scanning Electronic Microscopy).....	38
5.3.4 Resultados de la caracterización: IR.....	38
5.3.5 Resultados de la caracterización: DRXP.....	39
5.3.6 Modelado de la estructura $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)_O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$.40	
5.3.7 Instrumento de dos cámaras para la filtración de aire,.....	41
5.3.8 Cartel Científico.....	43
5.4 CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.....	45
6. “LAS REDES METAL ORGÁNICAS (MOFS) COMO PLATAFORMAS DE INCLUSIÓN Y LIBERACIÓN DE BIOMOLÉCULAS Y SUS APLICACIONES.”... 47	
6.1 MARCO TEÓRICO.....	47
6.1.1 Antecedentes.....	47
6.1.2 Incorporación de biomoléculas en materiales protectores.....	48
6.1.3 Incorporación de biomoléculas en MOFs.....	49
6.1.4 Incorporación de Ácidos nucleicos en MOFs.....	52
6.2 MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EMPLEADAS.....	54
6.2.1 Búsqueda y recopilación de bibliografía Científica:.....	54
6.2.2 Diseño y escritura del artículo científico de revisión:.....	54
6.3 RESULTADOS.....	54
6.4 CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.....	54
7. CONCLUSIONES GENERALES.....	56
8 BIBLIOGRAFÍA.....	57
ANEXO A. Constancia de Participación por Exposición de Cartel en la Segunda Bienal de Ciencia y Tecnología- UAEM.....	67
ANEXO B Experimentos Para determinar la actividad desinfectante del BioMOFN.....	68
ANEXO C ARTÍCULO DE REVISIÓN ENVIADO.....	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de la formación de un MOF.....	8
Figura 2. Clasificación jerárquica propuesta por la IUPAC para los Polímeros de Coordinación, las Redes de Coordinación y las Redes Metal Orgánicas.....	9
Figura 3. Los BioMOFs son un subtipo de MOFs.....	9
Figura 4. Representación de un Polímero de Coordinación en 1-D.].....	10
Figura 5. Red de coordinación formada por enlaces cruzados entre cadenas.....	11
Figura 6. Red de coordinación formada por extensión en tres dimensiones.....	11
Figura 7. La estructura MOF- 5 se construye a partir de ligantes BDC y clusters de Zn.	12
Figura 8. Ligantes orgánicos.	13
Figura 9. Los ligantes orgánicos pueden ser neutros o aniónicos.	14
Figura 10. Geometrías moleculares..	16
Figura 11. Clústeres metálicos y Unidades de Construcción Secundarias (SBUs)..	18
Figura 12. Estructura $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ (BioMOFN)....	27
Figura 13. Resumen ilustrativo de la síntesis de los cristales de la red BioMOFN.	28
Figura 14. Microscopio Óptico DM500, Leica®.	29
Figura 15. Análisis PXRD. Difractómetro de polvos (Ultima IV, marca Rigaku®)..	31
Figura 16. Análisis de espectroscopía IR. Espectrómetro IRTracer-100 Shimadzu®.....	32
Figura 17. Microscopio Electrónico de Barrido (SEM-JEOL, JCM 6000).....	32
Figura 18. Elementos necesarios para la construcción del instrumento de pruebas para medir la eficiencia de retención de PM por el Filtro MOF.....	34
Figura 19. Representación esquemática del experimento de filtración del BioMOF usando gases.	35
Figura 20. Experimento de filtración del bioMOFN usando humo de cigarrillos o inciensos..	35
Figura 21. Vista macroscópica de los cristales recuperados.....	36
Figura 22. Análisis morfológico en microscopía óptica.....	37

Figura 23. Análisis morfológico en microscopia electrónica de barrido (SEM) de los cristales de BioMOFN.....	38
Figura 24. Análisis de las bandas del espectro FT-IR de los cristales de BioMOF.	39
Figura 25. Difractograma de los cristales de BioMOFN.....	40
Figura 26. Mecanismo hipotético sobre la desinfección aérea por los Zn MOFs ..	41
Figura 27. Modelo final del Instrumento de dos cámaras para el experimento de retención de partículas contaminantes por el MOF.	42
Figura 28. Vista lateral del Instrumento utilizado en el experimento de retención de partículas contaminantes.....	43
Figura 29. Cartel Científico presentado la Segunda Bienal estudiantil de Ciencia y Tecnología 2020, UAEM.	44
Figura 30. Clasificación de las biomoléculas orgánicas e inorgánicas.	48
Figura 31. Distintos enfoques para la incorporación de biomoléculas en los MOFs.	50

1. INTRODUCCIÓN.

Las Redes Metal Orgánicas (MOFs: *Metal Organic Frameworks*), son una clase de materiales cristalinos microporosos formados por la unión de grupos de iones metálicos y ligantes orgánicos, en las últimas décadas han ganado una especial atención debido a que sus propiedades intrínsecas, como su alta porosidad y sus grandes áreas superficiales, les permiten involucrarlos en una gran diversidad de aplicaciones. Por ejemplo, en sus inicios se utilizaron en la separación de ciertos gases como el hidrógeno o el dióxido de carbono CO₂.¹⁻⁴ Posteriormente y debido en gran parte a su diversidad química y estructural (es decir, existe una inmensidad de posibilidades de combinaciones entre los distintos centros metálicos y ligantes orgánicos involucrados), se lograron aplicar en campos como la catálisis, el almacenamiento molecular, la entrega de medicamentos (*drug delivery*), entre otras, de modo que hoy en día podemos encontrarlos en áreas tan específicas como en la microbiología, en la búsqueda de MOFs antimicrobianos e incluso en áreas como la biomedicina, donde el MOF puede servir como un vehículo para la entrega de genes u otras biomoléculas y corregir la función de las células.⁵⁻⁹

En la actualidad, se “diseñan” los MOFs para lograr el máximo rendimiento en una aplicación en específico. Con los MOF se tiene la oportunidad de ajustar a nivel molecular los clústeres metálicos y/o los ligantes orgánicos que forman la red tridimensional, por ejemplo, si es necesario aumentar el tamaño de los poros simplemente se modifican los ligantes orgánicos por otros con mayor longitud, de modo que se presenta una interacción adecuada del MOF con la molécula de interés; otra ventaja significativa de los MOFs, es la de pasar por modificaciones químicas post sintéticas y conservar su estructura cristalina, de manera que al agregar ciertos grupos funcionales, se pueden obtener nuevos modos de interaccionar con las moléculas de interés.^{1,5} Además, la arquitectura o la conformación tridimensional de la Red puede predecirse también conociendo la conformación espacial de los grupos de metales y los ligantes involucrados, lo que da lugar a las unidades de construcción secundarias (*SBU*s: *Secondary Building*

Units); considerando la geometría y las propiedades químicas de las *SBU* y los ligantes que las unen, es posible predecir la topología del MOF; esta forma de diseñar las redes permite obtener estructuras robustas y altamente porosas.^{10,11}

2. JUSTIFICACIÓN.

El proyecto de investigación tomó dos direcciones, cada parte se presenta de forma independiente; sin embargo, siguen la misma vertiente, la inclusión de biomoléculas en Redes Metal Orgánicas y su posterior aplicación.

1) Parte 1: “UN MOF DE ZINC-ADENINATOS CON ACTIVIDAD FOTO-INDUCIDA PARA LA FILTRACIÓN DE AIRE”.

Inicialmente la propuesta de investigación pretendió aprovechar las propiedades de la estructura $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ (o simplemente BioMOFN), para evaluar su capacidad de filtración de aire a través de su capacidad de retención de partículas contaminantes y su capacidad de inhibición del crecimiento microbiano mediante la foto- inducción de sus centros metálicos de Zn. Estos parámetros son importantes para conocer si el BioMOFN tiene la capacidad de ser un material de filtración reciclable y que además no permite el crecimiento de microorganismos que pudieran resultar dañinos para la salud humana, ya que los materiales con estas características son altamente deseados en el desarrollo de filtros para el control de la contaminación del aire.^{12,13} La síntesis del BioMOFN involucra utilizar a la biomolécula Adenina como ligante orgánico y el Zn como centro metálico.¹⁴ De la estructura BioMOFN destacan los centros metálicos de Zn-O distribuidos por toda la red; en MOFs de Zn similares como el ZIF-8 (*Zeolitic Imidazolate Framework*; una subclase de los MOFs) dichos centros pueden ser foto-inducidos y presentar actividad fotocatalítica.¹³ El ZIF-8 activa el O_2 presente en la atmósfera mediante sus centros catalíticos de Zn^+ fotoinducidos (por la exposición a la radiación UV); dentro de los poros del ZIF se produce $\bullet O_2^-$ mediante transferencia de electrones, así por la formación de Especies Reactivas del Oxígeno o ROS (por sus siglas en inglés, *Reactive Oxygen Species*) como $\bullet O_2^-$ y H_2O_2 permiten la actividad bactericida del ZIF-8.¹³ Además, el BioMOFN es una red aniónica lo que lo convierte en un potencial anfitrión de

caciones, sumándole que en su poro más grande dos adeninas apuntan directamente al centro del poro, cada una con dos N descoordinados, que le podrían ayudar a interactuar con ciertas especies como el CO₂.

Sin embargo, la emergencia sanitaria global que en marzo del año 2020 (mes en que inició en México) causó el cese repentino de las actividades en la Facultad de Química, UAEMex, y los tiempos y actividades planeadas se vieron afectados para la idea inicial planteada por lo que la investigación tuvo que tomar una segunda dirección: la investigación documental de las formas de incluir biomoléculas y las aplicaciones que se pueden lograr tras esta incorporación. Por igual los objetivos inicialmente planteados cambiaron para complementar la parte experimental realizada.

2) Parte 2: “LAS REDES METAL ORGÁNICAS (MOFS) COMO PLATAFORMAS DE INCLUSIÓN Y LIBERACIÓN DE BIOMOLÉCULAS Y SUS APLICACIONES”.

El complemento de la propuesta involucra la investigación documental sobre cómo los MOFs, se han utilizado como plataformas de inclusión y administración de biomoléculas funcionales, haciendo hincapié en moléculas de gran peso molecular como el ADN y el ARN (ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico respectivamente), debido al potencial terapéutico y biomédico que presentan.¹⁵ El enfoque principal de las terapias que usan biomoléculas como base es lograr, en primera estancia, una administración de estas biomoléculas al interior de una célula donde podrán cumplir su función.^{7,16} Esta administración se logra a través de materiales o plataformas cargadoras que estabilizan y protegen contra la degradación a las biomoléculas de interés; por lo que la investigación también pretende destacar las ventajas de los MOFs sobre otras plataformas utilizadas con el mismo fin. Además, la recopilación también aspira a promover a la investigación y desarrollo de nuevos MOFs (o MOFs existentes modificados) con características que permitan optimizar el proceso de incorporación y entrega de biomoléculas, para que en algún futuro no muy lejano los MOFs sean candidatos económicamente competentes como cargadores de biomoléculas en tecnologías

tan complejas, como lo son la entrega de ácidos nucleicos a una célula con la finalidad de recuperar su función normal.

3. OBJETIVOS.

3.1 Objetivo General.

- Fundamentar experimental y documentalmente la inclusión de biomoléculas en Redes Metal Orgánicas (MOFs).

3.2 Objetivos específicos.

- Sintetizar y analizar por difracción de rayos X de polvos (DRXP), espectroscopía infrarroja (IR), microscopia electrónica de barrido (SEM), la red $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ (BioMOFN).
- Desarrollar un prototipo sencillo de dos cámaras con materiales resistentes y de no tan alto costo (acrílico), para los experimentos de filtración de aire a través de la retención de partículas contaminantes por parte del BioMOFN.
- Analizar la estructura BioMOFN mediante el software de acceso libre "*Mercury-Crystal Structure Visualisation*".
- Obtener bibliografía científica sobre las Redes Metal Orgánicas (MOFs) y su papel como plataformas de inclusión y liberación de biomoléculas de gran tamaño.
- Analizar, compilar e interpretar la información recabada para estructurar un artículo de revisión.

4. HIPÓTESIS.

- Los distintos enfoques de inclusión de biomoléculas en Redes Metal Orgánicas (MOFs), permiten incursionar a los MOFs en nuevas áreas de aplicación, como la biomedicina y la desinfección biológica.

5. “UN MOF DE ZINC-ADENINATOS CON ACTIVIDAD FOTO-INDUCIDA PARA LA FILTRACIÓN DE AIRE”.

5.1. MARCO TEÓRICO.

5.1.1 ANTECEDENTES.

El rápido crecimiento de las poblaciones en el mundo ha causado un aumento en las actividades industriales; esta industrialización global ha sido la causante de daños irreversibles al medio.^{17,18} Con el crecimiento de la industrialización global, la contaminación, especialmente la transmitida al aire, se ha convertido en una de las amenazas más graves que enfrenta la humanidad y la gran mayoría de las especies, ya que, el aire es el principal suministro de oxígeno para la vida en el planeta y por tanto su calidad tiene un efecto directo en la salud humana, es por esto que la purificación del aire se ha convertido en una verdadera necesidad.^{18,19} Los principales contaminantes gaseosos incluyen óxidos de azufre (SOx), óxidos de nitrógeno (NOx), monóxido de carbono (CO) y clorofluorocarbonos (CFC).¹⁹⁻²¹ En un sistema tan complejo, la purificación del aire se vuelve aún más desafiante y, en la actualidad, solo se puede obtener aire fresco con procedimientos que presentan un alto consumo de energía y /o involucran tratamientos costosos.¹⁸ La filtración de aire es una forma eficaz de purificar el aire a bajo costo, y se utilizan varios tipos de filtros según la situación. Por ejemplo, los filtros de detención de partículas de alta eficiencia (*HEPA: High Efficiency Particle Arresting*) están especialmente diseñados para la eliminación de contaminantes y partículas más pequeñas, sin embargo, no pueden filtrar vapores químicos y gases tóxicos.¹² En otro caso, se incrustan grandes cantidades de carbón activado, a través de un

aditamento separado, que, junto con el sistema de filtro, se utilizan para la adsorción de compuestos orgánicos volátiles y gases tóxicos. Tal disposición aumenta inevitablemente, la complejidad del sistema, los costos de producción y la resistencia al aire por el filtro.¹⁸ Básicamente estos filtros fibrosos solo retienen todas estas partículas contaminantes, y físicamente estas obstrucciones contribuyen a la reducción del volumen de ventilación y a la inevitable pérdida de la vida útil del filtro. Además, estos contaminantes (sobre todo los de origen orgánico), pueden funcionar como fuente de nutrientes para el crecimiento y desarrollo de microorganismos, de los cuales alguno podría resultar ser patógeno o dañino para la salud humana.^{12,13}

Un escenario tan complicado como lo es la coexistencia de patógenos y otros contaminantes en el aire complican la filtración, además lograr la descontaminación biológica del aire aumenta la complejidad del problema. Por ejemplo, las técnicas rutinarias de desinfección del aire, como la inactivación por irradiación con luz ultravioleta (UV), tienen algunos inconvenientes importantes que limitan su aplicación; la esterilización UV puede ser un método útil, pero no tiene efectos sostenidos, conduce a la contaminación por ozono y muestra una baja eficacia antibacteriana si la fuente de la radiación UV es la luz solar.²² Además, el uso extensivo de agentes desinfectantes químicos tradicionales como el dióxido de cloro, consume mucha energía y también tiende a formar subproductos dañinos en presencia o no de otros contaminantes.²³ Alternativamente, la fotocatalisis heterogénea emerge como un enfoque eficiente y rentable para eliminar la contaminación biológica.²⁴⁻²⁷ Las especies reactivas del oxígeno (*reactive oxygen species* ROS) generadas, como el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), el superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), el oxígeno (O_2) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), pueden actuar como oxidantes fuertes para eliminar microorganismos.²⁸ Los semiconductores, como ZnO y TiO_2 , son fotocatalizadores potenciales con actividad inhibitoria contra algunos microorganismos y exhiben un buen rendimiento en la desinfección del aire. Sin embargo, su eficiencia de desinfección está lejos de ser la adecuada, especialmente bajo una alta velocidad de flujo de aire combinada con otros contaminantes como partículas suspendidas

contaminantes y compuestos orgánicos volátiles (VOCs).²⁹ Por lo tanto, es un objetivo muy buscado desarrollar materiales de filtración que puedan: 1) eliminar partículas dañinas de manera efectiva, tanto partículas como especies gaseosas e 2) interrumpir la transmisión de microorganismos en el aire al eliminarlos por completo. Ambos objetivos se han logrado individualmente y en su conjunto, utilizando una clase innovadora de materiales, las Redes Metal Orgánicas (MOF), que, debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas y su arquitectura porosa, pueden considerarse como materiales filtrantes muy prometedores para la purificación del aire.

5.1.2 REDES METAL ORGÁNICAS (METAL ORGANIC FRAMEWORKS).

5.1.2.1 Descripción

Los MOF son sólidos cristalinos formados por el autoensamblaje de entidades inorgánicas (poliedros, agrupaciones o *clústeres*, etc.) con ligantes orgánicos (carboxilatos, imidazolatos, etc.), dando lugar a redes tridimensionales porosas (Figura 1).¹ A pesar de que estos materiales surgieron a finales de la década de 1990, en la actualidad están asociados con un gran número de aplicaciones e investigaciones importantes e incluso se siguen encontrando nuevas áreas de aplicación. El término MOF fue introducido por el grupo de investigación de Yagui en 1995 tras reportar el compuesto $[\text{Cu}(4\text{-}4'\text{bpy})_{1.5}\cdot\text{NO}_3(\text{H}_2\text{O})_{1.5}]$, un material cristalino tridimensional, con canales amplios y abiertos; en su momento fue comparado con los sólidos microporosos competentes del momento como las zeolitas; la estructura de Cu fue obtenida por una síntesis hidrotermal.³⁰ A la par el mismo grupo reportó otras redes microporosas de cobalto-BTC (*Benzil Tricarboxylic Acid*); estas tenían la capacidad de incluir reversiblemente moléculas aromáticas hospederas, logrando detonar el término MOF.³¹

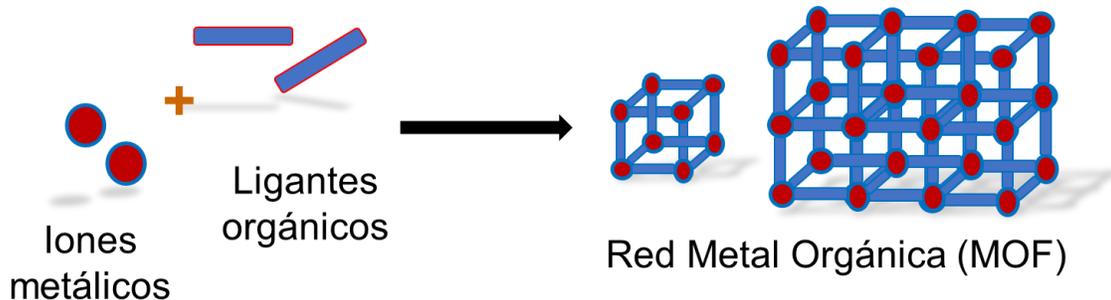


Figura 1. Representación esquemática de la formación de un MOF. Nota: La diversidad estructural y química de los MOFs se debe a que es posible utilizar una amplia variedad de combinaciones entre los ligantes orgánicos y los iones o clústeres metálicos involucrados en la síntesis. Elaboración propia.

Existe un gran número actual de publicaciones sobre MOFs que enfatizan en estrategias para desarrollar redes con ciertos tamaños, formas y topologías; algunos otros se enfocan más en las aplicaciones.³² Sin embargo es común que el término MOF pueda confundirse o utilizarse como un sinónimo de Polímeros de Coordinación (CP: *Coordination Polymers*); ya que en primera instancia ambas definiciones pareciera que aplican en ambas clases de materiales; el termino CP también describe la unión entre el metal y el ligante orgánico a través de enlaces de coordinación.^{33,34} Debido al crecimiento en el número de publicaciones e investigaciones acerca de estos materiales se vio a la necesidad de establecer las pautas para definir las diferencias entre los MOFs y los CPs.³⁵ En el 2012 la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) establece su clasificación jerárquica: los CP como el término más general y las Redes de Coordinación (*Coordination Networks*) un subgrupo de los Polímeros de Coordinación, y a su vez, los MOFs subgrupo de estas Redes de Coordinación (Figura 2).³⁶

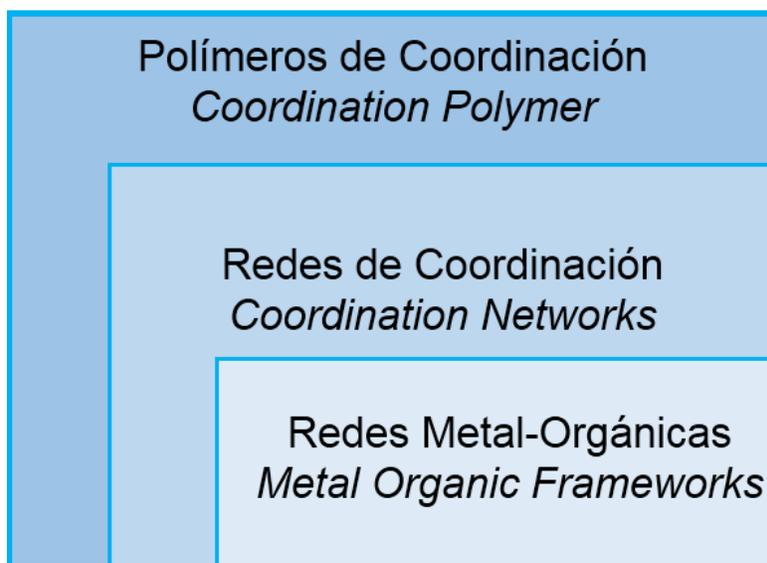


Figura 2. Clasificación jerárquica propuesta por la IUPAC para los Polímeros de Coordinación, las Redes de Coordinación y las Redes Metal Orgánicas. Figura replicada de la referencia 36 (Batten et al., 2018).

A la clasificación de la IUPAC es posible agregarle un subgrupo más, el subgrupo de las Redes Metal Orgánicas que utiliza una biomolécula como ligante orgánico los llamados BioMOFs o Redes Metal-biomolécula (Figura 3). A grandes rasgos una biomolécula es una especie química que cumple una función importante para el sustento de la vida, y su inclusión en los MOFs puede tener distintos enfoques según la aplicación a la que se pretende llegar, como se verá más adelante.



Figura 3. Los BioMOFs son un subtipo de MOFs. Elaboración propia.

5.1.2.2 Polímeros de Coordinación (Definición de la IUPAC)

Los CP son compuestos de coordinación que se extiende continuamente en 1-, 2- o 3- dimensiones, en los que sus constituyentes, orgánicos e inorgánicos, se unen a través de enlaces de coordinación constituyendo una red polimérica.³⁶

En este caso las unidades monoméricas son complejos de coordinación. Un ejemplo clásico de los CP, son los compuestos de cobalto (II) enlazados a ligantes 4-4'bipiridinas (4-4'bpy). Estos compuestos forman una cadena polimérica lineal que se extiende en una dimensión (Figura 4).³⁷

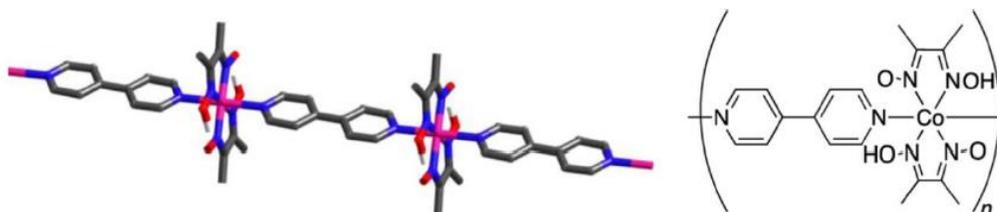


Figura 4. Representación de un Polímero de Coordinación en 1-D. Los compuestos de cobalto (II) unido a ligantes 4,4'-bpy forman una estructura de cadena que se extiende en una dimensión. Rosa: Co; azul: N; rojo: O; gris: C. Figura obtenida de la referencia 36 (Batten et al., 2018).

5.1.2.3 Redes de Coordinación (Definición de la IUPAC)

“Entiéndase como Red de Coordinación (*Coordination Network*) a aquel compuesto de coordinación que se extiende, a través de enlaces de coordinación, en 1-dimensión, pero con enlaces cruzados entre dos o más cadenas individuales (bucles, u otro compuesto de coordinación) que hacen que la red se extienda a 2- o 3-D”.³⁶

La jerarquía entre el CP y las Redes de Coordinación se ve delimitada por la dirección en que se extiende la estructura en el espacio, es decir si la estructura crece únicamente sobre el eje x es un CP; y si se extiende en un plano (en x y y) o en las tres direcciones del espacio (en x, y, z) hablamos de una red de Coordinación. La Figura 5 muestra una red de coordinación formada por enlaces cruzados entre cadenas individuales extendiendo la red ahora en 2-D; los enlaces de coordinación Ag–N se pueden utilizar de forma fiable para la construcción de

redes supramoleculares.³⁸ Sin embargo, como se menciona en la definición, también existen redes de coordinación que se extienden en 3D como lo muestra la Figura 6.³⁹

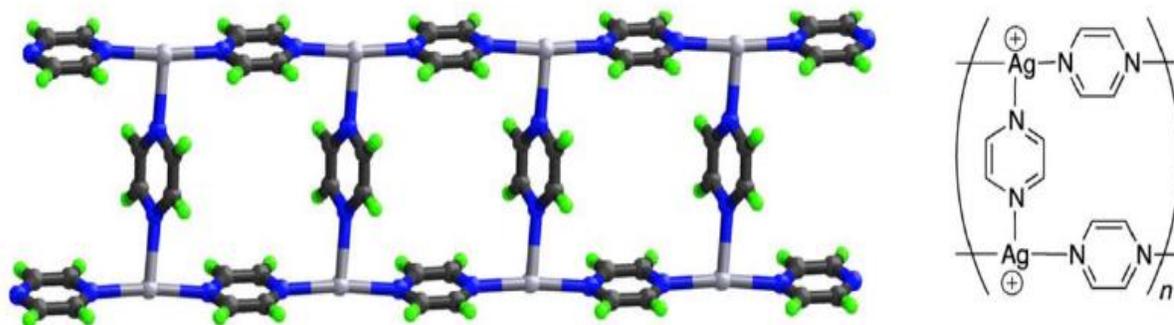


Figura 5. Red de coordinación formada por enlaces cruzados entre cadenas. Gris: Ag; azul: N; negro: C; verde: H. Figura obtenida de la referencia 36 (Batten et al., 2018).

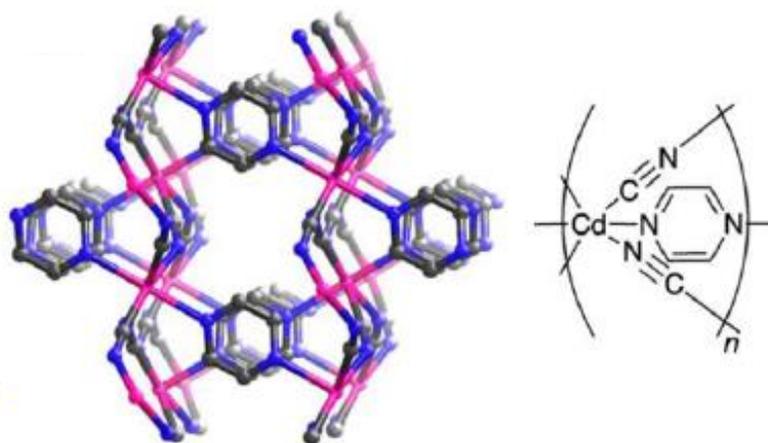


Figura 6. Red de coordinación de Cd formada por extensión en tres dimensiones. Rosa: Cd; azul: N; gris: C. Figura obtenida de la referencia 36 (Batten et al., 2018).

5.1.2.4 Redes Metal Orgánicas (Definición de la IUPAC)

“Un MOF es un Polímero de Coordinación (o alternativamente, Red de Coordinación) que contiene vacíos o espacios potenciales en su estructura”.³⁶

La Figura 7 muestra el MOF-5 reportado por Li *et al.* en 1999; los autores lo señalaron como una estructura robusta y altamente porosa con mayor área superficial y volumen de poro que las zeolitas cristalinas. La estructura MOF-5 está formada por la unión de clústeres $Zn_4O(CO_2)_6$ con ligantes dicarboxilatos (tereftalatos). Tras reportar este material y utilizando la misma estrategia de diseño simple, se lograron obtener nuevas redes, marcando el punto de partida para la investigación y desarrollo de nuevos MOFs.⁴⁰

Para lograr clasificar correctamente a las nuevas estructuras obtenidas y por obtener la IUPAC recomienda el análisis preciso de la topología de la red para asignarlo al grupo adecuado y así facilitar su comparación con otros materiales porosos,

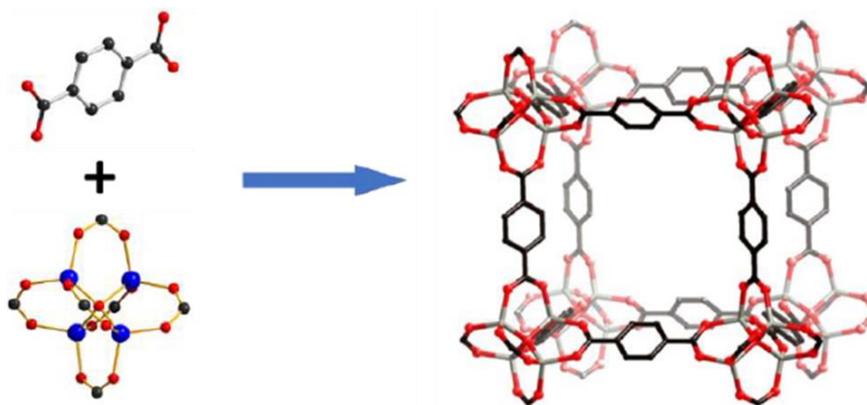


Figura 7. La estructura MOF- 5 se construye a partir de ligantes BDC y clusters de Zn. Nota: Los vacíos (o espacios) regularmente distribuidos en la estructura de los MOFs es la principal característica de estos materiales. Figura obtenida de la referencia 40 (Li *et al.*, 1999).

5.1.3 DISEÑO DE REDES METAL ORGÁNICAS.

La gran versatilidad de los MOF se debe a su diversidad química y estructural. Existe la relación directa entre la estructura y las propiedades de un material y en los MOFs se tiene la capacidad para diseñar y controlar la disposición tridimensional y la naturaleza de los elementos inorgánicos y orgánicos que los

componen, de forma que estas manipulaciones a nivel molecular pueden incluir, modificar o combinar múltiples propiedades deseadas en los productos resultantes; esto aporta ventajas significativas sobre otros tipos de materiales porosos.^{1,10} Por lo tanto considerando: ciertas características de los ligandos, como geometría, forma y grupos funcionales presentes, y las propiedades químicas del metal, como la geometría de su esfera de coordinación, números de coordinación, entre otros, es posible: optimizar el tamaño y forma de los poros de los MOFs, especificar la distribución de los grupos funcionales en la red y en general, obtener muchas otras propiedades para aplicaciones específicas.⁴¹

5.1.3.1 Características del Ligante.

Los ligantes (o ligandos) son moléculas, iones o grupos funcionales que se unen, mediante enlaces de coordinación, con los centros metálicos. Los ligantes orgánicos usados en la construcción de MOFs suelen ser ácidos carboxílicos y compuestos heterociclos que contienen nitrógeno y estos suelen ser di-, tri-, y tetradentados (Figura 8). Los ligantes multidentados entonces, son aquellos que tienen en su estructura dos o más átomos, uno para coordinarse con el metal y los demás para participar en la construcción de otros enlaces, de modo que la red pueda extenderse en 2- o 3- dimensiones.^{41,42}

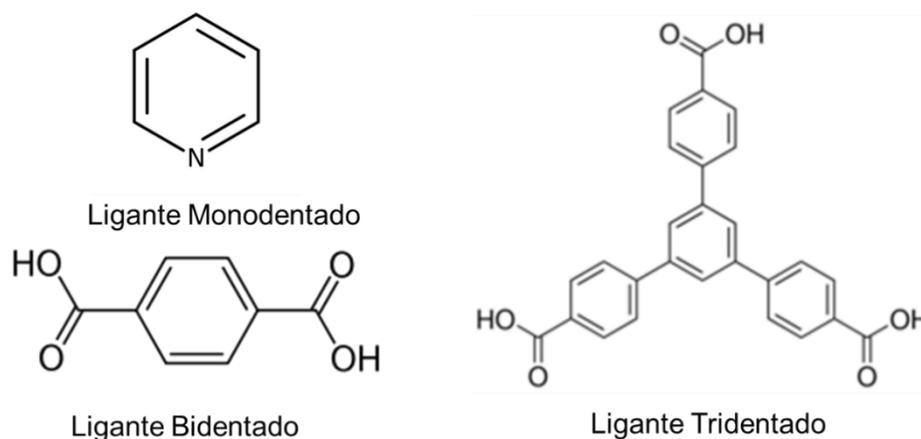


Figura 8. Ligantes orgánicos. Dependiendo del número de átomos donantes presentes en la estructura del ligante estos pueden clasificarse como mono, bi-, tri-, tetra-dentados. Imagen adaptada de la referencia 42 (Lu et al., 2014).

Otra característica de gran relevancia para considerar que ligantes orgánicos se van a usar en la construcción de MOFs, es la carga eléctrica que presentan estos ligantes. Según esta característica los ligantes orgánicos se clasifican como neutros y aniónicos (Figura 9).⁴² Por tanto, las redes catiónicas se originan tras la coordinación de ligantes neutros con centros metálicos positivos y los MOFs neutros o cargados negativamente provienen de los ligantes aniónicos que los constituyen, en ambos casos para estabilizar la red es necesario equilibrar las cargas con moléculas de carga contraria (o contraión).

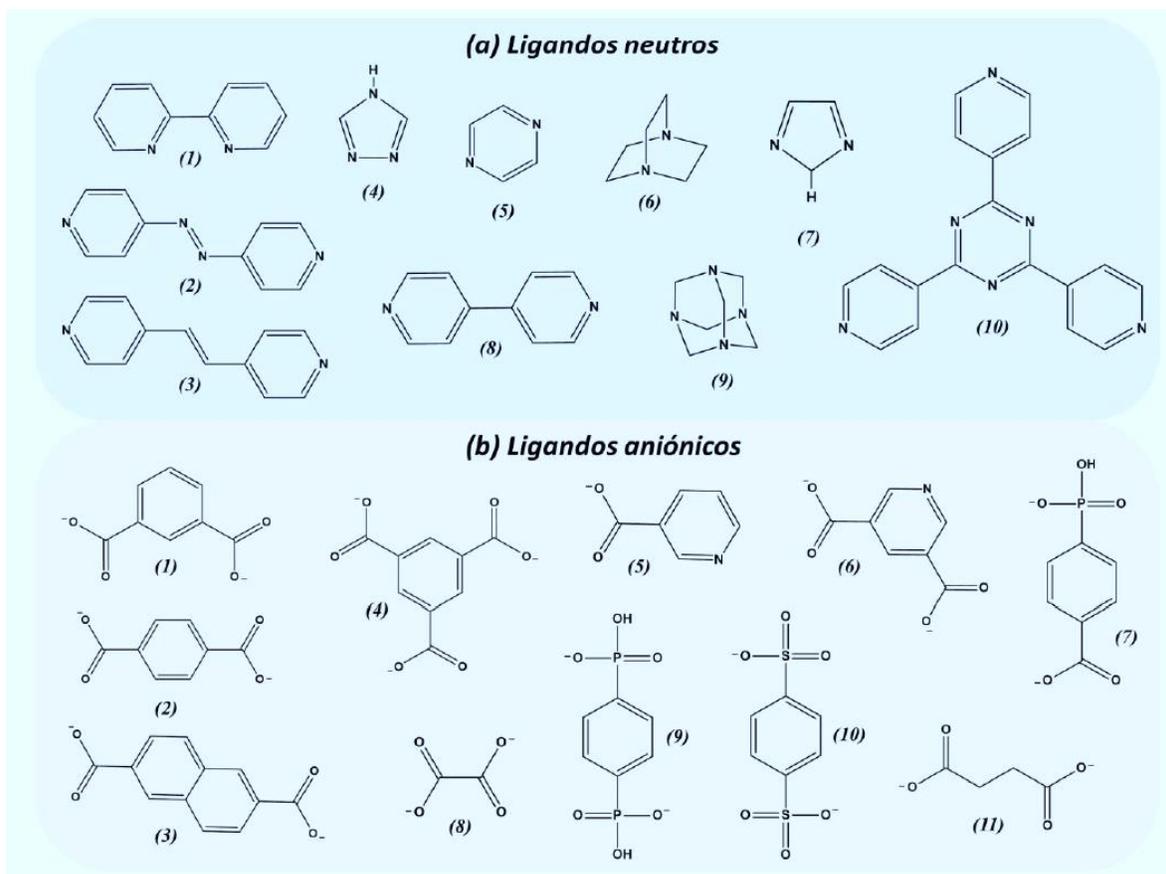


Figura 9. Los ligandos orgánicos pueden ser neutros o aniónicos.⁴³ Imagen obtenida de la referencia 43 (Dikhtiarenko, 2015).

La amplia variedad de estructuras y topologías se debe en gran parte a la gran cantidad de ligantes utilizados con distinta naturaleza química. Entre estos los ligantes carboxílicos son prácticamente los más utilizados en la síntesis de MOFs; debido a que: son capaces de formar más de un enlace de coordinación y propician la formación de clústeres polinucleares que funcionan como la unidad de construcción inorgánica de muchos MOFs (Figura 7).^{30,44} Existe una infinidad de ejemplos de ligantes orgánicos, fosfonatos, porfirinas, compuestos cíclicos que contienen nitrógeno, entre muchos otros (Figura 9).^{45,46}

5.1.3.2 Características del Metal (Iones o clústeres Metálicos).

Utilizando ligantes orgánicos cada vez más largos se puede conseguir un mayor tamaño de los poros intrínsecos de la estructura, sin embargo, la geometría del ambiente de coordinación de los centros metálicos puede controlar, en cierto grado, la direccionalidad, el grado de expansión y la geometría del MOF.^{1,41,42}

5.1.3.2-1 Metales.

Los metales más comúnmente utilizados para la síntesis de MOFs son los elementos del bloque *d* y *f*, que, en función de su configuración electrónica, su estado de oxidación y número de coordinación, pueden formar una plétora de especies con diferentes simetrías: lineales, angulares, pirámide trigonal, plano-cuadradas, octaédricas, entre otras variaciones dependientes del ambiente de coordinación del metal (Figura 10).

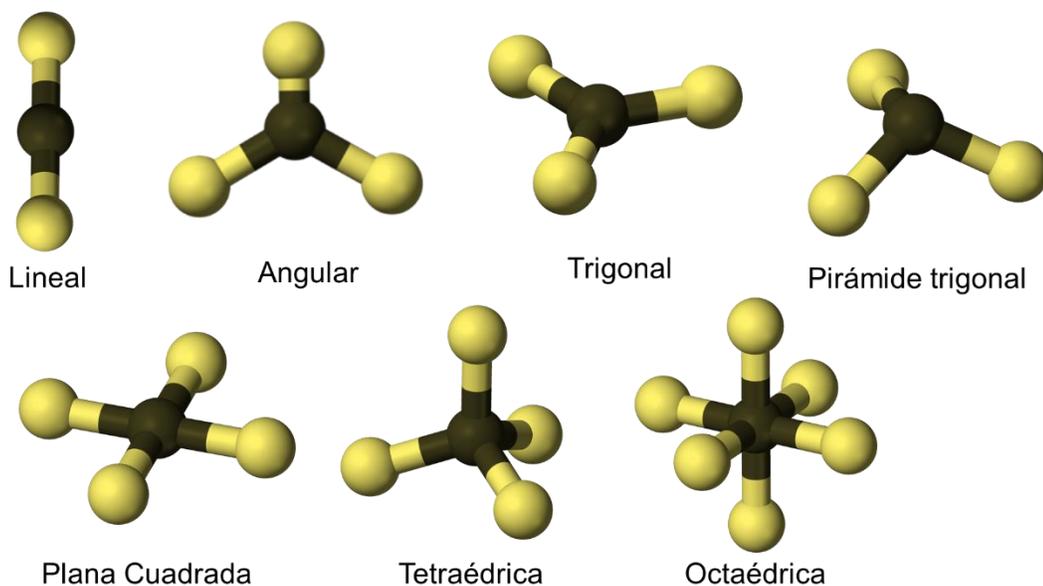


Figura 10. Geometrías moleculares. Se muestran las geometrías moleculares más frecuentes que adoptan los metales del bloque d según su ambiente de coordinación. *Elaboración propia.*

5.1.3.2-2 Iones Metálicos.

Los iones de la misma configuración d^n muestran similitudes importantes independientemente de la identidad del elemento. Esto significa que Co (III) d^6 está más cerca en muchas propiedades de Fe (II) d^6 que de Co (II) d^7 . La valencia variable de los metales de transición conduce a muchos casos de iones con la misma configuración electrónica (Tabla 1), y dicho lo anterior es posible predecir nuevos complejos a partir de la existencia de sus análogos isoconfiguracionales.^{47,48}

Tabla 1. Estados de oxidación de los metales de la primera serie de transición. En rojo se muestran los estados de oxidación más comunes e importantes para cada elemento. Tabla adaptada de la referencia 48.

Ti		V		Cr		Mn		Fe		Co		Ni		Cu	
		0	d ⁵	0	d ⁶	0	d ⁷	0	d ⁸	0	d ⁹	0	d ¹⁰		
		1	d ⁴	1	d ⁵	1	d ⁶			1	d ⁸	1	d ⁹	1	d ¹⁰
2	d ²	2	d ³	2	d ⁴	2	d ⁵	2	d ⁶	2	d ⁷	2	d ⁸	2	d ⁹
3	d ¹	3	d ²	3	d ³	3	d ⁴	3	d ⁵	3	d ⁶	3	d ⁷	3	d ⁸
4	d ⁰	4	d ¹	4	d ²	4	d ³	4	d ⁴	4	d ⁵	4	d ⁶		
		5	d ⁰	5	d ¹	5	d ²			5	d ⁴				
				6	d ⁰	6	d ¹	6	d ²						
						7	d ⁰								

5.1.3.2-3 Clústeres Metálicos.

Los ligantes que poseen más de un átomo donante, pueden donar ambos pares libres para formar un anillo quelante; a menudo estas interacciones resultan en agregados superiores, como los clústeres metálicos. El término “cluster” describe cualquier compuesto o complejo que contiene dos o más átomos metálicos en su estructura, aunque antes la definición incluía también la presencia de enlaces metal-metal, hoy en día no es tomando en cuenta si existe o no un enlace metal-metal en la estructura del clúster. Los clústeres metálicos con los ligandos poseen sitios de unión accesibles potenciales para la formación de agregados de mayor tamaño, de modo que estas unidades serán los que definan la estructura MOF resultante. En este panorama, estos elementos de construcción suelen denominarse unidades de construcción secundaria, que son las unidades repetitivas de construcción de las redes poliméricas MOF.¹¹

5.1.3.2-4 Unidades de Construcción Secundarias (SBUs).

El término “Unidades de Construcción Secundarias” (*Secondary Building Units, SBUs*) fue definido por el grupo de Yaghi, para referirse a las unidades que

permiten la formación de las redes metal orgánicas por su extensión mediante su unión a través del ligante orgánico.¹¹ Varios iones metálicos y clústeres metálicos cumplen con la definición, por lo tanto pueden ser utilizados como SBUs. La forma y geometría de las SBUs serán los puntos de extensión de la red y por lo tanto, se pueden prediseñar estas SBUs para obtener una geometría y conectividad deseada en las estructuras MOFs, En otras palabras las SBUs permiten controlar la conectividad y la geometría de la construcción y, por lo tanto, lograr obtener MOFs con topologías predeterminadas.⁴⁹

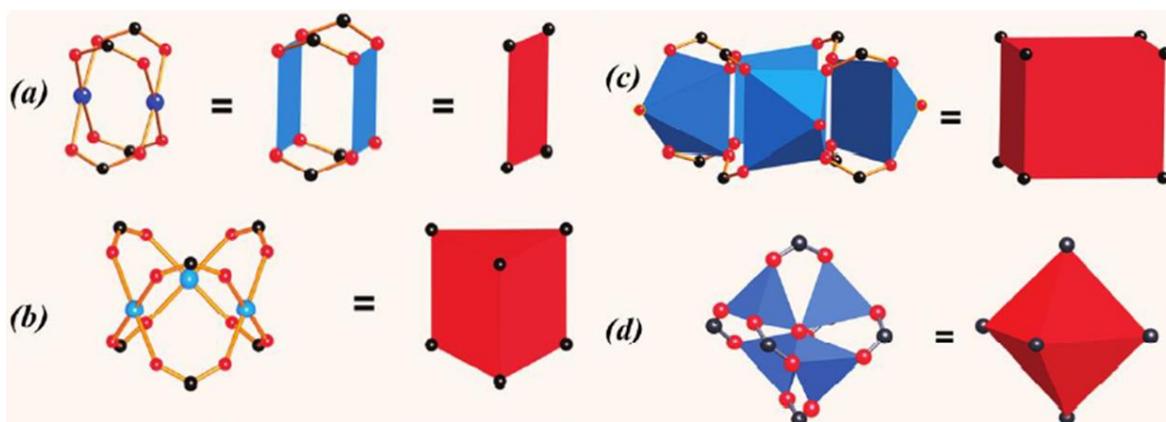


Figura 11. Clústeres metálicos y Unidades de Construcción Secundarias (SBUs). Las características geométricas, los modos de coordinación y el entorno de coordinación de los clústeres en las SBUs definen los puntos de extensión de los MOF. Imagen obtenida de la referencia 11 (Eddaoudi et al., 2001).

5.1.4 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE REDES METAL ORGÁNICAS.

5.1.4.1 Descripción.

La síntesis de MOFs ha traído una atención impresionante en las últimas tres décadas, debido a la posibilidad de obtener una gran variedad de estructuras estéticamente interesantes con el potencial para aplicarse en una serie de campos que parecieran no relacionarse en ningún sentido. En la sección 5.1.3 Diseño de redes metal orgánicas se ha utilizado el término "diseño", sin embargo, no es del todo aplicable en la síntesis de los MOFs, aunque, se ha logrado establecer cuáles serán las posibles topologías, los grupos funcionales de los ligantes orgánicos, así

como la comprensión de los entornos típicos de coordinación de metales o las condiciones de formación de los *SBU*s ayudan a comprender y dirigir la síntesis. La gran parte de los MOF que se han reportado se han sintetizado aplicando estrategias clásicas de síntesis química; estos se obtienen como el resultado de una reacción entre sales del metal y un ligante orgánico, es decir las uniones metal –ligante que se obtendrán son las que son favorables termodinámicamente. Además, aunque hablemos de un mismo sistema de reactivos iniciales si se varían ciertas condiciones experimentales (tiempo, temperatura, presión, concentraciones iniciales, pH, disolventes, etc.), pueden obtenerse distintas estructuras, debido a las *SBU*s, que son los que determinan la topología final de la red. A través de años de desarrollo e investigación en MOFs se han reportado distintos métodos para su síntesis.¹⁰

La temperatura de reacción es uno de los parámetros principales en la síntesis de MOFs, y normalmente se distinguen dos rangos de temperatura, solvotermal y no solvotermal, que dictan el tipo de reacción que deberá usarse.

La definición de reacciones solvotermales, según Rabenau, 1985:

“Reacciones que tienen lugar en recipientes cerrados bajo presión autógena por encima del punto de ebullición del disolvente”.⁵⁰

Por tanto, las reacciones no solvotermales son aquella que suceden por debajo o en el punto de ebullición a presión ambiente, lo que simplifica los requisitos sintéticos. En contraste con las reacciones solvotermales donde los propios vapores del solvente son los que generan la presión en el reactor.

5.1.4.2 Métodos Termiales.

Este tipo de métodos pueden ser hidrotermales si el disolvente utilizado es agua y solvotermales cuando se utiliza un disolvente orgánico como medio de reacción. El proceso de formación de cristales habitualmente utiliza un recipiente de teflón dentro de un autoclave. Las temperaturas de reacción dependen del punto de ebullición del solvente utilizado, generalmente se encuentran entre 100-200°C y a presión autogenerada por los vapores de la solución. El tiempo representa el

principal inconveniente de estos métodos; ya que algunas veces los tiempos que tardan en formarse los cristales de MOFs, van desde horas hasta semanas, sin embargo, los métodos termales siguen siendo los más ampliamente utilizados en la síntesis de MOFs.¹⁰

Generalmente, en los métodos termales las partículas resultantes son heterogéneas con respecto al tamaño, por lo que si es necesario obtener nano partículas de MOF (*nMOF*) homogéneas del mismo tamaño, los métodos asistidos por microondas y el método sonoquímico son los más idóneos.⁵¹

5.1.4.3 Método de reacción por microondas.

La irradiación con microondas proporciona la ruta más eficiente para reducir el tiempo de síntesis de los materiales porosos de varios días a unos minutos.⁵² Prácticamente este método implica una síntesis hidro/solvotermal, en donde el calentamiento de la solución de síntesis se consigue con microondas.⁵³

La síntesis asistida por microondas se ha aplicado en la preparación de algunos MOFs, como el ya mencionado MOF-5 o el HKUST-1.^{54,55}

5.1.4.4 Método Sonoquímico.

Los ultrasonidos inducen cambios físicos o químicos debido a la formación, crecimiento y colapso instantáneo de partículas sólidas o burbujas en fase líquida, proceso conocido como cavitación. Este proceso genera zonas de alta temperatura y altas presiones, capaces de promover una reacción química de formación de cristales.^{56,57}

La irradiación por microondas y el método sónico son los enfoques de calentamiento no convencionales más simples, económicos y eficientes disponibles. Ambas técnicas están teniendo un papel destacado en el campo de las síntesis de MOFs, donde el grado de aceleración de la síntesis y la reducción del tamaño de los cristales son las características más destacables de estos métodos; incluso son los que más se utilizan para obtener partículas nanométricas.⁵¹

Podemos clasificar las reacciones para la síntesis de materiales sólidos cristalinos en reacciones en solución y en estado sólido; en las primeras la disolución de los reactivos favorece el transporte de moléculas y, por lo tanto, acelera las reacciones como en los ejemplos anteriores; mientras que las reacciones en estado sólido generalmente se realizan a alta temperatura para que los reactivos entren en contacto entre sí a nivel molecular y lograr la síntesis.⁵⁸

La síntesis utilizando disolventes, es considerado un método tradicional que se ha aplicado en el desarrollo de sólidos cristalinos durante muchos años; sin embargo, el uso a gran escala (industrialmente) máxima sus costos e incluso algunos solventes orgánicos presentan implicaciones debido a que pueden ser perjudiciales para el ambiente. Actualmente, la investigación en MOFs se está inclinando en el desarrollo de técnicas de síntesis de materiales que son económicas y no perjudiciales para el medio ambiente, como la síntesis mecanoquímica relacionada con la reacción química motivada por la fuerza mecánica y que no involucra el uso de disolventes.⁵⁹

5.1.4.5 Método Mecanoquímico.

La síntesis mecanoquímica al ser libre de disolventes, puede considerarse no perjudicial para las cuestiones ambientales; aquí la unión de los metales y los ligantes se da a través de una fuerza mecánica que se produce en la molienda (con un mazo y mortero). de los reactivos, la sal metálica y el ligante orgánico. En los últimos años para garantizar la reproducibilidad y controlar la velocidad y la duración de la molienda, se utilizan los molinos eléctricos.^{57,59}

El método mecanoquímico presentan grandes ventajas: 1) los tiempos de reacción cortos, las reacciones se completan moliendo durante aproximadamente 5-60 min 2) debido al bajo costo y por ser “amigable” con el medio ambiente, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y sin el uso de solventes. 3) debido a que las sales metálicas u óxidos metálicos insolubles pueden usarse como materiales de partida en la reacción.⁵⁸

5.1.5 PROPIEDADES Y APLICACIONES DE LOS MOFS.

5.1.5.1 *General.*

Durante los primeros años del desarrollo de los MOFs, las investigaciones tenían el objetivo de sintetizar y explorar nuevas estructuras y topologías, y entre más resultados se obtenían, más propiedades excepcionales se les iban adjudicando a estos materiales; hoy en día es posible modular (hasta cierto punto), el MOF para obtener las propiedades ideales para cierta aplicación en específico, como se mencionó anteriormente. Es por esto que los MOF abarcan una amplia variedad de aplicaciones y tienen el potencial para explorar otras aplicaciones de distintas áreas del conocimiento, todo depende directamente de los bloques de construcción utilizados para el ensamblaje de la red.

5.1.5.2 *Algunas Propiedades.*

Al hablar de las propiedades de los MOFs, es imprescindible destacar la presencia de la alta porosidad extendida uniformemente por toda la red, que deriva en valores impresionantes de áreas superficiales.^{1,58} Otro de los muchos atributos de los MOF es el magnetismo. Este se puede implementar incorporando portadores de momento magnético como metales paramagnéticos o ligantes orgánicos o ambos; el magnetismo también se puede introducir en huéspedes, mientras que el MOF permanece no magnético.⁶⁰ La mayoría de las estructuras MOF magnéticas son aquellas que contienen centros metálicos paramagnéticos y, en particular, los metales de transición de la primera fila (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni y Cu). Estos metales, que pueden existir en diferentes estados de oxidación (Tabla 1), permiten la variación de los dos parámetros importantes, el número cuántico de espín y la anisotropía magnética.^{47,60}

5.1.5.3 *Aplicaciones.*

Otra forma de visualizar algunas propiedades de los MOFs es a través de sus aplicaciones. Por ejemplo, las propiedades mecánicas de los MOF como la rigidez, cambian según el tipo de aplicación: para el almacenamiento de fluidos, gases u otras moléculas huésped, *sensing*, entre otras aplicaciones, generalmente se utilizan estructuras cuyos elementos de construcción confieran rigidez y firmeza a

los MOFs.^{1,5,44,61} Por el contrario, si la aplicación implica el almacenamiento y la liberación de moléculas huésped, se prefieren elementos de construcción que con la aplicación de estímulos externos induzcan cambios conformacionales en el MOF, permitiendo la salida de las moléculas retenidas dentro de los poros de las MOFs.¹ Además, los MOF abarcan otras aplicaciones interesantes, tales como separación/ almacenamiento de gases, adsorción de moléculas, catálisis, purificación de agua y aire, poseen propiedades bactericidas y un gran potencial médico y biomédico.⁶²⁻⁶⁷

Básicamente, la mayoría de las aplicaciones tienen como fundamento la característica de los MOFs de comportarse como anfitriones (*host*) de moléculas huésped (*guest*). La propiedad de adsorción está presente en todos los MOFs, a continuación, se comentan brevemente las aplicaciones de la adsorción relacionadas con el presente trabajo.

5.1.5.3-1 Adsorción

Una de las propiedades más exploradas de los MOFs se da a través del mecanismo físico de la adsorción. La adsorción es un fenómeno de superficie, que, en pocas palabras, involucra la retención de átomos, iones o moléculas de gases, líquidos o sólidos en una superficie de naturaleza diferente.⁴ La mayoría de las aplicaciones de los MOFs están basados en este fenómeno físico, ya que les permite actuar como anfitriones de moléculas huésped. Generalmente la retención se da en la superficie externa o en los compartimentos porosos de los MOFs, este último proceso permite la encapsulación de una gran variedad de especies químicas, en función de la naturaleza electroquímica de la red.¹

5.1.5.3-2 Almacenamiento y separación de gases.

Ambas aplicaciones fueron las primeras en ser estudiadas para los MOFs, debido a su propia naturaleza ultraporosa, por lo que las especulaciones de ser buenos candidatos para el almacenamiento y separación de gases quedaron atrás confirmando que incluso pueden ser mejores que las zeolitas o el carbón activado. Los estudios se centraron inicialmente en la adsorción de hidrogeno, metano y CO₂.^{1,68}

El hidrogeno es considerado como la energía limpia ideal debido a que contiene 2.6-3 veces más energía por unidad de masa que la gasolina, siendo una alternativa limpia contra el uso de combustibles fósiles.⁶⁹ Sin embargo, existen complicaciones considerables que aun impiden su aplicación; debido a esto los esfuerzos por el almacenamiento de hidrogeno a través de MOFs se ha potencializado.⁶¹ Desde el primer MOF que se estudió para la adsorción de hidrogeno en 2003, el MOF-5, se ha ido cada vez mejorado un poco más la capacidad de adsorción del hidrogeno.^{2,61,68}

El metano es otra prometedora alternativa a los combustibles fósiles. Además de que es un gas que contribuye al efecto invernadero, por lo que un gran número de MOFs se han explorado para el almacenamiento de CH₄. El HKUST-1, es uno de los MOFs representativos para dicha aplicación, ya que exhibe un excepcional volumen de almacenamiento contra el metano a temperatura ambiente.⁷⁰

El CO₂ también es un gas causante del efecto invernadero y su incremento por acciones antropogénicas han ido aumentando inconmensurablemente en la última década.^{17,18,20} Por lo que, si se desea contrarrestar los efectos de cambio climático, hablar de las emisiones de CO₂ siempre será un tema primordial. Desde sus inicios los MOFs han tenido un papel importante en el desarrollo de técnicas prometedoras para la separación y captura del CO₂.⁷¹ Los MOFs funcionan como tamices moleculares en la separación de CO₂ en mezclas gaseosas y en mezcla con biogás.^{4,71-73}

5.1.5.3-3 Purificación de aire.

Sumándole a las ya mencionadas propiedades de alta porosidad y áreas superficiales arriba de 7000 m²g⁻¹, la alta estabilidad térmica y la relación directa con el almacenamiento y la separación de gases, los MOFs son los candidatos ideales para la purificación de aire.⁶³ En los últimos años se han propuestos distintos MOFs como filtros adsorbentes y fotocatalizadores para el control de la contaminación del aire los llamados *MOFilter*.^{13,64,65,67} Estos Filtros MOFs presentando ventajas contra los filtros a base de fibras.^{13,18} También se han utilizado MOFs para eliminar gases tóxicos y vapores.^{63,66}

5.1.5.3-4 Actividad Catalítica

Por todas las propiedades descritas con anterioridad, los MOFs son candidatos prometedores para la catálisis heterogénea.¹ La catálisis heterogénea hace hincapié en que el catalizador se encuentra en una fase distinta a los reactivos. La actividad catalítica de un MOF puede deberse, a los centros metálicos presentes o los sitios abiertos provenientes de los ligantes.⁵

5.1.5.3-5 Actividad Fotocatalítica.

Los MOF son, además, prometedores fotocatalizadores heterogéneos; en la búsqueda de nuevos materiales para el almacenamiento de energía fotónica, los MOFs resultaron tener aplicación en campos de fotocatalisis. La fotocatalisis hace referencia a una reacción catalítica que involucra la absorción (o la interacción directa) de luz por parte de un catalizador o sustrato. Las redes metal orgánicas son fotocatalizadores eficientes en una amplia variedad de procesos, como la fotogeneración de hidrógeno a partir de agua (*water splitting*), fotorreducción del CO₂ y recientemente actividad fotocatalítica bactericida.^{13,64,74}

5.1.5.3-6 Actividad fotocatalítica bactericida.

Li en 2019 demostró que con el ZIF-8 (un MOF zinc-imidazolato) existía una eficacia de inactivación contra *Escherichia coli* > 99.9999% (en solución salina, tras 2 h de tratamiento de irradiación solar simulada hacia el ZIF-8).¹³ El ZIF-8 superó a los fotocatalizadores biocidas óxido de zinc (ZnO) y óxido de titanio (TiO₂), en velocidad de inactividad y eficiencia.²⁹ Según estos trabajos el O₂ presente en la atmósfera podría activarse fácilmente mediante centros catalíticos fotoinducidos (por la exposición a la radiación UV) de Zn⁺ dentro de los poros de las MOF para producir •O₂⁻ mediante transferencia de electrones, así la formación de ROS como •O₂⁻ y H₂O₂ fue el principal proceso responsable de la actividad bactericida del ZIF-8. Además, ZIF-8, se utilizó como *MOFilter* (filtros a base de MOFs) mostrando un rendimiento sobresaliente para el control de la contaminación del aire y la protección personal, funcionando como un medio de filtración con un 97% de eficiencia de captura de partículas en suspensión (PM: *particulate matter*) a una velocidad de flujo de 0.7 ms⁻¹, así como de presentar una

superficie fotoinductora que mata a las bacterias del aire con > 99.99% de eficiencia bactericida.

5.1.6 ESTRUCTURA DEL MOF DE ESTUDIO.

Antes de describir el MOF utilizado en el presente trabajo, a continuación, se comentan las categorías en las que puede incluirse esta estructura.

5.1.6.1 Zn-MOFs.

Los iones metálicos más comunes utilizados en la síntesis de MOF son Zn (II) y Cu (II), por lo que es muy común categorizarlos como Zn-MOFs o Cu-MOFs respectivamente.^{8,75}

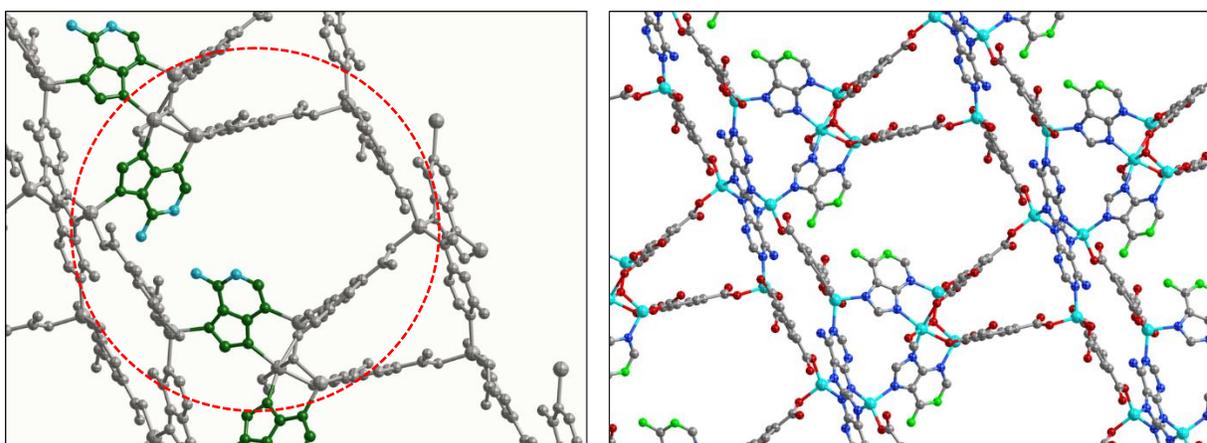
5.1.6.2 BioMOFs.

El término Bio-MOF fue popularizado en 2009 por el grupo de Rosi como una nueva familia de MOF, tras incorporar adenina como una unidad de construcción secundaria (SBU) en una estructura conocida como BioMOF-1.⁴⁴ Sin embargo, Imaz *et al.* en una revisión sobre este tema, definió a los BioMOFs como estructuras metal orgánicas con el criterio único de la presencia de una biomolécula dentro de su estructura (red metal-biomolécula), generalmente aminoácidos y bases nitrogenadas.⁷⁶

5.1.6.3 Estructura $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$.

El BioMOF $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ fue reportado en el 2017, es una estructura a base de zinc, adenina y ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (BTC) obtenida a través de una reacción hidrotermal; en la imagen de la izquierda de la Figura 12 cada poro de la estructura (encerrado en rojo) presenta dos adeninas (en verde) apuntando directamente hacia el centro del poro, y que además que por cada adenina dentro del poro existen dos átomos de N libres que podrían funcionar como bases de Lewis (esferas color azul claro en las adeninas verdes), en materiales similares esta disposición de las adeninas ha demostrado tener una alta selectividad en la adsorción del CO_2 en una mezcla de distintos gases, sumándole que es una red aniónica, los autores señalan a este compuesto como un candidato para funcionar como anfitrión de múltiples moléculas catiónicas.^{3,14} De la estructura de $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$

destacan los centros metálicos de Zn-O distribuidos uniformemente por toda la red (Figura 12, derecha, esferas color cian), dichos centros pueden ser foto-inducidos con una fuente de energía externa y presentar actividad fotocatalítica importante, como en los estudios de desinfección biológica mencionados arriba.^{9,13,77,78} Por todas estas características el BioMOFN tiene el potencial para ser un material de filtración reciclable y biocida, materiales altamente deseados en filtros para el control de la contaminación del aire. El modelo de la estructura del BioMOFN permite tener un mayor acercamiento y entendimiento de los grupos funcionales potencialmente accesibles, que permitirán la aplicación del BioMOFN en la filtración de aire y en un futuro en la desinfección biológica.



**Figura 12. Estructura $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ (BioMOFN).
Elaboración propia.**

5.2 MARCO EXPERIMENTAL.

5.2.1 Síntesis de la Red $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ (BioMOFN).

Para la síntesis del BioMOFN $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ se utilizó la metodología descrita por Giles-Mazón *et al.*, en 2017 (con unas ligeras modificaciones) la cual consiste en una reacción hidrotermal de los reactivos: cloruro de Zinc junto con adenina y ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (BTC) como ligantes disueltos en dimetilformamida (DMF) (Figura 13).¹⁴

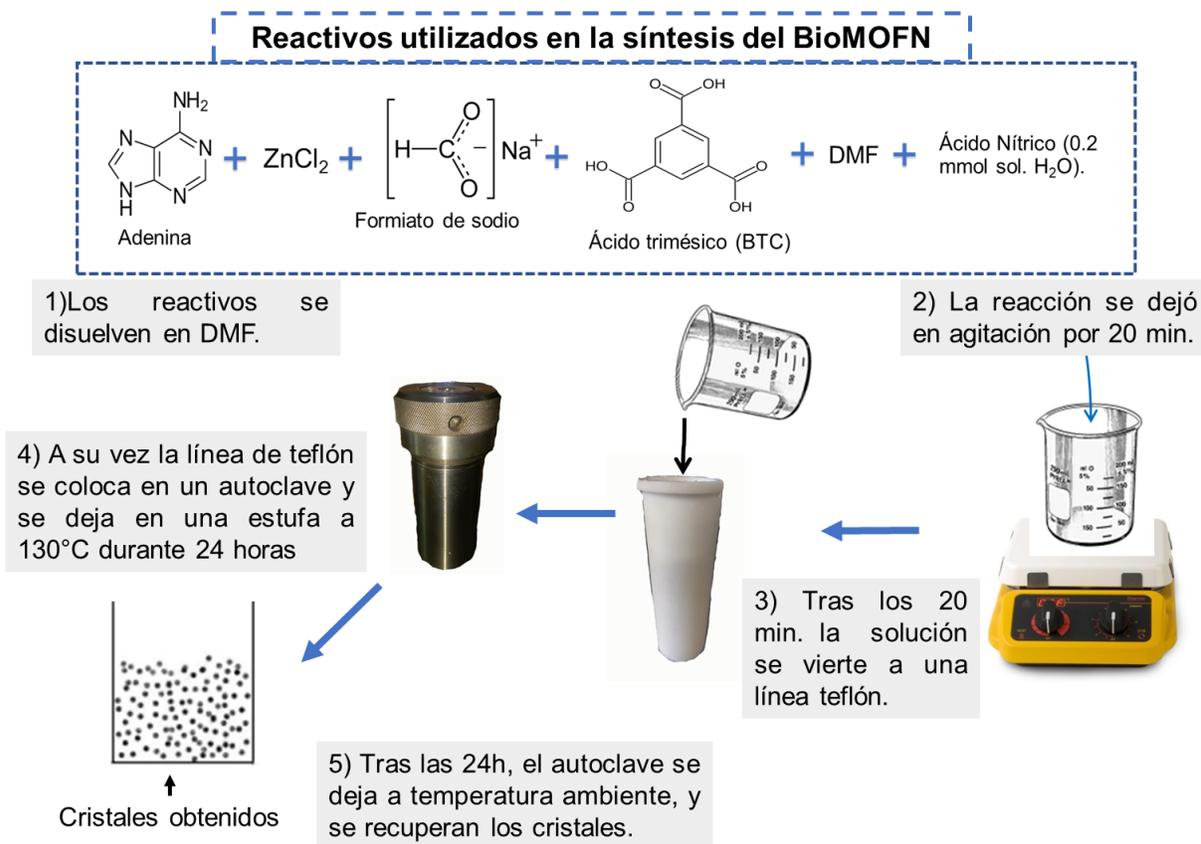


Figura 13. Resumen ilustrativo de la síntesis de los cristales de la red BioMOFN.
Elaboración propia.

Los reactivos fueron añadidos en un solo vaso en las proporciones y el orden siguiente:

- 0.6155 mmol de Cloruro de Zinc (ZnCl₂).
- 4ml de DMF, para disolver el ZnCl₂.
- 0.614 mmol de Adenina.
- 0.614 mmol de Formiato de Sodio (CHNaO₂).
- 4ml de DMF.
- 0.618 mmol de Ácido Trimésico (BTC).
- 4 ml de DMF.

- 3 ml de solución acuosa de ácido nítrico (0.2 mmol).

La solución obtenida se traspasó a un vaso de teflón con tapa, y esté a su vez se colocó en una autoclave por 24 horas en una estufa a 130 °C, lo que permite la reacción solvotermal, ya que el punto de ebullición del DMF es de 153°C. Pasando las 24 horas y una vez que se enfrió el autoclave, se recuperan los cristales incoloros del BioMOFN, después se lavaron dos veces con DMF y por filtrado del solvente se secaron.

5.2.2 Previsualización de los cristales en microscopía óptica (M.O.).

Posterior al filtrado y la recuperación de los cristales, la primera observación detallada de los cristales obtenidos fue a través de un microscopio óptico marca Leica® modelo DM500. Conocer la integridad de los cristales una vez recuperados permite predecir si estos serán funcionales para la aplicación deseada y adecuados para los análisis posteriores (Figura 14).



Figura 14. Microscopio Óptico DM500, Leica®.

5.2.3 Caracterización BioMOFN.

La caracterización de la red será por análisis de Difracción de Rayos X de polvos (PDRX) con el fin de confirmar la estructura cristalina del BioMOF, de la mano de una Espectroscopia infrarroja (FT-IR) para determinar los modos vibracionales de los grupos funcionales de la estructura; Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) para determinar la forma y tamaño de los cristales sintetizados.

5.2.3.1. Difracción de Rayos X de polvos (PDRX).

Con la finalidad de analizar la fase cristalina de los sólidos incoloros obtenidos, se realizó el análisis PDRX correspondiente; con esta técnica también es posible determinar las estructuras, por la comparación de los difractogramas obtenidos con los que se encuentran en las bases de datos. El análisis de la estructura BioMOFN se realizó en un difractómetro polvos modelo Ultima IV marca Rigaku® (Figura 15), siguiendo las siguientes condiciones:

- Intervalo de medición: 0° hasta 30° (2θ).
- Tamaño del paso: 0.02°

5.2.3.2 Espectroscopia infrarroja (IR).

El análisis por espectroscopia infrarroja (IR) permite determinar los modos vibracionales de los grupos funcionales de la estructura, por lo que puede obtenerse un perfil preliminar de esta, sin embargo, no es una técnica definitiva y generalmente para identificar un compuesto es necesario efectuar otros análisis.

El análisis IR se realizó en un espectrómetro IRTracer-100FT- Shimadzu® con un ATR (*Attenuated Total Reflection*) de ventana de diamante (Figura 16).



Figura 15. Análisis PXRD. Difractómetro de polvos (Ultima IV, marca Rigaku®).

5.2.3.3 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

La microscopía electrónica permite obtener un perfil muy detallado sobre la superficie y morfología de los cristales obtenidos. Las electromicrografías del BioMOFN fueron obtenidas con el microscopio electrónico de barrido (SEM) JCM-6000 marca JEOL (Figura 17). La intensidad del haz de electrones fue de 5 kV.



Figura 16. Análisis de espectroscopía IR. Espectrómetro IRTracer-100 Shimadzu®.



Figura 17. Microscopio Electrónico de Barrido (SEM-JEOL, JCM 6000).

5.2.4 Evaluación de la capacidad de filtración de partículas contaminantes por el BioMOFN.

5.2.4.1 Procedimiento para la construcción del Instrumento de dos cámaras para el experimento de filtración de aire para la retención de partículas.

Los experimentos de filtración de aire del BioMOFN se realizará en un sistema sencillo de dos cámaras (Figura 18). Cada cámara tiene un volumen aproximado de 3.375 Litros. De entre los materiales disponibles para su construcción se optó por utilizar acrílico transparente, polimetilmetacrilato (PPMA). Hay diversos motivos por el cual utilizar PPMA, si se compara contra el vidrio convencional, éste presenta una mayor resistencia contra impactos de golpes, lo que permite transportarlo grandes distancias con el mínimo riesgo de terminar con daños; además de que puede modificarse fácilmente sin utilizar equipo costoso o especializado.

Se utilizaron hojas de acrílico con las siguientes dimensiones:

- Cuatro piezas 15cm x 30cm x 0.6cm.
- Tres piezas 15cm x 15cm x 0.6cm, dos poseen un agujero en el centro con diámetro de 5 cm cuyo propósito es colocar el filtro MOF o el ventilador en él. El ventilador utilizado es de 5V, que originalmente se utiliza en el sistema de enfriamiento de una PC.

La Figura 18 detalla el procedimiento para la construcción del sistema de dos cámaras.

5.2.4.2 Experimento de retención de partículas contaminantes.

El sistema de dos cámaras básicamente funciona de la siguiente manera: el primer compartimiento consiste en una cámara de generación y mezcla de partículas contaminantes y una cámara subsecuente de recolección post filtración. Las partículas pasan de la cámara de generación a través del BioMOF, a la cámara de recolección usando un ventilador con el que puede controlarse el flujo de aire. En la cámara de generación y mezcla, las partículas contaminantes

provendrán de humo de cigarrillos de tabaco y de inciensos comerciales tal como los métodos descritos por Zhang *et al.* 2016, Lee y Jeon 2020, y Bian *et al.* 2018.^{18,65,79} Otra forma es suministrar una mezcla de gases (entre ellos CO₂, por ser causante del efecto invernadero) desde la cámara de generación hasta la cámara de recolección (Figura 19 y Figura 20).

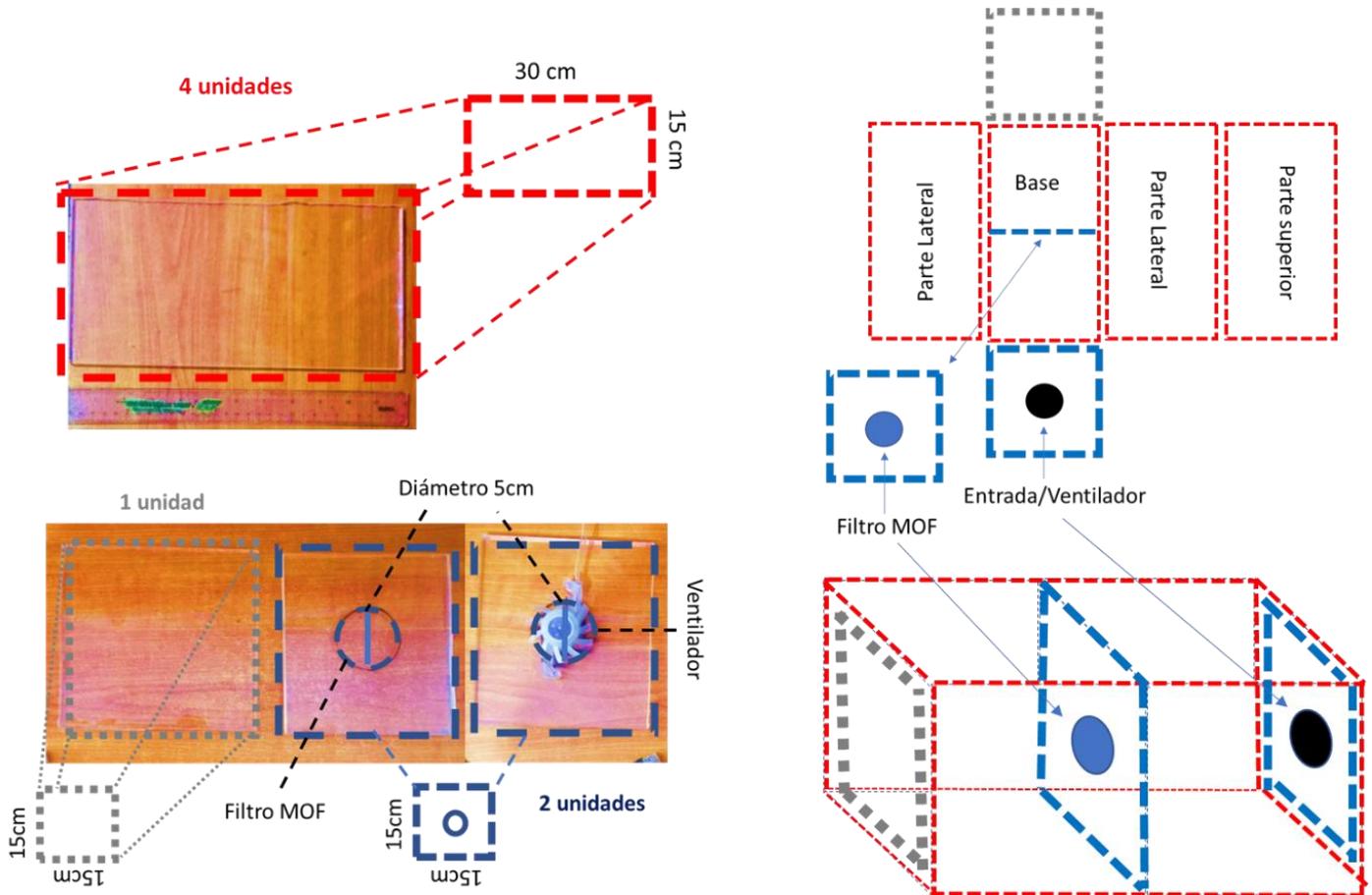


Figura 18. Elementos necesarios para la construcción del instrumento de pruebas para medir la eficiencia de retención de PM por el Filtro MOF. Son necesarias cuatro unidades de láminas de acrílico de dimensiones 15cm x 30cm x 0.6cm (en rojo), que funcionan como las paredes laterales, la base y la parte superior (que funciona como tapa). De las tres unidades con dimensiones 15cm x 15cm x 0.6cm (en azul), dos poseen un agujero en el centro con diámetro de 5 cm cuyo propósito es colocar el filtro MOF o el ventilador en él; y la tercera hoja de acrílico (en gris) funciona como la pared restante de la caja.

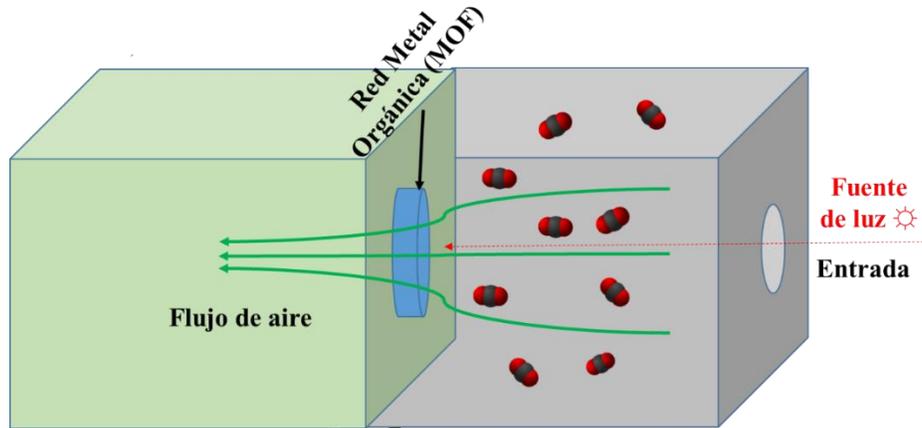


Figura 19. Representación esquemática del experimento de filtración del BioMOF usando gases. En la cámara de generación a través de la entrada es posible suministrar una mezcla de gases. En el esquema se representa al CO₂, debido a que el BioMOFN tiene una interacción directa con este gas.¹⁴

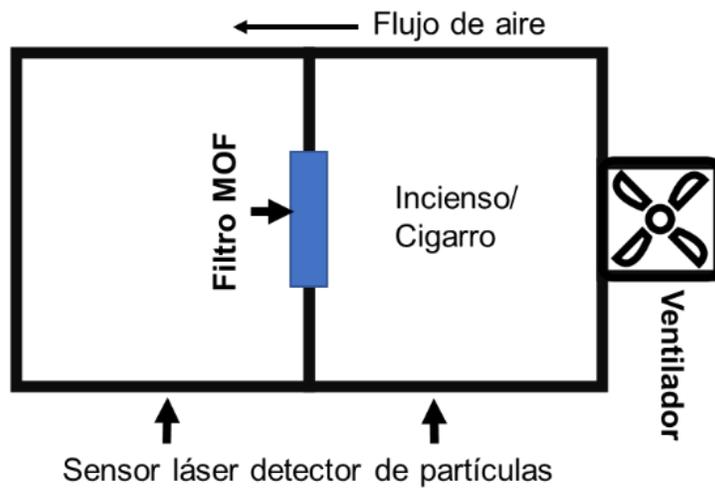


Figura 20. Experimento de filtración del bioMOFN usando humo de cigarrillos o inciensos. En la cámara de generación las partículas contaminantes provienen de fuentes como el incienso o cigarrillos de tabaco una vez que hacen combustión.

5.3 PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

5.3.1 Resultados de la síntesis.

Tras la síntesis solvotermal, se recuperaron cristales incoloros mediante la filtración del solvente (Figura 21).



Figura 21. Vista macroscópica de los cristales recuperados. Se recuperaron cristales incoloros, en la cantidad adecuada para continuar con la caracterización.

5.3.2 Microscopía Óptica (M.O.).

Mediante microscopía óptica (M.O.) se obtuvo un perfil preliminar de la morfología y tamaño de los cristales obtenidos, en las micrografías de arriba de la Figura 22 se distinguen zonas oscuras que son cristales de BioMOFN maclados, y con crecimiento irregular, y al fondo con muy poca nitidez se distinguen cristales individuales e incluso algunos fragmentados. Aunque pareciera no tener relación, una forma de obtener cristales individuales y de mayor tamaño se debió a un solo cambio en la metodología. Según la metodología de síntesis realizada en el 2017, es necesario utilizar dos recipientes, para disolver los reactivos individualmente y una vez disueltos juntarlos en un solo recipiente donde continua la reacción; sin

embargo, el cambio de hacer la reacción en un solo recipiente reduce que los cristales salgan maclados. Una posible explicación sobre la agrupación asimétrica de los cristales del BioMOFN puede deberse al ligante orgánico adenina que presenta al menos cuatro sitios de coordinación y/o al BTC que presenta tres sitios de coordinación.

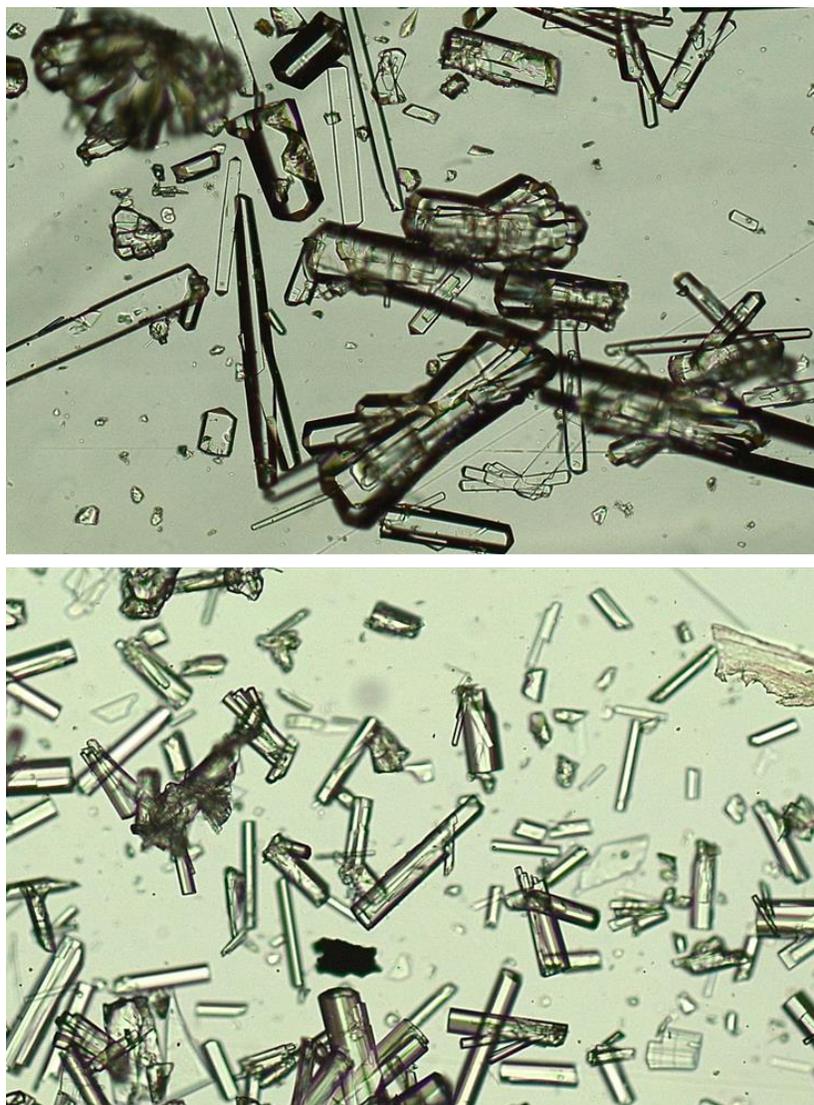


Figura 22. Análisis morfológico en microscopía óptica. Las zonas oscuras en las micrografías representan cristales de BioMOFN maclados, y con crecimiento irregular, al fondo se distinguen cristales individuales e incluso algunos rotos.

5.3.3 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM: Scanning Electronic Microscopy).

Posteriormente, con la microscopia electrónica de barrido (SEM) se confirmó que los cristales obtenidos presentaron el tamaño adecuado para el desarrollo de siguientes experimentos; como se observa en la Figura 23, la longitud de los cristales individuales sin romper fue de aproximadamente medio milímetro (428 μm para el cristal mostrado en la electromicrografía de la izquierda), sin embargo, como se visualizó con anterioridad en M.O, algunos cristales se encontraron fracturados y posiblemente se rompieron durante la colecta del material.

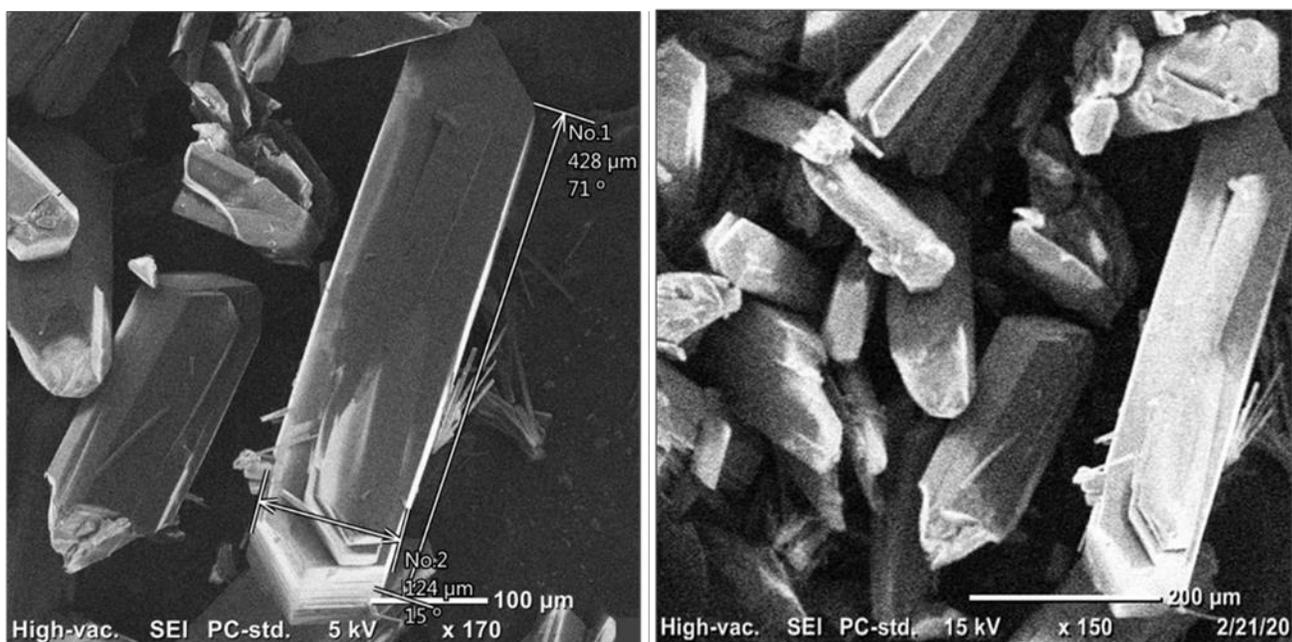


Figura 23. Análisis morfológico en microscopia electrónica de barrido (SEM) de los cristales de BioMOFN.

5.3.4 Resultados de la caracterización: IR

El análisis de FT-IR del material obtenido permitió determinar la presencia de las bandas del espectro de IR características del BioMOF: las bandas 3332 (*br*), 3154 (*br*), pertenecen a vibraciones de $-\text{NH}-$ y $-\text{NH}_2$ de la adenina; la banda 1619(*s*) se asocia a los carboxilatos del BTC; posiblemente la banda 1469 (*w*) representa la vibración C-N; 1344(*s*) a la presencia de $-\text{CH}_3$; 1223 (*s*) representa probablemente

la unión C-C; y la banda 574 (s) representa la unión del metal con el NH₃ (Figura 24).

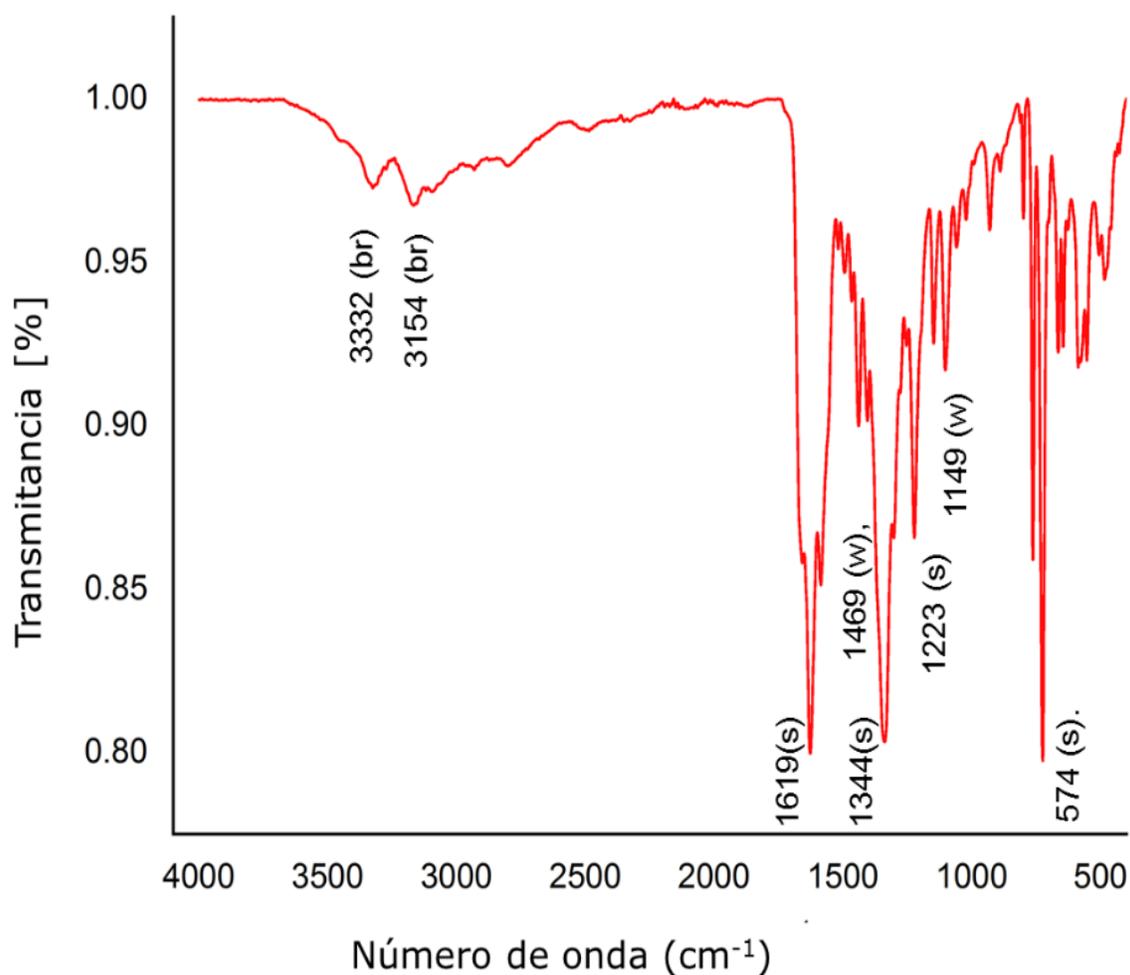


Figura 24. Análisis de las bandas del espectro FT-IR de los cristales de BioMOF.

5.3.5 Resultados de la caracterización: DRXP.

Con la Difracción de Rayos X de polvos se logró determinar que los cristales obtenidos, efectivamente se trataban de la fase cristalina correspondiente al BioMOFN Zn₇(Ad)₄(BTC)₄(DMF)₄O•4DMA•3DMF•4H₂O (Figura 25), y que también la integridad de la estructura se mantuvo tras la desolvatación. En el difractograma del material obtenido tras la síntesis se puede observar que los picos más grandes coinciden con los picos más grandes del difractograma del simulado. Estos

resultados también demuestran que los cristales son adecuados para ser soportados en α - alumina para formar las membranas que funcionaran como filtros para experimentos posteriores; o incluso crecerlos en algunos materiales fibrosos que maximicen la propiedad de filtración.

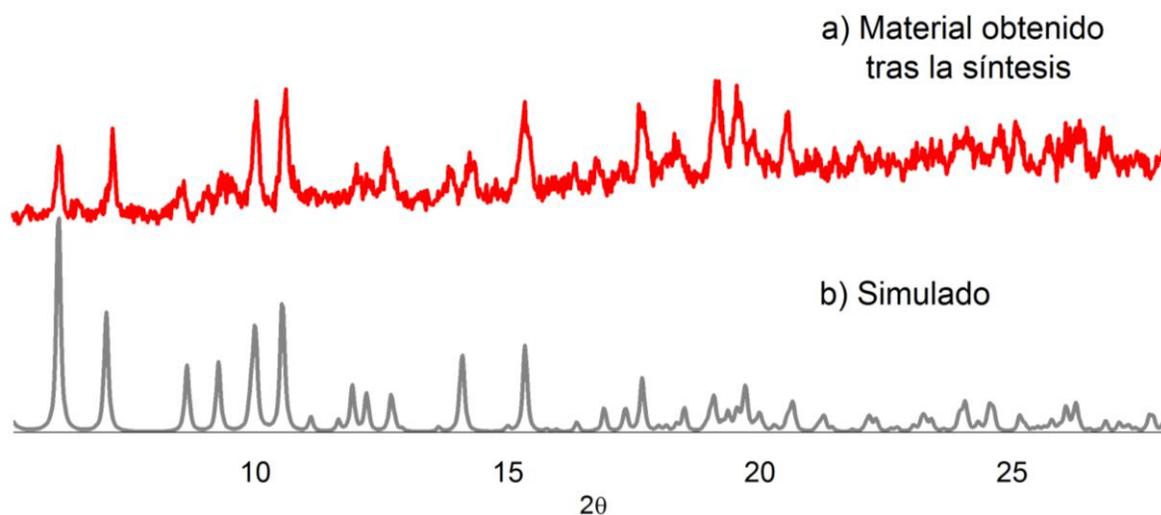


Figura 25. Difractograma de los cristales de BioMOFN.

5.3.6 Modelado de la estructura $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)_O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$.

Se modeló la estructura del BioMOF en el software de acceso “*Mercury-Crystal Structure Visualisation*” del Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC) para tener un mayor acercamiento a la estructura y poder determinar una aplicación potencial según los grupos funcionales presentes en el BioMOF. Una característica importante son los centros metálicos de Zn uniformemente distribuidos por la red; además, existen siete átomos Zn por cada cuatro moléculas de Adenina presentes en la estructura. Los centros metálicos de Zn es lo que permitió al ZIF-8 generar ROS y así lograr una inhibición en el crecimiento de *Escherichia coli* y otros microorganismos (Figura 26). Y no solo el ZIF-8 también otros Zn-MOFs, tienen el mismo comportamiento; estos centros metálicos de Zn presentan el potencial de inhibir el crecimiento de ciertas especies de microorganismos.^{9,77,78} Una vez excitados los centros de Zn (pueden ser excitados

con luz), estos pueden generar especies reactivas del oxígeno (ROS) a partir del O_2 atmosférico y son estas especies las responsables de eliminar a estos microorganismos aledaños.

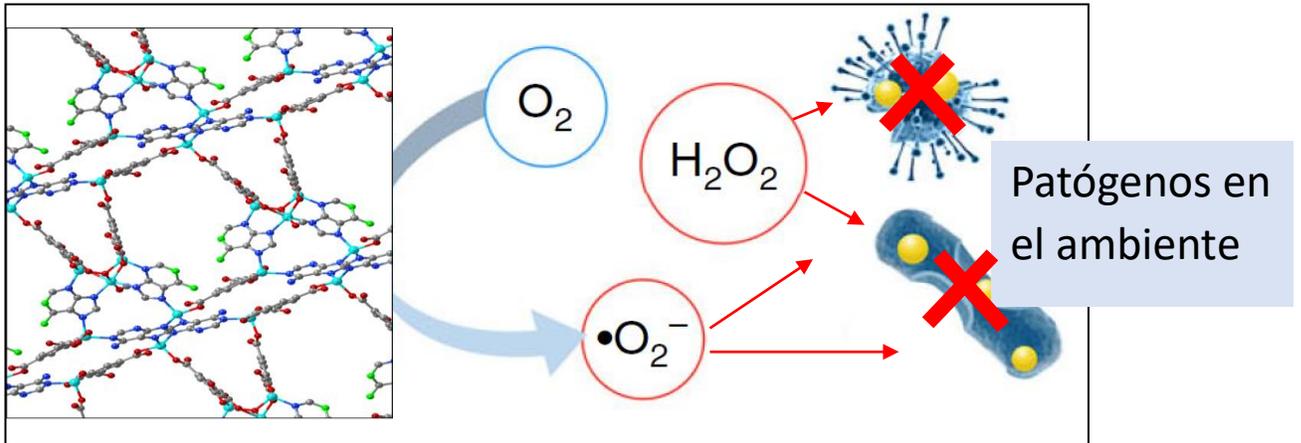


Figura 26. Mecanismo hipotético sobre la desinfección aérea por los Zn MOFs.
Figura adaptada de la referencia 13 (Li et al., 2019).

5.3.7 Instrumento de dos cámaras para la filtración de aire,

El modelo final del sistema de dos cámaras para los experimentos de filtración se muestra en la Figura 27; esta consiste en una cámara de generación donde se generan las partículas de la combustión de cigarrillos e inciensos; y por medio del ventilador se genera un flujo de aire que pasa a la cámara post filtración a través del BioMOF que funciona como filtro (Figura 28). El ventilador puede modificarse de modo que el flujo de aire de la cámara de generación corra en sentido opuesto.

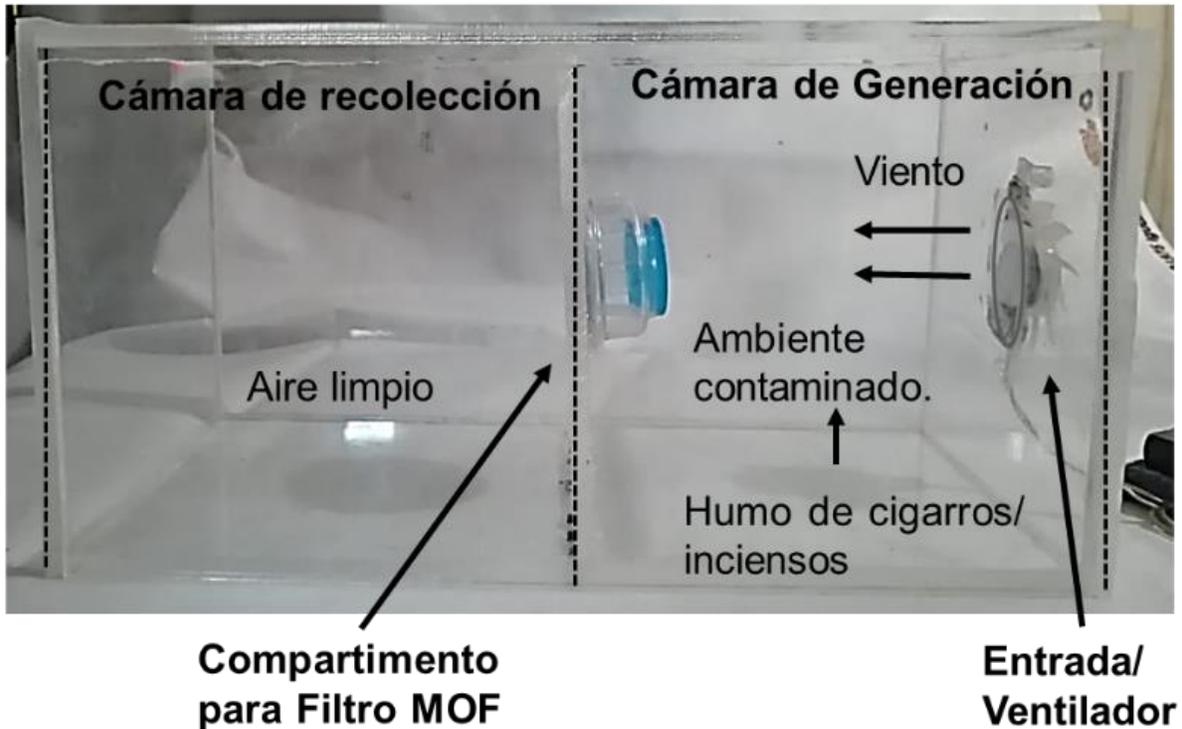


Figura 27. Modelo final del Instrumento de dos cámaras para el experimento de retención de partículas contaminantes por el MOF.

Como lo muestra la Figura 26, el propósito de utilizar una fuente de luz que apunte directamente al Filtro MOF, es el de excitar los centros metálicos de Zn presentes en el BioMOFN en un proceso similar realizado con en el ZIF-8.¹³ En el instrumento dicha luz es emitida por un LED (*light-emitting diode*) de 3V y esta puede colocarse de modo que apunte directamente al centro del instrumento según la posición que se le dé en el ventilador (Figura 28); además que indica si el ventilador se encuentra encendido debido a que comparte la misma conexión que llega a la pila o fuente de energía. Además, es posible integrar una fuente de luz con mayor energía que permita excitar estos centros metálicos.

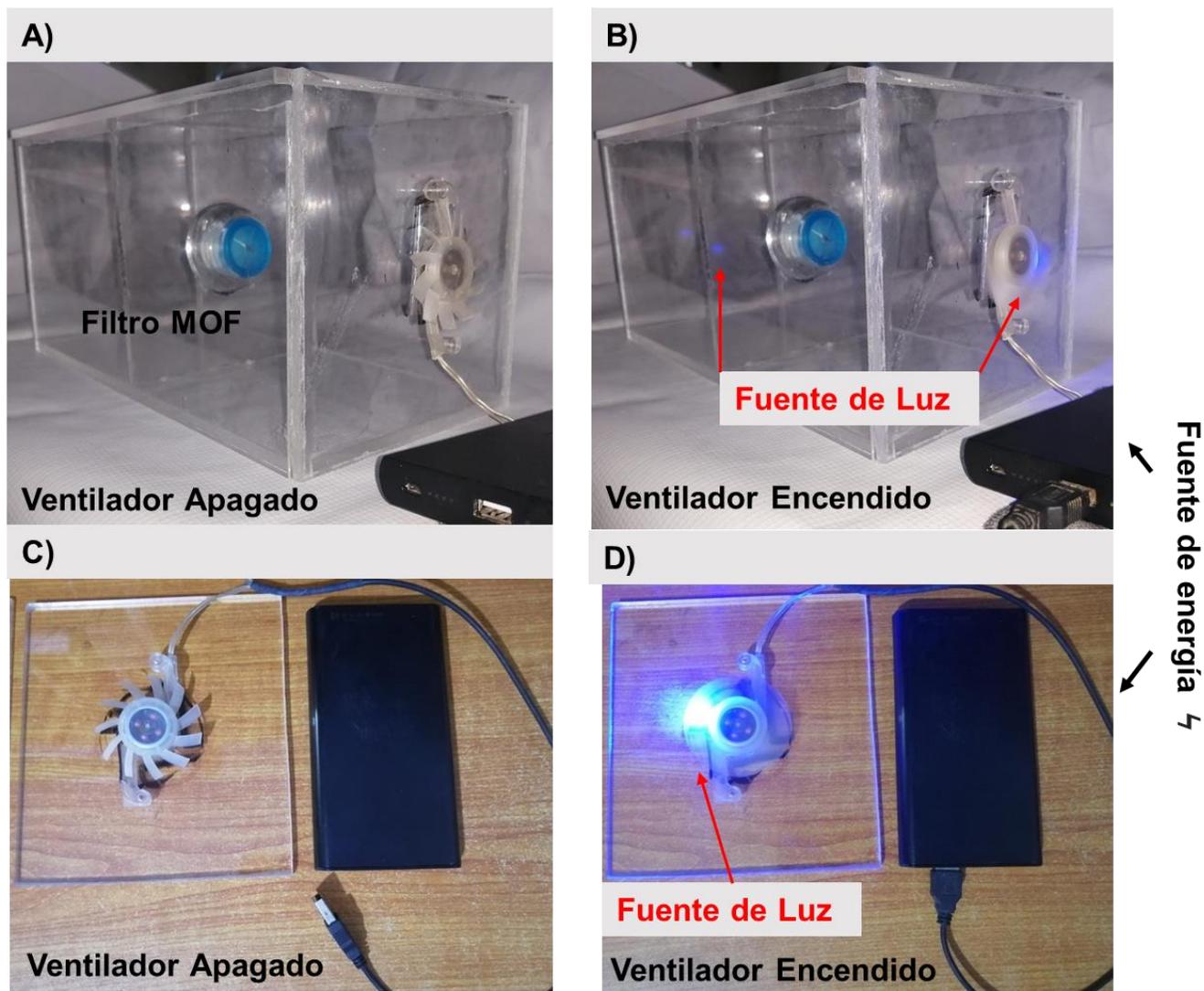


Figura 28. Vista lateral del Instrumento utilizado en el experimento de retención de partículas contaminantes. A) Acercamiento al compartimiento para el filtro MOF y al ventilador. B) Una vez encendido el ventilador permite el flujo de aire dentro del instrumento y a su vez emite una fuente de luz que apunta en dirección al compartimiento donde se encuentra el MOF. C) Cara lateral del sistema, el ventilador y la luz se encienden simultáneamente por medio de una pila. El ventilador es de 50 mm y de 5V; y la luz LED azul de 3V.

5.3.8 Cartel Científico.

El cartel científico de título “UN MOF DE ZINC-ADENINATOS CON ACTIVIDAD BACTERICIDA FOTO-INDUCIDA PARA LA FILTRACIÓN DE AIRE” fue presentado en la Segunda Bienal estudiantil de Ciencia y Tecnología 2020 de la Universidad Autónoma del Estado de México llevada a cabo en diciembre del 2020 (Figura 29 y Apéndice A).



UN MOF DE ZINC- ADENINATOS CON ACTIVIDAD BACTERICIDA FOTO- INDUCIDA PARA FILTRACIÓN DE AIRE.

Edwin Anibal Giles Mazón. Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química, Toluca de Lerdo, México. edwin.agm.bt@gmail.com

1. INTRODUCCIÓN

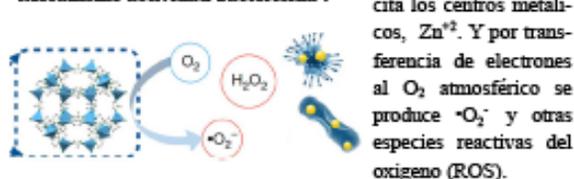
CONTAMINACIÓN DEL AIRE



Redes metal orgánicas MOFs: materiales cristalinos formados por iones metálicos y ligantes orgánicos. Distintas aplicaciones por su alta porosidad y gran área superficial.

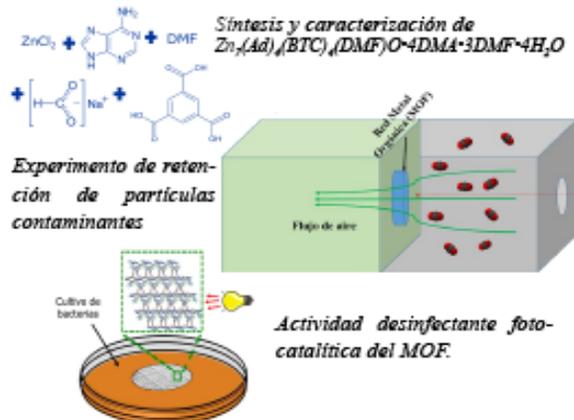


Mecanismo actividad bactericida :



Objetivo: Utilizar MOFs para la retención de partículas contaminantes y eliminación de patógenos .

2. METODOLOGÍA



3. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Síntesis y caracterización

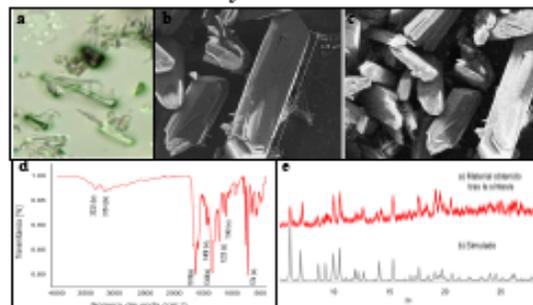


Figura 1. Cristales incoloros de ~428µm de long. (a-d); (d) espectro IR y DRXP (d).

Modelado de la estructura MOF Zinc-Adeninas

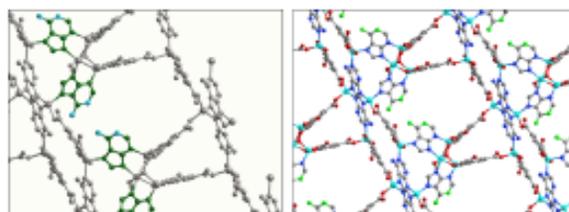


Figura 2. Los poros contienen 4 átomos de N libres (izquierda). Átomos de Zn distribuidos por toda la red (Dym, derecha).

4. CONCLUSIONES

Síntesis y Caracterización: Mejoras en la metodología [1].
Modelado 3D: MOF, candidato potencial para (a) la filtración de aire y su desinfección biológica (b):
 (a) Dos Adeninas apuntan hacia el centro de cada poro y tienen dos N (cada una) con sitios básicos de Lewis libres, disposición, que permite una buena adsorción y selectividad por el CO_2 en una mezcla de gases, en materiales similares [5].
 (b) Núcleos de Zn^{+2} distribuidos por la red, pueden fotoexcitarse para formar ROS. MOFs de Zn similares [2] poseyeron actividad antibacteriana contra distintos microorganismos (hongos y bacterias).

5. REFERENCIAS

- (1) A. Giles-Mazón, E. Gernale-Ramos, I. Rosano-Ramos, F. Roldán-Ramos, E. Torres, E. López, N. E. Barrios-Díaz, C. Yacobi-Guerrero, V. Balcázar-Silva, M. Synthesis and Characterization of a Bio-MOF Based on Metal-Adenine Dinucleotide Ligand and Zinc Ions, 2017, Vol. 469.
- (2) L. F. Feng, X. L. J. Hsu, Y. Zhang, J. Wang, H. Yu, A. Zhou, J. et al. Metal-Organic Frameworks with Photocatalytic Bactericidal Activity for Integrated Air Cleaning, Nature Communications 2019, 10(1).
- (3) Lefevré, J.; Ivin, J. S.; Paul, M.; Glaser, D.; Pizarro, A. The Contribution of Outdoor Air Pollution Sources to Premature Mortality on a Global Scale, Nature 2015, 525 (7569), 367-371.
- (4) DeCosta, J. B.; Peterson, G. W. Metal-Organic Frameworks for Air Purification of Toxic Chemicals, Chemical Reviews 2014, 114(11), 5095-5221.
- (5) An, J.; Oehl, S. J.; Ruel, N. L. High and Selective CO_2 Uptake in a Cobalt Adenine Metal-Organic Framework Exhibiting Pyridine- and Amine-Decorated Pores, Journal of the American Chemical Society 2009, 131(1), 38.



Figura 29. Cartel Científico presentado la Segunda Biental estudiantil de Ciencia y Tecnología 2020, UAEM.

5.4 CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.

De los resultados podemos concluir que:

Se logró establecer una metodología para síntesis del BioMOFN con ligeras modificaciones a la reportada en 2017; la síntesis sucede en un solo recipiente y se modifica el orden en el cual se agregan los reactivos, a diferencia de como inicialmente se planteó. Estas modificaciones permitieron mitigar uno de los principales problemas a la hora de sintetizar el BioMOFN el de obtener cristales individuales no maclados y de tamaño milimétrico (Figura 23), además en los resultados de PDRX e IR es posible distinguir que la fase cristalina es la misma que la reportada en 2017 y por lo tanto las modificaciones al método no cambiaron la estructura cristalina del BioMOFN (Figuras 24 y 25).

El modelo de la estructura del BioMOFN, permite hacer una primera observación de los grupos funcionales y/o átomos que pueden estar involucrados en determinada aplicación planeada o futura; la estructura BioMOFN presenta dentro de sus poros más grandes cuatro átomos de nitrógeno descoordinados pertenecientes a dos adeninas (Ad1: N1, N10 y Ad2: N11, N20), característica que según Rosi permitió a los Bio-MOF 11 a 14, mostrar una buena adsorción y selectividad hacia el CO₂.^{3,44,80} Por esta característica estructural se espera que dentro del experimento de evaluación de la capacidad de filtración de gases con el BioMOF, esté interactúe directamente con el CO₂. Dentro del mismo experimento para el aparato experimental de dos cámaras, de entre distintos materiales el acrílico (en laminas u hojas) fue la mejor opción debido a su accesibilidad, su resistencia a golpes, su maleabilidad entre otras características que lo hacen adecuado para transportarlo o de ser necesario, adaptarle nuevos aditamentos, como una lámpara que simule la energía solar cuya energía sea la necesaria para excitar los centros metálicos de Zn.

La limpieza del aire involucra también la eliminación de microorganismos dañinos presentes en la atmósfera; sin embargo, los filtros a base de fibras de celulosa no tienen la capacidad de inhibir su crecimiento; el ZIF-8 además de presentar una excelente capacidad de filtración, también presenta actividad antimicrobiana en el

aire catalizada por luz.¹³ Para determinar la actividad desinfectante del BioMOF $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4MA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ MOF, se sugieren, los experimentos mostrados en el Anexo B; la finalidad es replicar las estrategias para la determinación antimicrobiana de otros MOFs de Zn similares reportados en 2017 y 2020 por el grupo de Restrepo y Akbarzadeh respectivamente.^{77,78} Ambas estructuras poseen actividad antibacteriana contra distintas bacterias.

Parte 2:

6. “LAS REDES METAL ORGÁNICAS (MOFS) COMO PLATAFORMAS DE INCLUSIÓN Y LIBERACIÓN DE BIOMOLÉCULAS Y SUS APLICACIONES.”.

6.1 MARCO TEÓRICO.

6.1.1 Antecedentes.

Las biomoléculas en un estado activo son de gran interés para la industria farmacéutica, médica y alimentaria, ya que estas sirven como catalizadores, sensores y fármacos biotecnológicos.⁸¹

Las biomoléculas son una clase sustancias químicas activas que tienen un rol vital en todos los organismos, incluyen moléculas de gran peso molecular (o macromoléculas) como proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos, como también moléculas pequeñas que resultan ser monómeros de las anteriores: aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos y azúcares simples. En un organismo vivo su deficiencia o carencia puede resultar desastrosa ya que son esenciales para mantener las actividades básicas de la vida.⁸²⁻⁸⁴

A pesar del interés tecnológico e industrial que pueden llegar las biomoléculas, la mayoría de las biomoléculas solo se pueden aprovechar en condiciones muy específicas o en entornos muy similares a donde realizan sus funciones; su baja estabilidad y la susceptibilidad a la degradación por otras moléculas dificultan en gran medida sus aplicaciones. Y es debido a esto que, para lograr una aplicación exitosa, en algunas ocasiones, es necesario incorporar las biomoléculas en materiales que les otorguen protección ante la degradación por agentes u otras moléculas, lo que aumenta la dificultad del problema.^{82,85}

En el presente trabajo cada vez que se refiere a las biomoléculas se toma en cuenta únicamente a las biomoléculas orgánicas; sin embargo, también existen otras moléculas que en su estructura no tiene como elemento el carbono, y que

son necesarias para sostener la vida en los seres vivos, las llamadas biomoléculas inorgánicas (Figura 30).

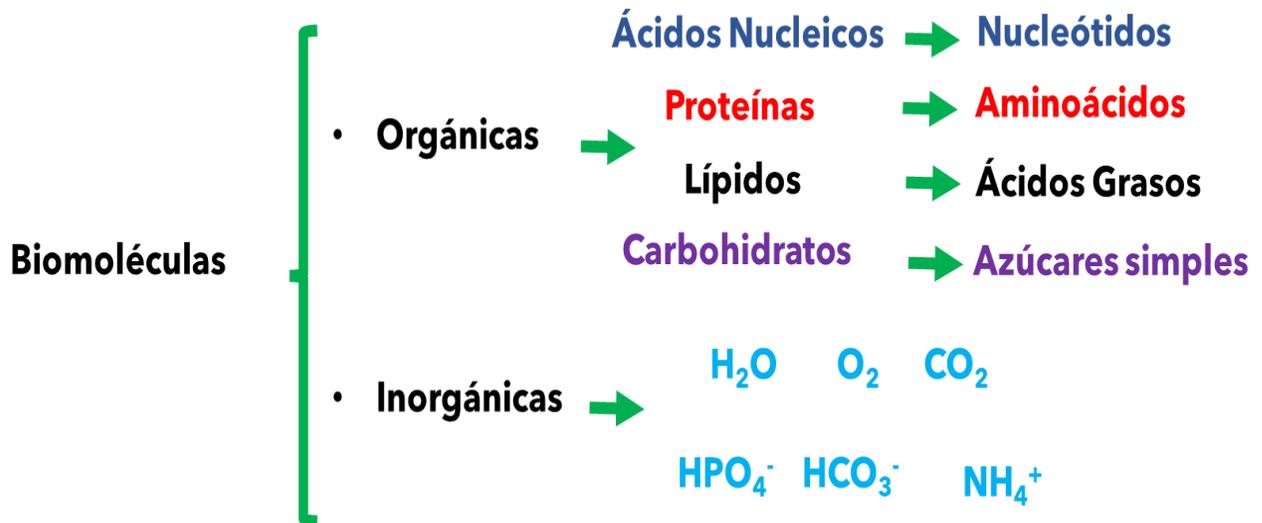


Figura 30. Clasificación de las biomoléculas orgánicas e inorgánicas. Elaboración propia.

6.1.2 Incorporación de biomoléculas en materiales protectores.

Es necesario tener bien claro que objetivo se pretende obtener tras la incorporación de una biomolécula a cierto material de soporte, por ejemplo, que el material promueva la liberación y recuperación de la biomolécula en cuestión,⁸⁶ o el caso contrario que las interacciones sean tan fuertes que impidan esta liberación.⁸⁷ Considerando estos aspectos es posible diseñar y predecir las interacciones involucradas entre estos materiales y las biomoléculas que finalmente permitirán lograr la aplicación deseada. Las proteínas, los aminoácidos⁸⁸ y las bases nitrogenadas¹⁴, por ejemplo, presentan una alta afinidad por los iones metálicos, por la capacidad de coordinación de los átomos de nitrógeno presentes en estas biomoléculas, por lo que lo ideal sería utilizar un material protector o de soporte que presente múltiples centros metálicos con sitios de unión libres para incluir la biomolécula. Además, la unión entre biomoléculas y

plataformas de inclusión permiten mantener la configuración estructural de la biomolécula y por lo tanto mantener sus propiedades y su función.^{89,90}

Se han desarrollado distintos materiales nanométricos⁹¹, micro geles a base de silicio⁹² y otros materiales inorgánicos para la inmovilización o incorporación de biomoléculas; sin embargo, estos diferentes materiales presentan restricciones y desafíos: en materiales inorgánicos como los a base de silicio y los óxidos metálicos, las biomoléculas a veces sufren la separación repentina debido a la falta de interacciones específicas entre ellas y el material portador, inhibiendo su actividad.⁹³

6.1.3 Incorporación de biomoléculas en MOFs.

Como se resaltó en la primera parte del trabajo, las propiedades de presentar una gran área superficial y una alta porosidad, permiten aprovechar a los MOFs en diversas áreas del conocimiento (Figura 1).¹ Es importante destacar la capacidad de los MOFs de funcionar como hospederos de una gran variedad de moléculas de tamaños y propiedades químicas muy diferentes.^{10,41} Usando a los MOFs como hospederos, se han incorporado con éxito muchos tipos de biomoléculas, con grandes dimensiones hasta algunas pequeñas. Ya que con los MOF se tiene la oportunidad de diseñar y predecir su arquitectura según los iones metálicos y/o los ligantes orgánicos utilizados.

Otra ventaja de los MOFs, sobre otros materiales porosos como las zeolitas, es la de pasar por modificaciones químicas post-sintéticas y conservar su estructura cristalina, de forma que, añadiendo nuevos grupos funcionales, añadimos también nuevos modos de interactuar con la molécula huésped que queramos incluir en la estructura MOF.^{1,83} Diferentes grupos de investigación han logrado la incorporación de biomoléculas en MOFs siguiendo distintos enfoques y estrategias (Figura 2).

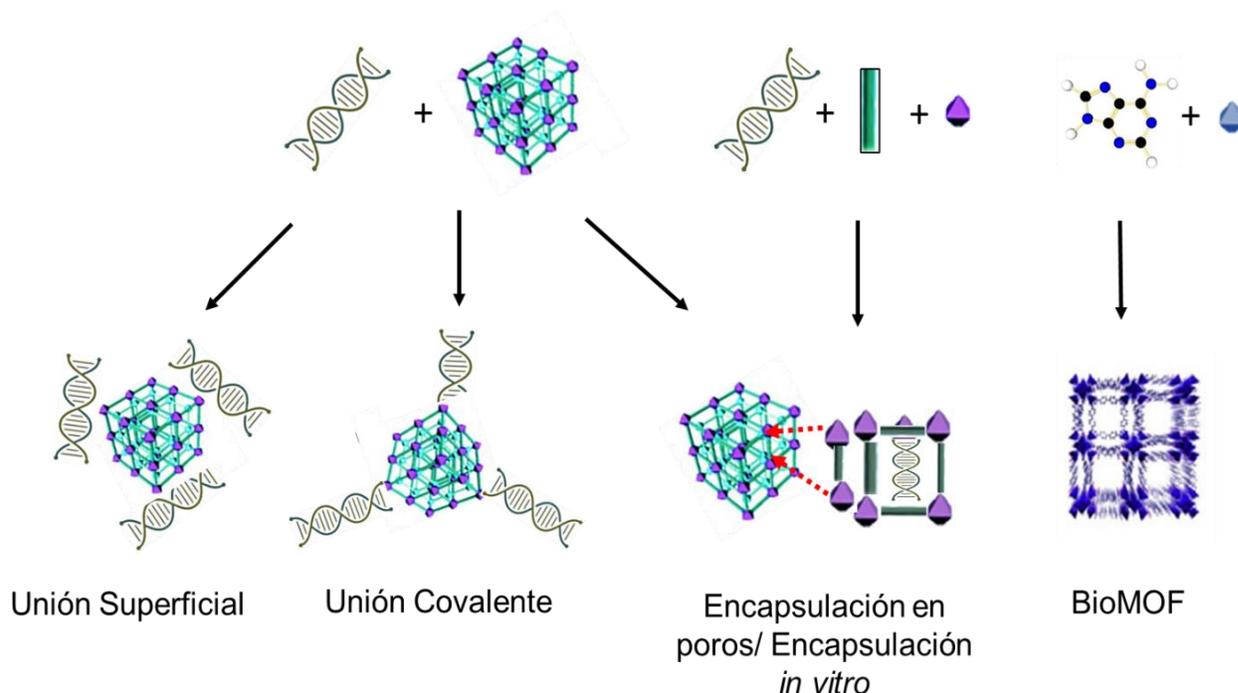


Figura 31. Distintos enfoques para la incorporación de biomoléculas en los MOFs. ⁸⁵
 Imagen adaptada de la referencia 85 (An et al., 2019).

6.1.3.1 Unión en la superficie.

La adsorción de biomoléculas en la superficie del MOF es un método directo y simple, que incluso podría efectuarse con cualquier MOF y ya que las biomoléculas se encuentran unidas en la parte externa del MOF no es necesario tener un tamaño específico del poro. Sin embargo, la biomolécula se encuentra expuesta y el MOF no cumple su propósito de proteger la biomolécula; además existe un alto riesgo de que la biomolécula se libere por la débil interacción que tiene con MOF.⁸⁵

6.1.3.2 Encapsulación en poros.

La encapsulación permite que la biomolécula mantenga su estabilidad mientras sus funciones se mantienen intactas ante los estímulos del entorno, ya que las moléculas se encuentran totalmente protegidas del medio exterior. Al contrario de la unión a la superficie, aquí es necesario conocer las dimensiones del poro del MOF. Generalmente las biomacromoléculas, como el ADN o las proteínas, poseen

dimensiones mayores a 2 nm; por tanto, para poder utilizar esta estrategia de inclusión es necesario contar con MOFs con un poro mayor a 2 nm, los MOFs mesoporosos cuyos poros tienen dimensiones de entre 2 a 50 nm.^{82,86}

6.1.3.3 Unión covalente.

A diferencia de las estrategias vistas, la encapsulación y la unión a la superficie, que se basan en interacciones electrostáticas, la unión covalente crea conjugados moléculas-MOF a través de enlaces covalentes.

Aprovechando que las biomoléculas poseen una gran cantidad de grupos funcionales (amino, carboxilo, imidazol, hidroxilo, en otros), estos pueden funcionar como punto de unión para formar interacciones covalentes con los ligantes orgánicos en los MOF. Los MOFs también presentan una gran variedad de grupos funcionales que pueden reaccionar con los grupos presentes en las biomoléculas. Una desventaja podría ser que al ser una unión muy fuerte la biomolécula no pueda liberarse, pero todo depende de la aplicación que plantee darle tras el acoplamiento.⁸³

6.1.3.4 Encapsulación “*in situ*”.

En el proceso de encapsulación *in situ* la biomolécula se incluye dentro del poro al momento de la síntesis del MOF, en contraste con las estrategias mencionadas arriba donde las redes se sintetizan antes de realizar el acoplamiento. Es necesario que las condiciones de síntesis del MOF sean moderadas para que la biomolécula no pierda su estabilidad y por tanto su función. La gran mayoría de los MOF se preparan en condiciones que resultarían drásticas para cualquier biomolécula, también tienen poca estabilidad y solubilidad en agua, lo que disminuye la cantidad de MOFs disponibles que cumplan con estas características. Una de las grandes ventajas que tiene la encapsulación *in situ* en MOFs es que casi no hay limitación de tamaño para las biomoléculas a encapsular, ya que la arquitectura MOF se acopla al tamaño de la biomolécula.⁹⁴

6.1.3.5 BioMOFs.

Otra forma de inclusión de biomoléculas en la estructura de un MOF es utilizándolas como ligantes orgánicos para la construcción de MOFs.^{14,83,85,89} En

2009, Rosi introdujo a los BioMOFs como una nueva familia de MOFs tras incorporar en la estructura de un MOF la biomolécula adenina; abriendo todo un campo nuevo para la exploración y síntesis de nuevos MOFs⁴⁴. En el 2017 y siguiendo el mismo enfoque, el Laboratorio de membranas de la Universidad Autónoma del Estado de México reportó el bioMOF $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ abriendo una línea de investigación dedicada a la exploración de posibles aplicaciones basándose en las propiedades químicas y estructurales de la red; esta estructura a base de zinc, adenina y ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (BTC), es una red aniónica.¹⁴

6.1.4 Incorporación de Ácidos nucleicos en MOFs.

Un gran antecedente que tienen los MOF como plataformas cargadoras de biomoléculas de gran tamaño es la incorporación de ácidos nucleicos en su estructura, ácido desoxirribonucleico (ADN)⁸⁶ y el ácido ribonucleico (ARN);⁹⁵ generalmente su incorporación en los MOFs, es para protegerlos de la degradación e incluso lograr su “entrega” dentro de la célula donde cumplirán su función; a grandes rasgos el ADN y el ARN tienen dos papeles principales: el almacenamiento y la expresión de la información genética, disponible en una célula u organismo. Los ácidos nucleicos pueden inmovilizarse en MOFs mediante los distintos enfoques vistos en la Figura 31.

6.1.4.1 Incorporación de ADN.

En el 2018, Peng y su equipo de investigación lograron incluir un segmento de ADN en la estructura de un MOF mediante adsorción superficial. Diseñaron cuatro MOFs, Ni-IRMOF-74-II, -III, -IV, -V, en los que la longitud de los ligantes orgánicos empleados iba aumentando, y gracias a esto fue posible modificar el tamaño de los poros del MOF de 2.2 a 4.2 nm; esto con la finalidad de distinguir con precisión cual MOF permitía una mejor inclusión de ADN monocatenario (*single strand DNA*: *ssDNA*, 11-53 nucleótidos) en su superficie.⁸⁶ El Ni-IRMOF-74-II actuó como un excelente hospedero del *ssDNA* al incluir la cadena completamente, esto le proporciona protección contra la degradación; ellos sugieren que las interacciones

de Van der Waals, dadas por un tamaño de poro y por el acomodo adecuado del ácido nucleico dentro del Ni-IRMOF-74-II, son las responsables de la captación y liberación reversibles del ssDNA. Finalmente, se aplicó esta serie de MOFs como “vehículos” transportadores de ADN hacia cultivos de células. Dos MOF Ni-IRMOF-74-II y -III, cuyas interacciones de Van der Waals se consideraron las más débiles, exhibieron una eficiencia de transporte del ADN al interior de la célula del 92%, en células inmunes de mamíferos.

Aunque se han incorporado moléculas de ADN en los MOF mediante adsorción superficial en poros, las fuerzas de interacción entre estas moléculas y los MOF son relativamente débiles; una estrategia es acoplarlas covalente a la estructura del MOF. En el 2014, el equipo de investigación de Morris logró mediante unión covalente obtener los primeros conjugados de ácido nucleico- nanopartículas de MOF. Primero, mediante síntesis solvotermal se obtuvieron las nanopartículas del MOF de zirconio UiO-66 y posteriormente se funcionalizaron con azida obteniendo un MOF UiO-66-N₃ (Zr₆O₄OH₄ (C₈H₃O₄-N₃)₆). A su vez, el ADN se funcionalizó con dibencilciclooctina (DBCO), de forma que las cadenas de ADN se coordinaron con la superficie externa de las nanopartículas de UiO-66-N₃, además tras la reacción química se mantuvo la integridad estructural de UiO-66; y en comparación con las nanopartículas de MOF no funcionalizadas, los conjugados MOF-ADN exhibieron mayor estabilidad coloidal. Los estudios también demostraron la capacidad de estos conjugados MOF-ADN para hibridar y unirse con ácidos nucleicos de secuencia complementaria, describiéndolo incluso como un material prometedor para su aplicación en la regulación de genes.⁸³

6.1.4.2 Incorporación de ARN.

También se ha logrado incluir en los MOFs moléculas de ARN de distinta naturaleza.⁹⁵ De los cuales el ARN pequeño interferente (*small interference RNA siRNA*), cuya secuencia se constituye de pocos nucleótidos (aproximadamente de 20 a 25), ha sido estudiado debido al potencial terapéutico que presenta.⁹⁶ Además que su tamaño lo hace adecuado para su incorporación en MOFs. He en 2014 informó sobre el primer uso de nano-portadores MOFs para la coadministración de cisplatino y un *siRNA* en cultivos de células de cáncer de

ovario (células SKOV-3).⁹⁷ Las ventajas de utilizar nano MOFs según este estudio, son proteger los *siRNAs* de la degradación y aumentar la captación celular del *siRNA* y el cisplatino. De manera similar, Chen *et al.*, en 2017 informó la síntesis a escala nanométrica del MOF MIL-101(Fe) para coadministrar *siRNAs* y nanopartículas de selenio (Se)/ rutenio (Ru) en células de cáncer de mama resistentes al taxol.⁹⁸ Estos estudios demostraron el potencial de las nanopartículas de MOF como una nueva plataforma para la entrega conjunta de agentes quimioterapéuticos y *siRNAs* a células cancerosas, debido a efectos positivos en la reducción del número de células cancerosas en los experimentos llevados a cabo.

6.2 MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EMPLEADAS.

6.2.1 Búsqueda y recopilación de bibliografía Científica:

Usar bases de datos bibliográficas para obtener fuentes documentales de manera inmediata basándose en el tipo de investigación a desarrollar, el perfil que cubre cada autor, su número de publicaciones, entre otras.

6.2.2 Diseño y escritura del artículo científico de revisión:

La escritura del artículo de revisión será desarrollada de forma que cumpla los requisitos para él envío siguiendo el formato de la revista correspondiente.

6.3 RESULTADOS.

Los resultados de este capítulo corresponden a la entrega del Artículo de revisión, que lleva por nombre: “METAL ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs) AS NON-VIRAL CARRIERS FOR DNA AND RNA DELIVERY”.

En el Anexo C, se adjunta el manuscrito enviado.

6.4 CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.

La finalidad de incluir biomoléculas en MOFs es lograr administrarlas en una célula blanco donde cumplirán su función; sin embargo, dicho objetivo sigue siendo todo un reto, tanto por problemas propios de la biomolécula en cuestión (el tamaño, la carga o la susceptibilidad a la degradación) como por problemas relacionados a la interacción de la molécula con el MOF.⁸⁵ Por ejemplo, uno de los principales

problemas a considerar es la capacidad de carga del MOF; con una carga suficiente de biomoléculas se obtendrá una liberación eficiente, por lo que es necesario conocer y tratar de mejorar la eficiencia del acoplamiento MOF-biomolécula. Después de una carga exitosa, la siguiente pregunta a considerar es cómo preservar las biomoléculas cargadas de la degradación química y la pérdida de actividad, ya que las biomoléculas introducidas en la red son sensibles a cambios conformacionales incluso por pequeñas alteraciones del medio que pueden resultar en la pérdida de actividad, o incluso en la degradación total de la biomolécula. Y, por último, es necesario considerar la toxicidad del MOF, ya que para que haya una entrada a la célula sin perjudicarla debe existir biocompatibilidad de cada uno de sus componentes; aquí es donde salen a relucir los BioMOFs debido a que sus componentes de construcción son moléculas que también forman parte del metabolismo de un organismo vivo, muchas investigaciones los asocian a un mayor grado de biocompatibilidad que sus homólogos que no utilizan biomoléculas. Profundizar en todos estos aspectos podría ayudar a acelerar la investigación y desarrollo de nuevas plataformas MOF y/o la optimización de las existentes al establecer un perfil sobre las características que debe poseer un MOF para ser un candidato competente para la administración de biomoléculas con fines terapéuticos.¹⁵

7. CONCLUSIONES GENERALES.

El uso de la biomolécula adenina para la creación de la estructura BioMOFN es un ejemplo de uno de los enfoques de incorporación de biomoléculas, la síntesis de MOFs. Posteriormente, analizando las características y propiedades estructurales del BioMOF $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)_4 \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ se calificó como un candidato para la filtración de aire y la desinfección del aire.

Los MOFs poseen una riqueza química y estructural, y son muchos los ejemplos en los que destacan sobre otras clases de materiales utilizados en aplicaciones homólogas. Una de estas ventajas es el diseño (aunque no es posible lograr un diseño específico como tal), conociendo el ambiente de coordinación de los metales que los componen es posible determinar la geometría de las unidades de construcción secundarias (*SBU*s), y éstas a través de la unión con los ligantes orgánicos permiten la extensión de la red sobre los tres ejes del espacio; por tanto, su naturaleza química y estructura son casi predecibles. Además, es posible variar tanto los iones (o clústeres metálicos) como los ligantes orgánicos lo que permite obtener una gran variedad de arquitecturas y a su vez dependiendo de los grupos funcionales presentes en los ligantes les otorgan otras nuevas propiedades; El presente trabajo es un ejemplo de la versatilidad de los MOFs; aunque la filtración de aire y la inclusión de biomoléculas en MOFs parecieran ser aplicaciones con muchas diferencias y no tener una relación intrínseca entre sí, ambas aplicaciones tienen dentro de sus objetivos el mejoramiento de la calidad de vida de las personas y el progreso en el tema de la salud humana.

8 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science* **2013**, *341* (6149), 1230444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>.
- (2) Rosi, N. L.; Eckert, J.; Eddaoudi, M.; Vodak, D. T.; Kim, J.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. Hydrogen Storage in Microporous Metal-Organic Frameworks. *Science* (80-.). **2003**, *300* (5622), 1127 LP – 1129. <https://doi.org/10.1126/science.1083440>.
- (3) An, J.; Geib, S. J.; Rosi, N. L. High and Selective CO₂ Uptake in a Cobalt Adeninate Metal–Organic Framework Exhibiting Pyrimidine- and Amino-Decorated Pores. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (1), 38–39. <https://doi.org/10.1021/ja909169x>.
- (4) Sumida, K.; Rogow, D. L.; Mason, J. A.; McDonald, T. M.; Bloch, E. D.; Herm, Z. R.; Bae, T.-H.; Long, J. R. Carbon Dioxide Capture in Metal-Organic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 724–781. <https://doi.org/10.1021/cr2003272>.
- (5) Yap, M. H.; Fow, K. L.; Chen, G. Z. Synthesis and Applications of MOF-Derived Porous Nanostructures. *Green Energy Environ.* **2017**, *2* (3), 218–245. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gee.2017.05.003>.
- (6) Ibrahim, M.; Sabouni, R.; Hussein, G. A. Anti-Cancer Drug Delivery Using Metal Organic Frameworks (MOFs). *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24* (2), 193–214. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160926151216>.
- (7) Simon-Yarza, T.; Mielcarek, A.; Couvreur, P.; Serre, C. Nanoparticles of Metal-Organic Frameworks: On the Road to In Vivo Efficacy in Biomedicine. *Adv. Mater.* **2018**, *30* (37), 1707365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201707365>.
- (8) Shams, S.; Ahmad, W.; Memon, A. H.; Shams, S.; Wei, Y.; Yuan, Q.; Liang, H. Cu/H₃BTC MOF as a Potential Antibacterial Therapeutic Agent against Staphylococcus Aureus and Escherichia Coli. *New J. Chem.* **2020**. <https://doi.org/10.1039/D0NJ04120C>.
- (9) Shen, M.; Forghani, F.; Kong, X.; Liu, D.; Ye, X.; Chen, S.; Ding, T. Antibacterial Applications of Metal–Organic Frameworks and Their Composites. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2020**, *19* (4), 1397–1419. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12515>.
- (10) 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>.
- (11) Eddaoudi, M.; Moler, D. B.; Li, H.; Chen, B.; Reineke, T. M.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for

the Design of Highly Porous and Robust Metal–Organic Carboxylate Frameworks. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (4), 319–330. <https://doi.org/10.1021/ar000034b>.

- (12) Zhang, X.; Zhang, W.; Yi, M.; Wang, Y.; Wang, P.; Xu, J.; Niu, F.; Lin, F. High-Performance Inertial Impaction Filters for Particulate Matter Removal. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 4757. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23257-x>.
- (13) Li, P.; Li, J.; Feng, X.; Li, J.; Hao, Y.; Zhang, J.; Wang, H.; Yin, A.; Zhou, J.; Ma, X.; Wang, B. Metal–Organic Frameworks with Photocatalytic Bactericidal Activity for Integrated Air Cleaning. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 2177. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10218-9>.
- (14) A. Giles-Mazón, E.; Germán-Ramos, I.; Romero-Romero, F.; Reinheimer, E.; Toscano, R.; Lopez, N.; E. Barrera-Díaz, C.; Varela-Guerrero, V.; Ballesteros-Rivas, M. *Synthesis and Characterization of a Bio-MOF Based on Mixed Adeninate/Tricarboxylate Ligands and Zinc Ions*; 2017; Vol. 469. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.09.047>.
- (15) Zhuang, J.; Young, A. P.; Tsung, C.-K. Integration of Biomolecules with Metal–Organic Frameworks. *Small* **2017**, *13* (32), 1700880. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/sml.201700880>.
- (16) Zarghampoor, F.; Azarpira, N.; Khatami, S. R.; Behzad-Behbahani, A.; Foroughmand, A. M. Improved Translation Efficiency of Therapeutic mRNA. *Gene* **2019**, *707*, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.008>.
- (17) Lelieveld, J.; Evans, J. S.; Fnais, M.; Giannadaki, D.; Pozzer, A. The Contribution of Outdoor Air Pollution Sources to Premature Mortality on a Global Scale. *Nature* **2015**, *525* (7569), 367–371. <https://doi.org/10.1038/nature15371>.
- (18) Zhang, Y.; Yuan, S.; Feng, X.; Li, H.; Zhou, J.; Wang, B. Preparation of Nanofibrous Metal–Organic Framework Filters for Efficient Air Pollution Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (18), 5785–5788. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b02553>.
- (19) Kephart, J. L.; Avila-Palencia, I.; Bilal, U.; Gouveia, N.; Caiaffa, W. T.; Roux, A. V. D. COVID-19, Ambient Air Pollution, and Environmental Health Inequities in Latin American Cities. *J. Urban Heal.* **2021**, 1–5.
- (20) Lu, Z.; Streets, D. G.; Zhang, Q.; Wang, S.; Carmichael, G. R.; Cheng, Y. F.; Wei, C.; Chin, M.; Diehl, T.; Tan, Q. Sulfur Dioxide Emissions in China and Sulfur Trends in East Asia since 2000. *Atmos. Chem. Phys.* **2010**, *10* (13), 6311–6331. <https://doi.org/10.5194/acp-10-6311-2010>.
- (21) Gao, M.; Gao, J.; Zhu, B.; Kumar, R.; Lu, X.; Song, S.; Zhang, Y.; Jia, B.; Wang, P.; Beig, G.; Hu, J.; Ying, Q.; Zhang, H.; Sherman, P.; McElroy, M. B. Ozone Pollution over China and India: Seasonality and Sources. *Atmos. Chem. Phys.* **2020**, *20* (7), 4399–4414. <https://doi.org/10.5194/acp-20-4399-2020>.

- (22) Walker, C. M.; Ko, G. Effect of Ultraviolet Germicidal Irradiation on Viral Aerosols. *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41* (15), 5460–5465. <https://doi.org/10.1021/es070056u>.
- (23) Hubbard, H.; Poppendieck, D.; Corsi, R. L. Chlorine Dioxide Reactions with Indoor Materials during Building Disinfection: Surface Uptake. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43* (5), 1329–1335. <https://doi.org/10.1021/es801930c>.
- (24) Wang, H.; Zhang, L.; Chen, Z.; Hu, J.; Li, S.; Wang, Z.; Liu, J.; Wang, X. Semiconductor Heterojunction Photocatalysts: Design, Construction, and Photocatalytic Performances. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (15), 5234–5244. <https://doi.org/10.1039/C4CS00126E>.
- (25) Yu, J. C.; Ho, W.; Yu, J.; Yip, H.; Wong, P. K.; Zhao, J. Efficient Visible-Light-Induced Photocatalytic Disinfection on Sulfur-Doped Nanocrystalline Titania. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39* (4), 1175–1179. <https://doi.org/10.1021/es035374h>.
- (26) Si, Y.; Zhang, Z.; Wu, W.; Fu, Q.; Huang, K.; Nitin, N.; Ding, B.; Sun, G. Daylight-Driven Rechargeable Antibacterial and Antiviral Nanofibrous Membranes for Bioprotective Applications. *Sci. Adv.* **2018**, *4* (3), eaar5931. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar5931>.
- (27) Shams, S.; Khan, A. U.; Yuan, Q.; Ahmad, W.; Wei, Y.; Khan, Z. U. H.; Shams, S.; Ahmad, A.; Rahman, A. U.; Ullah, S. Facile and Eco-Benign Synthesis of Au@Fe₂O₃ Nanocomposite: Efficient Photocatalytic, Antibacterial and Antioxidant Agent. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2019**, *199*, 111632. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111632>.
- (28) Nosaka, Y.; Nosaka, A. Y. Generation and Detection of Reactive Oxygen Species in Photocatalysis. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (17), 11302–11336. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00161>.
- (29) Ng, A. M. C.; Chan, C. M. N.; Guo, M. Y.; Leung, Y. H.; Djurišić, A. B.; Hu, X.; Chan, W. K.; Leung, F. C. C.; Tong, S. Y. Antibacterial and Photocatalytic Activity of TiO₂ and ZnO Nanomaterials in Phosphate Buffer and Saline Solution. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *97* (12), 5565–5573. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-4889-7>.
- (30) Yaghi, O. M.; Li, H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (41), 10401–10402. <https://doi.org/10.1021/ja00146a033>.
- (31) Yaghi, O. M.; Li, G.; Li, H. Selective Binding and Removal of Guests in a Microporous Metal–Organic Framework. *Nature* **1995**, *378* (6558), 703–706. <https://doi.org/10.1038/378703a0>.
- (32) Silva, P.; Vilela, S. M. F.; Tomé, J. P. C.; Almeida Paz, F. A. Multifunctional Metal–Organic Frameworks: From Academia to Industrial Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (19), 6774–6803. <https://doi.org/10.1039/C5CS00307E>.

- (33) Ortiz, O. L.; Ramírez, L. D. *Coordination Polymers and Metal Organic Frameworks: Properties, Types, and Applications*; Chemical engineering methods and technology; Nova Science Publishers, 2011.
- (34) Janiak, C. Engineering Coordination Polymers towards Applications. *Dalt. Trans.* **2003**, No. 14, 2781–2804. <https://doi.org/10.1039/B305705B>.
- (35) Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X.-M.; Garcia-Martinez, J.; Kitagawa, S.; Öhrström, L.; O’Keeffe, M.; Suh, M. P.; Reedijk, J. Coordination Polymers, Metal–Organic Frameworks and the Need for Terminology Guidelines. *CrystEngComm* **2012**, 14 (9), 3001–3004. <https://doi.org/10.1039/C2CE06488J>.
- (36) Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X.-M.; Garcia-Martinez, J.; Kitagawa, S.; Öhrström, L.; O’Keeffe, M.; Suh, M. P.; Reedijk, J. Terminology of Metal–Organic Frameworks and Coordination Polymers (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85 (8), 1715–1724.
- (37) KUBEL, F. S.; NATURFORSCH, J. Z. Polymere Dimethyl-Und Diphenylglyoximatokomplexe Des Cobalts Und Eisens Mit 4.4’Bipyridin Als Brückenligand. Die Kristallstruktur Des Bis (Dimethylglyoximato)-4.4’bipyridincobalt (II). *B Chem. Sci* **1982**, 37, 272.
- (38) Venkataraman, D.; Lee, S.; Moore, J. S.; Zhang, P.; Hirsch, K. A.; Gardner, G. B.; Covey, A. C.; Prentice, C. L. Coordination Networks Based on Multitopic Ligands and Silver(I) Salts: A Study of Network Connectivity and Topology as a Function of Counterion. *Chem. Mater.* **1996**, 8 (8), 2030–2040. <https://doi.org/10.1021/cm950594i>.
- (39) Abrahams, B. F.; Hardie, M. J.; Hoskins, B. F.; Robson, R.; Sutherland, E. E. Infinite Square-Grid [Cd(CN)₂] Sheets Linked Together by Either Pyrazine Bridges or Polymerisable 1,4-Bis(4-Pyridyl)Butadiyne Bridges Arranged in an Unusual Criss-Cross Fashion. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, No. 9, 1049–1050. <https://doi.org/10.1039/C39940001049>.
- (40) Li, H.; Eddaoudi, M.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. Design and Synthesis of an Exceptionally Stable and Highly Porous Metal-Organic Framework. *Nature* **1999**, 402 (6759), 276–279.
- (41) Paz, F. A. A.; Klinowski, J.; Vilela, S. M. F.; Tome, J. P. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Rocha, J. Ligand Design for Functional Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (3), 1088–1110.
- (42) Lu, W.; Wei, Z.; Gu, Z.-Y.; Liu, T.-F.; Park, J.; Park, J.; Tian, J.; Zhang, M.; Zhang, Q.; Gentle III, T.; Bosch, M.; Zhou, H.-C. Tuning the Structure and Function of Metal–Organic Frameworks via Linker Design. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (16), 5561–5593. <https://doi.org/10.1039/C4CS00003J>.
- (43) Dikhtiarenko, A. Metal-Organic Coordination Polymers Based on Ruthenium Carboxylates: Synthesis, Characterization and Applications. **2015**.

- (44) An, J.; Geib, S. J.; Rosi, N. L. Cation-Triggered Drug Release from a Porous Zinc–Adeninate Metal–Organic Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (24), 8376–8377. <https://doi.org/10.1021/ja902972w>.
- (45) Gagnon, K. J.; Perry, H. P.; Clearfield, A. Conventional and Unconventional Metal–Organic Frameworks Based on Phosphonate Ligands: MOFs and UMOFs. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 1034–1054.
- (46) Gao, W.-Y.; Chrzanowski, M.; Ma, S. Metal–Metalloporphyrin Frameworks: A Resurging Class of Functional Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (16), 5841–5866. <https://doi.org/10.1039/C4CS00001C>.
- (47) Crabtree, R. WHY STUDY ORGANOMETALLIC CHEMISTRY? In *The organometallic chemistry of the transition metals*; 2014; pp 1–39.
- (48) Flowers, Paul; Theopold, Klaus; Langley, R. Las propiedades de los metales de transición y sus compuestos [https://espanol.libretexts.org/Quimica/Libro%3A_Quimica_General_\(OpenSTAX\)/19%3A_Los_metales_de_transicion_y_la_quimica_de_coordinacion/19.1%3A_Las_propiedades_de_los_metales_de_transicion_y_sus_compuestos](https://espanol.libretexts.org/Quimica/Libro%3A_Quimica_General_(OpenSTAX)/19%3A_Los_metales_de_transicion_y_la_quimica_de_coordinacion/19.1%3A_Las_propiedades_de_los_metales_de_transicion_y_sus_compuestos).
- (49) J., K. M.; Nikita, H.; M., Y. O. Secondary Building Units as the Turning Point in the Development of the Reticular Chemistry of MOFs. *Sci. Adv.* **2021**, *4* (10), eaat9180. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat9180>.
- (50) Rabenau, A. The Role of Hydrothermal Synthesis in Preparative Chemistry. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1985**, *24* (12), 1026–1040. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.198510261>.
- (51) Khan, N.; Jung, S. Synthesis of Metal–Organic Frameworks (MOFs) with Microwave or Ultrasound: Rapid Reaction, Phase-Selectivity, and Size Reduction. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *285*. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.10.008>.
- (52) Thi Dang, Y.; Hoang, H. T.; Dong, H. C.; Bui, K.-B. T.; Nguyen, L. H. T.; Phan, T. B.; Kawazoe, Y.; Doan, T. L. H. Microwave-Assisted Synthesis of Nano Hf- and Zr-Based Metal–Organic Frameworks for Enhancement of Curcumin Adsorption. *Microporous Mesoporous Mater.* **2020**, *298*, 110064. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110064>.
- (53) Klinowski, J.; Almeida Paz, F. A.; Silva, P.; Rocha, J. Microwave-Assisted Synthesis of Metal–Organic Frameworks. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (2), 321–330. <https://doi.org/10.1039/C0DT00708K>.
- (54) Choi, J.-S.; Son, W.-J.; Kim, J.; Ahn, W.-S. Metal–Organic Framework MOF-5 Prepared by Microwave Heating: Factors to Be Considered. *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, *116* (1), 727–731. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.04.033>.
- (55) Seo, Y.-K.; Hundal, G.; Jang, I. T.; Hwang, Y. K.; Jun, C.-H.; Chang, J.-S.

Microwave Synthesis of Hybrid Inorganic–Organic Materials Including Porous Cu₃(BTC)₂ from Cu(II)-Trimesate Mixture. *Microporous Mesoporous Mater.* **2009**, *119* (1), 331–337.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.10.035>.

- (56) Son, W.-J.; Kim, J.; Kim, J.; Ahn, W.-S. Sonochemical Synthesis of MOF-5. *Chem. Commun.* **2008**, No. 47, 6336–6338.
<https://doi.org/10.1039/B814740J>.
- (57) Meek, S. T.; Greathouse, J. A.; Allendorf, M. D. Metal–Organic Frameworks: A Rapidly Growing Class of Versatile Nanoporous Materials. *Adv. Mater.* **2011**, *23* (2), 249–267.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201002854>.
- (58) Li, P.; Cheng, F.-F.; Xiong, W.-W.; Zhang, Q. New Synthetic Strategies to Prepare Metal–Organic Frameworks. *Inorg. Chem. Front.* **2018**, *5* (11), 2693–2708. <https://doi.org/10.1039/C8QI00543E>.
- (59) Pichon, A.; Lazuen-Garay, A.; James, S. L. Solvent-Free Synthesis of a Microporous Metal–Organic Framework. *CrystEngComm* **2006**, *8* (3), 211–214. <https://doi.org/10.1039/B513750K>.
- (60) Kurmoo, M. Magnetic Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (5), 1353–1379. <https://doi.org/10.1039/B804757J>.
- (61) Suh, M. P.; Park, H. J.; Prasad, T. K.; Lim, D.-W. Hydrogen Storage in Metal–Organic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 782–835.
<https://doi.org/10.1021/cr200274s>.
- (62) Liu, X.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Tang, L.; Luo, L.; Zeng, G. Iron Containing Metal–Organic Frameworks: Structure, Synthesis, and Applications in Environmental Remediation. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9* (24), 20255–20275. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b02563>.
- (63) 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>.
- (64) Zhang, T.; Lin, W. Metal–Organic Frameworks for Artificial Photosynthesis and Photocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (16), 5982–5993.
<https://doi.org/10.1039/C4CS00103F>.
- (65) Lee, H.; Jeon, S. Polyacrylonitrile Nanofiber Membranes Modified with Ni-Based Conductive Metal Organic Frameworks for Air Filtration and Respiration Monitoring. *ACS Appl. Nano Mater.* **2020**, *3* (8), 8192–8198.
<https://doi.org/10.1021/acsanm.0c01619>.
- (66) Barea, E.; Montoro, C.; Navarro, J. A. R. Toxic Gas Removal--Metal–Organic Frameworks for the Capture and Degradation of Toxic Gases and Vapours. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (16), 5419–5430.
<https://doi.org/10.1039/c3cs60475f>.

- (67) Liu, J.; Li, R.; Wang, Y.; Wang, Y.; Zhang, X.; Fan, C. The Active Roles of ZIF-8 on the Enhanced Visible Photocatalytic Activity of Ag/AgCl: Generation of Superoxide Radical and Adsorption. *J. Alloys Compd.* **2017**, *693*, 543–549. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2016.09.201>.
- (68) Li, B.; Wang, H.; Chen, B. Microporous Metal–Organic Frameworks for Gas Separation. *Chem. – An Asian J.* **2014**, *9* (6), 1474–1498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/asia.201400031>.
- (69) Mazloomi, K.; Gomes, C. Hydrogen as an Energy Carrier: Prospects and Challenges. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2012**, *16*, 3024–3033. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2012.02.028>.
- (70) Peng, Y.; Krungleviciute, V.; Eryazici, I.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Yildirim, T. Methane Storage in Metal–Organic Frameworks: Current Records, Surprise Findings, and Challenges. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11887–11894. <https://doi.org/10.1021/ja4045289>.
- (71) Chaemchuen, S.; Kabir, N. A.; Zhou, K.; Verpoort, F. Metal–Organic Frameworks for Upgrading Biogas via CO₂ Adsorption to Biogas Green Energy. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (24), 9304–9332. <https://doi.org/10.1039/C3CS60244C>.
- (72) Liu, J.; Thallapally, P. K.; McGrail, B. P.; Brown, D. R.; Liu, J. Progress in Adsorption-Based CO₂ Capture by Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (6), 2308–2322. <https://doi.org/10.1039/C1CS15221A>.
- (73) Férey, G.; Serre, C.; Devic, T.; Maurin, G.; Jobic, H.; Llewellyn, P. L.; De Weireld, G.; Vimont, A.; Daturi, M.; Chang, J.-S. Why Hybrid Porous Solids Capture Greenhouse Gases? *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (2), 550–562. <https://doi.org/10.1039/C0CS00040J>.
- (74) Zhang, M.; Dai, Q.; Zheng, H.; Chen, M.; Dai, L. Novel MOF-Derived Co@N-C Bifunctional Catalysts for Highly Efficient Zn–Air Batteries and Water Splitting. *Adv. Mater.* **2018**, *30* (10), 1705431. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201705431>.
- (75) Park, K. S.; Ni, Z.; Côté, A. P.; Choi, J. Y.; Huang, R.; Uribe-Romo, F. J.; Chae, H. K.; O’Keefe, M.; Yaghi, O. M. Exceptional Chemical and Thermal Stability of Zeolitic Imidazolate Frameworks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103* (27), 10186–10191. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602439103>.
- (76) Imaz, I.; Rubio-Martínez, M.; An, J.; Solé-Font, I.; Rosi, N. L.; MasPOCH, D. Metal–Biomolecule Frameworks (MBioFs). *Chem. Commun.* **2011**, *47* (26), 7287–7302. <https://doi.org/10.1039/C1CC11202C>.
- (77) Akbarzadeh, F.; Motaghi, M.; Chauhan, N. P. S.; Sargazi, G. A Novel Synthesis of New Antibacterial Nanostructures Based on Zn-MOF Compound: Design, Characterization and a High Performance Application. *Heliyon* **2020**, *6* (1), e03231.

- (78) Restrepo, J.; Serroukh, Z.; Santiago-Morales, J.; Aguado, S.; Gómez-Sal, P.; Mosquera, M. E. G.; Rosal, R. An Antibacterial Zn–MOF with Hydrazinebenzoate Linkers. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017 (3), 574–580. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejic.201601185>.
- (79) Bian, Y.; Wang, R.; Wang, S.; Yao, C.; Ren, W.; Chen, C.; Zhang, L. Metal–Organic Framework-Based Nanofiber Filters for Effective Indoor Air Quality Control. *J. Mater. Chem. A* **2018**, 6 (32), 15807–15814. <https://doi.org/10.1039/C8TA04539A>.
- (80) li, T.; Chen, D.-L.; Sullivan, J.; Kozlowski, M.; Johnson, K.; Rosi, N. Systematic Modulation and Enhancement of CO₂:N₂ Selectivity and Water Stability in an Isoreticular Series of Bio-MOF-11 Analogues. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1746–1755. <https://doi.org/10.1039/C3SC22207A>.
- (81) Lei, Z.; Gao, C.; Chen, L.; He, Y.; Ma, W.; Lin, Z. Recent Advances in Biomolecule Immobilization Based on Self-Assembly: Organic–Inorganic Hybrid Nanoflowers and Metal–Organic Frameworks as Novel Substrates. *J. Mater. Chem. B* **2018**, 6 (11), 1581–1594. <https://doi.org/10.1039/C7TB03310A>.
- (82) Duan, W.; Zhao, Z.; An, H.; Zhang, Z.; Cheng, P.; Chen, Y.; Huang, H. State-of-the-Art and Prospects of Biomolecules: Incorporation in Functional Metal–Organic Frameworks. *Top. Curr. Chem.* **2019**, 377. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0258-z>.
- (83) Morris, W.; Briley, W. E.; Auyeung, E.; Cabezas, M. D.; Mirkin, C. A. Nucleic Acid–Metal Organic Framework (MOF) Nanoparticle Conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (20), 7261–7264. <https://doi.org/10.1021/ja503215w>.
- (84) Huxford, R. C.; deKrafft, K. E.; Boyle, W. S.; Liu, D.; Lin, W. Lipid-Coated Nanoscale Coordination Polymers for Targeted Delivery of Antifolates to Cancer Cells. *Chem. Sci.* **2012**, 3 (1), 198–204. <https://doi.org/10.1039/C1SC00499A>.
- (85) An, H.; Li, M.; Gao, J.; Zhang, Z.; Ma, S.; Chen, Y. Incorporation of Biomolecules in Metal-Organic Frameworks for Advanced Applications. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 384, 90–106. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.001>.
- (86) Peng, S.; Bie, B.; Sun, Y.; Liu, M.; Cong, H.; Zhou, W.; Xia, Y.; Tang, H.; Deng, H.; Zhou, X. Metal-Organic Frameworks for Precise Inclusion of Single-Stranded DNA and Transfection in Immune Cells. *Nat. Commun.* **2018**, 9 (1), 1293. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03650-w>.
- (87) Kumar, S.; Kumar, D.; Ahirwar, R.; Nahar, P. Exploring the Flexible Chemistry of 4-Fluoro-3-Nitrophenyl Azide for Biomolecule Immobilization and Bioconjugation. *Anal. Bioanal. Chem.* **2016**, 408 (25), 6945–6956. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9803-6>.
- (88) Harford, C.; Sarkar, B. Amino Terminal Cu(II)- and Ni(II)-Binding (ATCUN)

Motif of Proteins and Peptides: Metal Binding, DNA Cleavage, and Other Properties. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30* (3), 123–130.
<https://doi.org/10.1021/ar9501535>.

- (89) Lian, X.; Fang, Y.; Joseph, E.; Wang, Q.; Li, J.; Banerjee, S.; Lollar, C.; Wang, X.; Zhou, H.-C. Enzyme–MOF (Metal–Organic Framework) Composites. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (11), 3386–3401.
<https://doi.org/10.1039/C7CS00058H>.
- (90) Torres-Salas, P.; del Monte-Martinez, A.; Cutiño-Avila, B.; Rodriguez-Colinas, B.; Alcalde, M.; Ballesteros, A. O.; Plou, F. J. Immobilized Biocatalysts: Novel Approaches and Tools for Binding Enzymes to Supports. *Adv. Mater.* **2011**, *23* (44), 5275–5282.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201101821>.
- (91) WANG, A.; WANG, H.; ZHOU, C.; DU, Z.; ZHU, S.; SHEN, S. Ag-Induced Efficient Immobilization of Papain on Silica Spheres. *Chinese J. Chem. Eng.* **2008**, *16* (4), 612–619. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1004-9541\(08\)60129-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1004-9541(08)60129-9).
- (92) Wang, Y.; Caruso, F. Mesoporous Silica Spheres as Supports for Enzyme Immobilization and Encapsulation. *Chem. Mater.* **2005**, *17* (5), 953–961.
<https://doi.org/10.1021/cm0483137>.
- (93) Zhao, Z. Y.; Liu, J.; Hahn, M.; Qiao, S.; Middelberg, A. P. J.; He, L. Encapsulation of Lipase in Mesoporous Silica Yolk–Shell Spheres with Enhanced Enzyme Stability. *RSC Adv.* **2013**, *3* (44), 22008–22013.
<https://doi.org/10.1039/C3RA43382J>.
- (94) Li, Y.; Zhang, K.; Liu, P.; Chen, M.; Zhong, Y.; Ye, Q.; Wei, M. Q.; Zhao, H.; Tang, Z. Encapsulation of Plasmid DNA by Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Efficient Gene Transportation and Expression. *Adv. Mater.* **2019**, *31* (29), 1901570. <https://doi.org/10.1002/adma.201901570>.
- (95) Hidalgo, T.; Alonso-Nocelo, M.; Bouzo, B. L.; Reimondez-Troitiño, S.; Abuin-Redondo, C.; de la Fuente, M.; Horcajada, P. Biocompatible Iron(II) Carboxylate Metal–Organic Frameworks as Promising RNA Nanocarriers. *Nanoscale* **2020**, *12* (8), 4839–4845. <https://doi.org/10.1039/C9NR08127E>.
- (96) Islam, M. A.; Reesor, E. K. G.; Xu, Y.; Zope, H. R.; Zetter, B. R.; Shi, J. Biomaterials for mRNA Delivery. *Biomater. Sci.* **2015**, *3* (12), 1519–1533.
<https://doi.org/10.1039/C5BM00198F>.
- (97) He, C.; Lu, K.; Liu, D.; Lin, W. Nanoscale Metal–Organic Frameworks for the Co-Delivery of Cisplatin and Pooled siRNAs to Enhance Therapeutic Efficacy in Drug-Resistant Ovarian Cancer Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (14), 5181–5184. <https://doi.org/10.1021/ja4098862>.
- (98) Chen, Q.; Xu, M.; Zheng, W.; Xu, T.; Deng, H.; Liu, J. Se/Ru-Decorated Porous Metal–Organic Framework Nanoparticles for The Delivery of Pooled siRNAs to Reversing Multidrug Resistance in Taxol-Resistant Breast Cancer

Cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, 9 (8), 6712–6724.
<https://doi.org/10.1021/acsami.6b12792>.

ANEXO A. Constancia de Participación por Exposición de Cartel en la Segunda Bienal de Ciencia y Tecnología- UAEM



Universidad Autónoma
del Estado de México

La Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados

Otorga la presente

Constancia

a

Edwin Anibal Giles Mazón

Por su participación en la Segunda Bienal Estudiantil de Ciencias y Tecnología, 2020.

Toluca, Estado de México, diciembre de 2020.

PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2020, Año del 25 Aniversario de los Estudios de Doctorado en la UAEM"



Doctor en Ciencias e Ingeniería Ambientales
Carlos Eduardo Barrera Díaz
Secretario de Investigación y Estudios Avanzados

SIEA

ANEXO B Experimentos sugeridos para determinar la actividad desinfectante del BioMOFN.

Actividad desinfectante fotocatalítica del MOF en solución.

Todos los materiales para cultivar células bacterianas se esterilizan con un autoclave previamente a los experimentos. La bacteria modelo, *E. coli*, Gram negativa se cultiva en caldo nutritivo a 37 ° C por aproximadamente 18 h, para producir un recuento celular aproximado de 10⁹ Unidades Formadoras de Colonias (UFC) ml⁻¹. *E. coli* es un organismo modelo lo que quiere decir que su producción mediante su cultivo está bien establecida. Posteriormente, estas células bacterianas se someten a centrifugación (5000 rpm durante 10 minutos) para resuspenderlas en solución salina estéril (0.9% (p/v)). Según Li *et al.*, 2019 la concentración ideal de bacterias para el estudio bactericida es de 10⁷ UFC mL⁻¹ y son necesarios 5 mg de catalizador, el bioMOFN en este caso.¹³ En una placa Petri se agregan 10 ml de solución bacteriana (10⁷ UFC ml⁻¹) y el catalizador, usando un agitador magnético se mezclan a temperatura ambiente. Los cristales del MOF previamente se irradian con un lámpara que simula la radiación solar, durante 120 minutos (Figura A-B). Las concentraciones residuales de bacterias pueden determinarse mediante el método estándar de recuento en placa. Las placas se incuban a 37 ° C durante 20 h y el número de colonias se enumeran mediante inspección visual. Los mismos experimentos se realizan en la oscuridad en las mismas situaciones. El grupo de control de luz se lleva a cabo en ausencia del bioMOF.

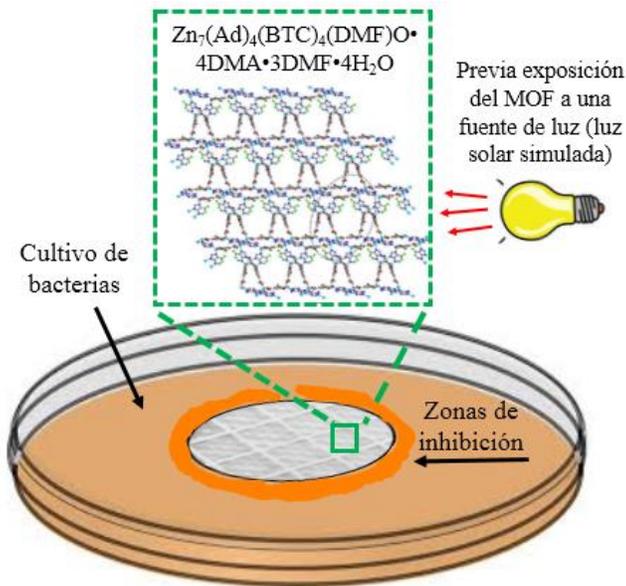


Figura A-B Esquema del experimento para determinar el efecto inhibitorio antimicrobiano del BioMOF.

2.5 Diámetro de la zona (o halo) de inhibición.

El rendimiento antibacteriano de $Zn_7(Ad)_4(BTC)_4(DMF)O \cdot 4DMA \cdot 3DMF \cdot 4H_2O$ y contra *E. coli* se determina a través de la técnica cualitativa de zona (o halo) de inhibición.^{8,27,77} Se distribuye uniformemente un volumen de 100 μ L de la suspensión bacteriana (casi 1×10^6 UFC / ml) sobre una placa de agar Luria Bertani (LB). Con un taladro de metal esterilizado se hacen orificios (6 mm de diámetro) en placas de agar LB y se agregan varias concentraciones (2, 1, 0.5 y 0.25 mg / mL) de ambos materiales (disueltos en DMSO) en los agujeros. El DMSO se ocupa como control negativo ya que este disolvente aprótico polar no tiene propiedades antibacterianas. Las placas inoculadas se incuban durante 24 a 37 ° C. Las zonas de inhibición microbiana son un signo de la sensibilidad de las bacterias a los MOF (Figura A-B). Los diámetros de la zona de inhibición se miden en escala milimétrica.

ANEXO C. ARTÍCULO DE REVISIÓN ENVIADO.

METAL ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs) AS NON-VIRAL CARRIERS FOR DNA AND RNA DELIVERY.

Edwin A. Giles-Mazón ^{a,b}, Gabriela Soriano-Giles ^{a,b}, Víctor Varela-Guerrero ^{a,b,*}, María F. Ballesteros-Rivas ^{a,b,*}

^a Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química, Paseo Colón S/N, Residencial Colón, 50120 Toluca de Lerdo, México

^a Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, Carretera Toluca-Atlacomulco km 14.5, 50200, Mexico.

Abstract

MOFs are a class of crystalline materials that, thanks to their large surface area and high porosity, allow them to be used in various areas of knowledge. This diversity of applications is due to the metal ions and the organic binders that compose them, but it is also important to highlight the ability of MOFs to function as hosts for a great variety of molecules of very different sizes and chemical properties. On this review first discussed the existing approaches for incorporating biomolecules in MOFs are discussed: pore encapsulation, surface bonding, covalent bonding, in situ encapsulation. Finally, we mentioned how using with different strategies are overcome the obstacles to design and manufactured MOFs to an effective gene delivery.

Keywords

Metal-Organic Frameworks (MOFs); Non-viral vector; gene therapy; Gene delivery; inclusion strategies.

Introduction

On last decade, the development of Metal-Organic Frameworks (MOFs), allowed applicate it on advanced several fields, including biomedicine.¹⁻³ On this field, it showed promising properties for theragnostic applications, and drug delivery and recently, the MOFs has emerged as promising carriers for delivery of genetic material.^{2,4-6} Basically, the transfer of genetic material to a patient to treat many diseases (such as cancer, certain viral infections, and genetic disorders) is the fundament of Gene Therapy.⁷ But the gene therapy involves different approaches such as: a) gene augmentation, where the goal is providing a functional copy of a

diseased gene (without replace or delete the diseased gene itself, which will remain in the cell), to correct the cell function by the expression of this transferred gene at therapeutic levels; b) gene silencing, when the cellular function is lost by the high expression of a mutated gene results on accumulation of anomaly protein, on this case, to restore the normal condition of the cell one can suppress (or inactivating) the expression of this gene by employing RNA interference.⁷⁻⁹ c) Genome editing, using a gene editing machinery is possible leads a gene disruption or gene repair correcting the mutated gene.¹⁰

But, to can introduce the specific therapeutic gene into a cell, it is necessary to design a gene delivery system. In general, the gene delivery systems require, a carrier to protect the gene expression system (this includes the gene that encodes a specific therapeutic protein and the genetic elements that let control the transcription of it), long enough to target the specific cell type, and other elements that facilitate the cell entry and it intracellular release.¹¹ Although viral delivery systems are the ideal vehicles to deliver therapeutic genes to target tissues due to high efficiency at delivering both DNA and RNA to numerous cell lines and on in vivo models, they have drawbacks, their similarities with the natural virus, may results in host immune response or/and the activation of their ability to integrate with the host genome and permanently alter its genetic structure.^{12,13} On these cases, non-viral delivery systems are safer and easier to produce, but also less efficient to transfer the nucleic acid molecules into the cells.^{11,14,15} Therefore, there is still much room for innovation for the development of efficient carriers for DNA and RNA therapies.

Metal-organic frameworks (MOFs) have recently emerged as an original and promising alternative in the gene therapy field.^{6,15,16} MOFs have many advantages that make them excellent candidates as non-viral vectors, some of them are a) large pores surfaces and volumes with high loading capacity, that can be used for uptake and release significant amounts of nucleic acid, b) the open space inside facilitates the diffusion of small molecules like substrates, nutrients, etc. c) The robust frameworks endow the encapsulated bioentities to defense against different

harsh attacks such as heat, mediums, pressure, irradiation, etc.¹⁷⁻²⁰ d) The appeared weak supramolecular interactions between MOF skeletons and biomolecules could prevent the leaching of the encapsulated molecule, meanwhile it makes reliable to completely release of individual bioentity after MOFs being rapidly disintegrated under specified conditions.²¹

On the present review we first present the different approaches uses to incorporate nucleic acids on MOFs remarked the advantage of each approach. In general, these methods could be used to includes other biomolecules like peptides or even proteins.^{16,22} Once clarified the above, we present the barriers that difficulties to achieve an effective gene delivery using MOFs systems and we discussed how is possible overcome these obstacles basing on the current research of MOFs as DNA and RNA carriers for gene delivery. The MOFs could be classified as chemical non-viral vector systems. Also, we highlight the advantages of using MOF over the two main approaches to non-viral gene delivery Lipoplex and Polyplex (names to refer to the complex formed by combination of nucleic acids with cationic lipids or cationic polymers respectively).¹¹

Morely, we aim at providing a global view of the studies that evaluated MOFs' gene therapy system applications at the preclinical stage, when *in vitro* and *in vivo* tests are described either for pharmacological applications or toxicity evaluation. Of note, most of the nanoMOFs reaching a preclinical *in vivo* evaluation are those based on Fe carboxylates or Zn azolates.² We first describe the current surface engineering approaches that are crucial to understand the *in vivo* behavior of the nanoMOFs. Finally, we have been focused on the future perspectives to the use of MOFs as non-viral gene delivery systems and the barriers need to be overcome for the development of non-viral gene delivery systems into true therapeutic products for *in vivo* use.

Incorporation of nucleic acids in MOFs.

Due to the special chemical and structural properties of MOFs, they have the capacity of absorbing or entrapping nucleic acids within their pores as well as keeping biomolecules on their external surface.²³ Also, biomolecules can be part

of MOF as a ligand. The interactions between nucleic acid and MOFs are carried out through five routes including pore encapsulation, surface attachment, covalent linkage, *in situ* encapsulation, and bio-MOFs, the main forces that achieve these unions are Van der Waals interaction, π - π interaction, hydrogen bonding, and even covalent bonds.

Surface Attachment.

Surface adsorption into pre-synthesized supports, using porous materials and nonporous materials, surface attachment is the most simple and direct method to incorporate nucleic acids. This is accomplished by non-covalent interactions like electrostatic, Van der Waals, hydrophobic, etc. between biomolecule and MOFs.²⁴ The p-electron of ligands and metal ions can facilitate the binding of nucleotides with MOFs. This strategy does not require a specific pore size, any MOF can be used.²⁵ Chen's group used a 3D Cu(II)-based MOF of $[\text{Cu}(\text{Cmdcp})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ and pDNAs joined by electrostatic π -stacking interactions and hydrogen bonding to synthesized and characterized a sensing platform. The sensing system simultaneously detects ebolavirus conserved RNA.²⁶ Zhou and Deng groups in 2018 probed the reversible Van der Waals interactions between MOFs and ssDNA (single-stranded DNA) using designed series of four iso-reticular MOFs (NiIRMOF-74-II to -V) with tuned pore sizes from 2.2 to 4.2 nm and ssDNA. Due to pore-size limitations, only a very small amount of ssDNA was absorbed on the exterior surface of the microporous MOFs.²⁷ This surface-adsorbed ssDNA can be protected from the external environment. However, the leaching of biomolecules is a challenge to be overcome for this method, the biomolecule is too exposed and the protection of MOF is weak.²³

Pore Encapsulation

To protect nucleic acids from leaching, the encapsulation of them inside MOFs could be an alternative. The biomolecules encapsulated can be isolated from each other, which prevents their aggregation and therefore is less likely to be denatured and degenerated. Secondly, MOFs have to fulfill two requirements to have mesoporous cages/channels of appropriate sizes (>2 nm) and good water stability.

Chen's group used N,N-Bis(2-hydroxy-ethyl)dithiooxamidatocopper(II) to encapsulate triplex-forming oligonucleotide (TFO) and formed a simple, selective, and selective sensing platform to detect ds-DNA (HIV 16-bp oligopyrimidine oligopurine proviral DNA) by fluorescence. $H_2dtoaCu$ acted to absorb probe TFO and quench fluorescence intensity.²⁸

Covalent Binding

While encapsulation and surface attachment relies on electrostatic interactions, covalent binding uses strong covalent bonds to immobilize biomolecules in MOFs, which prevent leaching and increase reusability. There are nucleophiles such as amino group, carboxylic group, phenolic group, thiol group, imidazole group, indole group, and hydroxyl group in biomolecules, which can form covalent interactions with the organic linkers in MOFs. The surface of MOF crystals also presents a wide variety of functional groups (e.g. free carboxyl, amino, hydroxyl groups) that can couple with reactive groups of biomolecules. An advantage of this technique is that the density and distribution of these binding groups can be modulated by the synthetic condition of MOFs.²³ The Mirkin group reported the first example of nucleic acid–MOF nanoparticle conjugates. They were synthesized by a strain promoted click reaction between azide-functionalized UiO-66 and dibenzylcyclooctyne-functionalized DNA. DNA strand was only conjugated on the surface of MOF because the pore size of UiO66 is small. Compared to nonfunctionalized MOF nanoparticles, the DNA–MOF conjugates exhibited higher colloidal stability and enhanced cellular uptake.²⁹

***In-situ* encapsulation**

Encapsulation of biomolecules at the same time as MOF formation, nucleation, and immobilization occurs simultaneously in a one-pot synthesis. Its advantages are that there is nearly no size limitation for biomolecules, a broad variety of biomolecules and there could be encapsulated various types of biomolecules in high loading efficiency during the formation process of MOFs, and thus the biomolecules can uniformly be distributed within MOFs without leaching. This rapid and low-cost approach will vastly facilitate the application of biomolecules in

many fields. A disadvantage of this strategy is that MOFs has to be synthesized under mild conditions, such as room temperature and aqueous solutions because most biomolecules cannot survive in violent synthetic conditions, such as high temperature and organic solvents, which greatly restricted the number of MOFs that can be used in this strategy.³⁰ Very important research in this strategy was reported by Falcaro's group, although they applied biomimetic mineralization term to encapsulate a series of biomolecules inside MOFs in one step. They use molecules as ovalbumin (OVA), lysozyme, HRP, hemoglobin, trypsin, lipase, insulin, urease, ribonuclease, human serum albumin (HSA), and DNA were trapped within MOFs (e.g., ZIF-8, HKUST-1, Eu-BDC, TbBDC, and MIL-88A). The encapsulated biomacromolecules can be released simply by a pH change within a physiological environment.³¹ Subsequently, in 2019 this group encapsulated a green fluorescent protein (GFP) plasmid (pIGFP) within ZIF-8 (DNA@ZIF-8). the genetic expression of pIGFP shown in this study demonstrates the ability of MOFs to maintain the chemical and physical integrity of DNA by conserving its function³²

MOFs protect a gene expression system from premature degradation in the extracellular medium and with other elements facilitate the intracellular trafficking of a gene expression system.

BioMOFs

The use of biomolecules directly as a ligand to coordinate with metals can form BioMOFs. Biomolecules have multiples binding sites of coordination to construct the metal-biomolecule framework. Bio-MOFs are prone to have better biocompatibility and tend to provide special functionality. Nucleobases can be used as organic linkers, they have amino and imine groups. Li's group reported a new adenine-based BioMOF constructed through a mixed-ligand strategy with BPDC-(NH₂)₂. It is a luminescent MOF material and can recognize HCHO exclusively.³³

MOFs requirements to develop an efficient carrier in gene therapy

In general, nanomaterials due to their smaller particle size, can indeed improve the drug/gene delivery performances for the treatment of several diseases.^{34,35}

Nanoparticles, quantum dots, carbon nanotubes and nanofibers are some of the most explored nanotechnological delivery agents of these applications but sustained release, loading capacity, and cytotoxicity continue to be large obstacles hindering proper advancement.^{36–38}

MOF vehicles for drug delivery and gene delivery share similar characteristics and obstacles to achieving final delivery of the cargo in a target cell; however, the end goal of both applications is different. In both applications are primordial obtain MOFs at Nanometric scale (nanoMOFs).² Recently, the discovery of a variety of properties of the nanoMOFs (apart of maintenance the properties of bulk MOF materials), on specific accelerated adsorption/desorption kinetics and accessibility to the internal active sites, not observed in their bulk counterparts have attracted to apply it into biomedical applications.³⁹ Exist diverse studies that demonstrated the enormous potential of nanoMOFs at the preclinical level applications.^{1,40} It is because nanoMOFs have recently emerged as an original and promising alternative in the gene therapy field and have the potential to create viable pharmaceuticals from nucleic acids administration.

Despite the important progress achieved so far in the use of MOFs, exists a reduced number of studies using MOFs as non-viral vectors performed to date. There reasons for these few developments, are related to MOFs' design development itself.² The ideal MOF for an efficient gene delivery system must have some inherent characteristics: (a) Lack of toxicity in both *in vitro* and *in vivo* applications, by the possibility of using healthy friendly biocompatible precursors (metal, ligand and solvent).^{4,41,42} (b) Colloidally stable, it is mean that remaining stable without nanoparticles aggregation enough to carry out their function.¹⁵ (c) With exceptional loading capacities, to load a high concentration of nucleic acid to achieve therapeutic effect, together with a controlled release under physiological conditions.² (d) And the property of tuning of their external surface to reach target selective organ or tissues biodistribution. and then, (e) being bio-eliminated from the body, preventing endogenous accumulation and associated toxicity effects.⁴³

Toxicity

One of the most important requirements to considerate a good non-viral vector is the low toxicity for living organism of their components. Toxicity is the ability of a chemical to cause a deleterious effect when a organism is exposed to the chemical. To evaluate the toxicity, it is common to consider the median lethal dose (LD50), the amount of a compound that kills half the members of a given population after a specified test duration.² MOFs are constructed with metal clusters and organic linkers; therefore, the toxicity of metals and linkers should be considered. For example, Peng *et al* on 2018 design four MOFs (Ni- IRMOF-74-II to -V) with progressively tuned pore size from 2.2 to 4.2 nm to encapsulate a single-stranded DNA (ssDNA, 11–53 nucleotides). Ni-IRMOF-74-II y –III showed the higher transfection efficiency (92 and 30 % transfection in mouse CD4+ T cell and human THP-1, respectively).²⁷ But the *in vivo* toxicity of Ni (or Ni-compounds) limits the application of the Ni-IRMOF for Gene delivery propose given that he ideal MOF carrier, should be capable of being administered repeatedly to achieve a therapeutic effect.^{44,45} As regarding the toxicology of the cations, the suggested are the endogenous metals essential for life and some exogenous elements that carry out specific medical purposes. The metals ions most used in MOFs are iron (Fe), aluminum (Al), zirconium (Zr), copper (Cu), magnesium (Mg), cobalt (Co), and nickel (Ni). Almost every one of these metals shows low toxicity.^{46–48} Of note, most of the nanoMOFs reaching a preclinical *in vivo* evaluation are those based on Fe- and Zn-MOFs.

The second part is the organic linker, many bioactive molecules can construct MOFs like saccharides, amino acids, proteins, nucleobases, porphyrins, etc. Another alternative is the use of typical polycarbonil or imidazolate linkers with rat oral doses of 1130, 5500, and 8400 mg/kg for terephthalic, trimesic, 2,6 naphthalenedicarboxylic acid, and 1-methylimidazole, respectively, because of their high polarity and a priori easy removal under physiological conditions.⁴⁹ This strategy can be useful mainly to discard the most toxic nanoMOFs, but it is far from being optimal. This DL50 data refer to the amount of drug when it is orally

administered to a group of experimental animals, will kill 50% of them in a specified time.

Certainly, LD50 value cannot be extrapolated to other administration routes for which biodistribution will be totally different. Exist few reports related with oral administration of MOFs. In a first effort to formulate MOFs for oral administration, MIL-100(Fe) nanoparticles (NPs) were coated by the bioadhesive polysaccharide chitosan (CS).⁵⁰ The coating improve the colloidal and chemical stability under oral simulated conditions. Using an *in vitro* intestinal barrier culture (Caco-2 cells) they demonstrated the capability of CS-coated MIL-100(Fe), leading to an increased intestinal permeability with respect to the non-coated material. Recently, Li Li *et al.* on 2020 reported a more detailed study that involves a CS coated MOF for oral administration on *in vivo* model.⁵¹ First the load of 5-fluorouracile (5-FU) drug capacity was determinate. The Zr-NDC (NDC: Naphthalene dicarboxylate) had the largest drug loading of a series of Zr-MOFs used on this study and because of this, it was selected for CS coating. They used SD (Sprague Dawley) mice to determinate the Pharmacokinetic analysis. They concluded the CS coating could increase the stability of MOFs in the acidic solvents and prolong the residence time of MOFs in the intestinal tract, which contributes to the release and absorption of drugs. They mentioned that CS-MOF@5-FU can serve as a potential drug delivery system for the oral administration of 5-FU. Nevertheless, the *in vivo* oral administration by MOFs to efficient gene delivery could be difficulted by the robust conditions of the stomach that can results on a rapid degradation of the nucleic acid once released by degradation of MOF carrier.

Morely, the methodologies to determination of toxicity differs to *in vitro* cells cultures to *in vivo* models. Is well know that preclinic stage experiments of a new pharmaceuticals product involves work with *in vitro* cell cultures first and if the results are satisfactory, the follow approaches implicate the use of increasingly more complex models, like *ex vivo* model where cells of interest are obtained directly from an organism and culture to mimic an *in vivo* situation, to reach biodistribution and pharmacodynamics experiments with *in vivo* models.²

For example, if the objective of the gene delivery is an effective gene therapy requires the entrance of the nanoMOFs inside the organism. On this case, metal and ligand exposure is distinct from the studied mentioned above. Here the toxicity analysis will depend on the dose, frequency, duration of the treatment, and administration route. And the objective is revealed how the metals and the linker are distributed, accumulated, metabolized, and eliminated by determined administration route.^{41,52}

In vivo toxicity studies using MOFs are limited. Bati *et al.* 2013 use three Fe(III) nanoMOFs with different structures (MIL-88A, MIL88B-4CH₃ and MIL-100), to the objective of known their distribution, metabolism and excretion. It appeared that in all cases nanoMOFs were rapidly sequestered by liver and spleen after intravenous (i.v.) administration. Both organs kept their function intact and showed no signs of persistent toxicity and the excess of iron was removed by urine and feces.⁴¹

Stability

How is mentioned above i.v administration is an effective route to introduces MOFs carriers into a certain organism. On this case the nanoMOFs might be stable on the condition's media of the isotonic solution such 5% glucose or 0.9% saline. The nanoMOFs like other nanoparticles present aggregation as their concentration increases, and these aggregates could cause partial or complete obstruction of blood vessels and capillaries. It is because is necessary the isotonic solution to achieve an adequate and homogeneous dispersion. Baati *et al.* did not notice any stability difficulties for low doses of the Fe MOFs, MIL- 100, MIL-88A, and MIL-88B_4CH₃, when dissolved in a 10% glucose solution and administrated to mice model.⁴¹ But this study involves only the Fe-MOFs without cargo, for the case when DNA or RNA molecules are integrated to nanoMOFs the particle size are modified and the colloidal stability relates to particle size change.¹¹ If particles are not subject to size variation, the dispersion is considered colloidally stable. Another case, UiO-66-N3 (Zr-MOF) -DNA conjugates reported by Morris in 2014, where the nanoMOF functions as a central nucleus in which oligonucleotides are

covalently bound, with this strategy colloidal stability in NaCl was meaningfully improved and the aggregation of the conjugate can be avoided. The NaCl reduces electrostatic interactions between neighboring oligonucleotide strands allowing one to achieve higher surface densities of DNA. The UiO-66-N3 - DNA conjugates structure allows its cellular uptake *in vitro* without the need to use any transfection agent; this last property can be found in other nanoparticle-DNA conjugates.²⁹

These studies performed with the nucleic acid on the outer surface of nanoMOFs present lower protection from nucleic acid degradation by enzymes or other agents Li *et al.* have employed biomimetic mineralization and co-precipitation method to growing the MOF around the plasmid DNA pEGFP-C1 forming a nanoporous shell. This approach allows DNA encapsulation, and important *in vitro* transfections are achieved (~90%) due to enhanced DNA protection. The disadvantage of this approach depends on the stability of the genetic material under the MOF synthetic conditions.⁵³

However, physicochemical properties of the external surface of NPs can strongly influence the proper adsorption within the pores or on the outer NP surface by both favoring electrostatic interactions or repulsions between the DNA/RNA negative charged and the nanoMOF. With this principle, Hidalgo *et al.* 2020 used the Fe-MOF MIL-100 and MIL-101_NH₂ to RNA encapsulate within the pores of NMOFs with a method based on the simple dispersion of the NMOFs in an aqueous solution of the nucleic acid. They determined the pH which surface charge of the NMOFs performs the RNA association. This modification of the surface charge is a consequence of the protonation / deprotonation at pH 2 and 4 of the partially coordinated carboxylic / carboxylate ligands (trimesic acid pKa = 3.1, 3.9 and 4.7) and/or the presence of open metal sites. A highly efficient siRNA incorporation was reached after only 1 h contact time, with an association of 71 or ~85% of the total amount of siRNA (71 or ~85 ng per µg of MOF) incubated with the MIL-101_NH₂ and MIL-100 NPs, respectively. This indicates an important affinity of the siRNA for the iron carboxylate NPs. The very high efficiency, simplicity and biocompatibility of

this process make it very attractive for the development of a low-cost method and paves the way for the scaleup of the process.

But colloidal stability (when the nanoparticles MOF does not aggregate) of nanoMOFs remains a major issue that makes it difficult *in vivo* administration.[53] This challenge is already being overcome by several surface coating strategies thus selective functionalization by incorporating recognition sites onto the outer surface of the nanoMOFs is thus required to tune pharmacokinetics and biodistribution similarly to what has already been demonstrated for other nanocarriers. But, in the case of nanoMOFs that present a high porosity this surface modification could block the pores, and/or decreasing the cargo release capacities.[61]

Specific Targeting Organ/tissue/cell type

Previously to the cell entry, nanoMOFs-acid nucleic acid complex challenges it with some extracellular barriers, these could be encountered from the point of administration to the surface of the cellular target of interest. How is mentioned above, the stabilization of MOF-gene particles is necessary for extended circulation times that are required to target particular cell types. Therefore, another role of surface modification is hence an efficient biodistribution of the nanoparticles. Further, the stabilization of MOF-nucleic acid complex should allow specific cell types to be targeted by utilizing the interactions between surface cell receptors and ligand-containing non-viral gene delivery systems. These ligands can be small molecules or peptides and proteins.

Nikitin's group take advantage of the characteristics of plasmidic DNA (pDNA) that had a strong negative charge at physiological pH and forms stable complexes with positively charged polymers. They used branched polyethyleneimine (PEI) to modify the nanoparticle surface Fe₃O₄@MIL-100(Fe) and mediated the pDNA immobilization.^{h15} The polymer coating, in its turn, provides high biocompatibility, biodegradability and enables tailoring of the system even for highly specific applications such as selective cell targeting, making the entire system suitable for clinical use. This polymer-coating modification has the capacity for the co-delivery

of small molecules and recombinant DNA potentially of any length, suitable for both *in vitro* and *in vivo* applications.⁵⁴

Cell selectivity of the MOFs is of paramount importance to have an advanced application of a safe gene delivery system. Besides, “active” targeting sometimes implies the incorporation of molecules on the surface of the nanoMOFs that are specifically designed to recognize receptors or antigens expressed onto the membrane of the diseased cells and tissues.^{2,55,56} Alyami *et al.* in 2020 developed the first example of biomimetic cancer cell coating of MOFs to improve cell-type selectivity. Although the system was made to deliver a CRISPR/Cas9 gene-editing elements on cancer cells, this system can load a wide range of biomolecules including DNA or RNA. ZIF-8 encapsulating CRISPR/Cas9 (CC-ZIFs) are coated with a cancer cell membrane. This fusion between the ZIF-8 core and the cancer cell membrane led retained the membrane composition and antigen, for example, the protein profile of the complex indicated good retention of the characteristic proteins inherited from the Cancer Cell Membrane. Such a system will have superior characteristics such as homotypic targeting, complex antigenic profile, and low intrinsic immunogenicity. *In vivo* and *in vitro* results showed specific targeting of cancer cells.¹⁰

Cell entry.

Once localized the interest cell, the final step is achieved release the nucleic acid cargo into this cell where it will fulfill its function. A strategy to improve the cellular uptake of the non-viral vector is to form a highly branched and globular architecture with multiple arms emanating from a central core made by dendrimers. This shell affords protection to the encapsulated pDNA and facilitating its cellular uptake and intracellular trafficking delivery (UiO-PGMA-EA/pDNA). The great number of hydroxyl groups prevent the absorption of external proteins and improve biocompatibility and possibly contributed to elevated gene transfection and reduced cytotoxicity to the cells.⁵⁷

MOFs nanoparticles can enter cells by receptor-mediated endocytosis by ligand-receptor binding interactions.⁵⁸ But in several investigations, the mechanism to

enter cells is not good establishing. Endocytosis uptake the MOF into vesicular compartments. The vesicle escape is crucial to applicate MOFs as non-viral gene delivery systems. Viruses escape from endosomes by exploiting the pH drop to trigger a cascade of intracellular signals that let their exit.¹¹ The obstacles that could be encountered after the escape are called Intracellular barriers. These barriers are different from DNA to RNA molecules, for example for DNA delivery systems the trafficking to the nucleus and nuclear entry is necessary (except if its works with pDNA). In contrast for RNA delivery systems, only the vector unpackaging are required for gene delivery, it is because the RNA (mRNA) does not require entering the nucleus of the target cell to achieve the activity (or regulation) of the expression of genes and has a near-zero probability of integrating into the host genome, eliminating the possibility of altering the genome by insertion of bases, main problems with DNA therapies.¹⁵

Conclusions

The MOFs have the potential to development a competent non-viral gene delivery carrier. Generally, the Fe-MOFs and ZnMOFs are used in biomedical applications because present a good biocompatibility (low toxicity, non-immunogenicity and in vivo stability), these MOFs can delivery nucleic acid with high integrity. These nanocarriers were capable to both protect their loaded nucleotides and release them into the into a specific cell. These promising results lead the development of efficient gene delivery platforms based on porous nanoMOFs.

References.

- (1) Ibrahim, M.; Sabouni, R.; Hussein, G. A. Anti-Cancer Drug Delivery Using Metal Organic Frameworks (MOFs). *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24* (2), 193–214. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160926151216>.
- (2) Simon-Yarza, T.; Mielcarek, A.; Couvreur, P.; Serre, C. Nanoparticles of Metal-Organic Frameworks: On the Road to In Vivo Efficacy in Biomedicine. *Adv. Mater.* **2018**, *30* (37), 1707365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201707365>.
- (3) Shen, M.; Forghani, F.; Kong, X.; Liu, D.; Ye, X.; Chen, S.; Ding, T. Antibacterial Applications of Metal–Organic Frameworks and Their Composites. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2020**, *19* (4), 1397–1419. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12515>.
- (4) Hoop, M.; Walde, C. F.; Riccò, R.; Mushtaq, F.; Terzopoulou, A.; Chen, X.-Z.;

- deMello, A. J.; Doonan, C. J.; Falcaro, P.; Nelson, B. J.; Puigmartí-Luis, J.; Pané, S. Biocompatibility Characteristics of the Metal Organic Framework ZIF-8 for Therapeutical Applications. *Appl. Mater. Today* **2018**, *11*, 13–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apmt.2017.12.014>.
- (5) Wu, M.-X.; Yang, Y.-W. Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy. *Adv. Mater.* **2017**, *29* (23), 1606134. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201606134>.
 - (6) Abdelhamid, H. N.; Dowaidar, M.; Langel, Ü. Carbonized Chitosan Encapsulated Hierarchical Porous Zeolitic Imidazolate Frameworks Nanoparticles for Gene Delivery. *Microporous Mesoporous Mater.* **2020**, *302*, 110200. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110200>.
 - (7) Anguela, X. M.; High, K. A. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annu. Rev. Med.* **2019**, *70*, 273–288.
 - (8) Yin, H.; Kanasty, R. L.; Eltoukhy, A. A.; Vegas, A. J.; Dorkin, J. R.; Anderson, D. G. Non-Viral Vectors for Gene-Based Therapy. *Nat. Rev. Genet.* **2014**, *15* (8), 541–555. <https://doi.org/10.1038/nrg3763>.
 - (9) Zarghampoor, F.; Azarpira, N.; Khatami, S. R.; Behzad-Behbahani, A.; Foroughmand, A. M. Improved Translation Efficiency of Therapeutic mRNA. *Gene* **2019**, *707*, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.008>.
 - (10) Alyami, M. Z.; Alsaiani, S. K.; Li, Y.; Qutub, S. S.; Aleisa, F. A.; Sougrat, R.; Merzaban, J. S.; Khashab, N. M. Cell-Type-Specific CRISPR/Cas9 Delivery by Biomimetic Metal Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (4), 1715–1720. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b11638>.
 - (11) Davis, M. E. Non-Viral Gene Delivery Systems. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13* (2), 128–131.
 - (12) Somanathan, S.; Calcedo, R.; Wilson, J. M. Adenovirus-Antibody Complexes Contributed to Lethal Systemic Inflammation in a Gene Therapy Trial. *Mol. Ther.* **2020**, *28* (3), 784–793. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.006>.
 - (13) Mehta, N.; Robbins, D. A.; Yiu, G. Ocular Inflammation and Treatment Emergent Adverse Events in Retinal Gene Therapy. *Int. Ophthalmol. Clin.* **2021**, *61* (3), 151–177. <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000366>.
 - (14) Hardee, C. L.; Arévalo-Soliz, L. M.; Hornstein, B. D.; Zechiedrich, L. Advances in Non-Viral DNA Vectors for Gene Therapy. *Genes (Basel)*. **2017**, *8* (2), 65. <https://doi.org/10.3390/genes8020065>.
 - (15) Hidalgo, T.; Alonso-Nocelo, M.; Bouzo, B. L.; Reimondez-Troitiño, S.; Abuin-Redondo, C.; de la Fuente, M.; Horcajada, P. Biocompatible Iron(II) Carboxylate Metal–Organic Frameworks as Promising RNA Nanocarriers. *Nanoscale* **2020**, *12* (8), 4839–4845. <https://doi.org/10.1039/C9NR08127E>.
 - (16) Abdelhamid, H. N.; Dowaidar, M.; Hällbrink, M.; Langel, Ü. Cell Penetrating Peptides-MOFs: An Efficient Gene Delivery Platform. *Available SSRN 3435895* **2019**.
 - (17) Li, P.; Moon, S.-Y.; Guelta, M. A.; Harvey, S. P.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Encapsulation of a Nerve Agent Detoxifying Enzyme by a Mesoporous Zirconium

- Metal–Organic Framework Engenders Thermal and Long-Term Stability. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (26), 8052–8055.
- (18) Li, P.; Modica, J. A.; Howarth, A. J.; Vargas, E.; Moghadam, P. Z.; Snurr, R. Q.; Mrksich, M.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Toward Design Rules for Enzyme Immobilization in Hierarchical Mesoporous Metal-Organic Frameworks. *Chem* **2016**, *1* (1), 154–169.
- (19) Nadar, S. S.; Rathod, V. K. Encapsulation of Lipase within Metal-Organic Framework (MOF) with Enhanced Activity Intensified under Ultrasound. *Enzyme Microb. Technol.* **2018**, *108*, 11–20.
- (20) Liu, J.; Guo, Z.; Liang, K. Biocatalytic Metal-organic Framework-based Artificial Cells. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29* (45), 1905321.
- (21) Sun, H.; Li, Y.; Yu, S.; Liu, J. Metal-Organic Frameworks (MOFs) for Biopreservation: From Biomacromolecules, Living Organisms to Biological Devices. *Nano Today* **2020**, *35*, 100985.
- (22) Lian, X.; Fang, Y.; Joseph, E.; Wang, Q.; Li, J.; Banerjee, S.; Lollar, C.; Wang, X.; Zhou, H.-C. Enzyme–MOF (Metal–Organic Framework) Composites. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (11), 3386–3401. <https://doi.org/10.1039/C7CS00058H>.
- (23) An, H.; Li, M.; Gao, J.; Zhang, Z.; Ma, S.; Chen, Y. Incorporation of Biomolecules in Metal-Organic Frameworks for Advanced Applications. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *384*, 90–106. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.001>.
- (24) Bhardwaj, T. A Review on Immobilization Techniques of Biosensors. *Int. J. Eng. Res.* **2014**, *3* (5).
- (25) Hwang, E. T.; Gu, M. B. Enzyme Stabilization by Nano/Microsized Hybrid Materials. *Eng. Life Sci.* **2013**, *13* (1), 49–61.
- (26) Qiu, G.-H.; Weng, Z.-H.; Hu, P.-P.; Duan, W.-J.; Xie, B.-P.; Sun, B.; Tang, X.-Y.; Chen, J.-X. Synchronous Detection of Ebolavirus Conserved RNA Sequences and Ebolavirus-Encoded MiRNA-like Fragment Based on a Zwitterionic Copper (II) Metal–Organic Framework. *Talanta* **2018**, *180*, 396–402.
- (27) Peng, S.; Bie, B.; Sun, Y.; Liu, M.; Cong, H.; Zhou, W.; Xia, Y.; Tang, H.; Deng, H.; Zhou, X. Metal-Organic Frameworks for Precise Inclusion of Single-Stranded DNA and Transfection in Immune Cells. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 1293. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03650-w>.
- (28) Zhao, H.-Q.; Qiu, G.-H.; Liang, Z.; Li, M.-M.; Sun, B.; Qin, L.; Yang, S.-P.; Chen, W.-H.; Chen, J.-X. A Zinc(II)-Based Two-Dimensional MOF for Sensitive and Selective Sensing of HIV-1 Ds-DNA Sequences. *Anal. Chim. Acta* **2016**, *922*, 55–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.03.054>.
- (29) Morris, W.; Briley, W. E.; Auyeung, E.; Cabezas, M. D.; Mirkin, C. A. Nucleic Acid–Metal Organic Framework (MOF) Nanoparticle Conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (20), 7261–7264. <https://doi.org/10.1021/ja503215w>.
- (30) Duan, W.; Zhao, Z.; An, H.; Zhang, Z.; Cheng, P.; Chen, Y.; Huang, H. State-of-the-Art and Prospects of Biomolecules: Incorporation in Functional Metal–Organic Frameworks. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0258-z>.

- (31) Liang, K.; Ricco, R.; Doherty, C. M.; Styles, M. J.; Bell, S.; Kirby, N.; Mudie, S.; Haylock, D.; Hill, A. J.; Doonan, C. J. Biomimetic Mineralization of Metal-Organic Frameworks as Protective Coatings for Biomacromolecules. *Nat. Commun.* **2015**, *6* (1), 1–8.
- (32) Poddar, A.; Conesa, J. J.; Liang, K.; Dhakal, S.; Reineck, P.; Bryant, G.; Pereiro, E.; Ricco, R.; Amenitsch, H.; Doonan, C. Encapsulation, Visualization and Expression of Genes with Biomimetically Mineralized Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8). *Small* **2019**, *15* (36), 1902268.
- (33) Wei, Y.-B.; Wang, M.-J.; Luo, D.; Huang, Y.-L.; Xie, M.; Lu, W.; Shu, X.; Li, D. Ultrasensitive and Highly Selective Detection of Formaldehyde via an Adenine-Based Biological Metal–Organic Framework. *Mater. Chem. Front.* **2021**, *5* (5), 2416–2424. <https://doi.org/10.1039/D0QM01097A>.
- (34) Horcajada, P.; Chalati, T.; Serre, C.; Gillet, B.; Sebrie, C.; Baati, T.; Eubank, J. F.; Heurtaux, D.; Clayette, P.; Kreuz, C.; Chang, J.-S.; Hwang, Y. K.; Marsaud, V.; Bories, P.-N.; Cynober, L.; Gil, S.; Férey, G.; Couvreur, P.; Gref, R. Porous Metal–Organic-Framework Nanoscale Carriers as a Potential Platform for Drug Delivery and Imaging. *Nat. Mater.* **2010**, *9* (2), 172–178. <https://doi.org/10.1038/nmat2608>.
- (35) Della Rocca, J.; Liu, D.; Lin, W. Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Biomedical Imaging and Drug Delivery. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44* (10), 957–968. <https://doi.org/10.1021/ar200028a>.
- (36) Lim, C. T. Nanofiber Technology: Current Status and Emerging Developments. *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *70*, 1–17.
- (37) Gao, X.; Yang, L.; Petros, J. A.; Marshall, F. F.; Simons, J. W.; Nie, S. In Vivo Molecular and Cellular Imaging with Quantum Dots. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, *16* (1), 63–72.
- (38) Ramon-Azcon, J.; Ahadian, S.; Obregon, R.; Shiku, H.; Ramalingam, M.; Matsue, T. Applications of Carbon Nanotubes in Stem Cell Research. *J. Biomed. Nanotechnol.* **2014**, *10* (10), 2539–2561.
- (39) Cai, X.; Xie, Z.; Li, D.; Kassymova, M.; Zang, S.-Q.; Jiang, H.-L. Nano-Sized Metal-Organic Frameworks: Synthesis and Applications. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *417*, 213366. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213366>.
- (40) Lei, Z.; Gao, C.; Chen, L.; He, Y.; Ma, W.; Lin, Z. Recent Advances in Biomolecule Immobilization Based on Self-Assembly: Organic–Inorganic Hybrid Nanoflowers and Metal–Organic Frameworks as Novel Substrates. *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6* (11), 1581–1594. <https://doi.org/10.1039/C7TB03310A>.
- (41) Baati, T.; Njim, L.; Neffati, F.; Kerkeni, A.; Bouttemi, M.; Gref, R.; Najjar, M. F.; Zakhama, A.; Couvreur, P.; Serre, C. In Depth Analysis of the in Vivo Toxicity of Nanoparticles of Porous Iron (III) Metal–Organic Frameworks. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (4), 1597–1607.
- (42) Tamames-Tabar, C.; Cunha, D.; Imbuluzqueta, E.; Ragon, F.; Serre, C.; Blanco-Prieto, M. J.; Horcajada, P. Cytotoxicity of Nanoscaled Metal–Organic Frameworks. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2* (3), 262–271. <https://doi.org/10.1039/C3TB20832J>.
- (43) Yang, J.; Yang, Y. Metal–Organic Frameworks for Biomedical Applications. *Small*

2020, 16 (10), 1906846.

- (44) Latvala, S.; Hedberg, J.; Di Bucchianico, S.; Möller, L.; Odnevall Wallinder, I.; Elihn, K.; Karlsson, H. L. Nickel Release, ROS Generation and Toxicity of Ni and NiO Micro-and Nanoparticles. *PLoS One* **2016**, 11 (7), e0159684.
- (45) Muñoz, A.; Costa, M. Elucidating the Mechanisms of Nickel Compound Uptake: A Review of Particulate and Nano-Nickel Endocytosis and Toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2012**, 260 (1), 1–16.
- (46) No Title <https://www.sigmaaldrich.com/> (accessed Oct 25, 2021).
- (47) (EFSA), E. F. S. A. Manganese Ascorbate, Manganese Aspartate, Manganese Bisglycinate and Manganese Pidolate as Sources of Manganese Added for Nutritional Purposes to Food Supplements. *EFSA J.* **2009**, 7 (6), 1114.
- (48) Cochran, K. W.; Doull, J.; Mazur, M.; DuBois, K. P. Acute Toxicity of Zirconium, Columbium, Strontium, Lanthanum, Cesium, Tantalum and Yttrium. *Arch Indust Hyg. Occup. Med.* **1950**, 1 (6), 637–650.
- (49) Horcajada, P.; Gref, R.; Baati, T.; Allan, P. K.; Maurin, G.; Couvreur, P.; Férey, G.; Morris, R. E.; Serre, C. Metal-Organic Frameworks in Biomedicine. *Chem. Rev.* **2012**, 112 (2), 1232–1268. <https://doi.org/10.1021/cr200256v>.
- (50) Hidalgo, T.; Giménez-Marqués, M.; Bellido, E.; Avila, J.; Asensio, M. C.; Salles, F.; Lozano, M. V.; Guillevic, M.; Simón-Vázquez, R.; González-Fernández, A.; Serre, C.; Alonso, M. J.; Horcajada, P. Chitosan-Coated Mesoporous MIL-100(Fe) Nanoparticles as Improved Bio-Compatible Oral Nanocarriers. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 43099. <https://doi.org/10.1038/srep43099>.
- (51) Li, L.; Han, S.; Zhao, S.; Li, X.; Liu, B.; Liu, Y. Chitosan Modified Metal–Organic Frameworks as a Promising Carrier for Oral Drug Delivery. *RSC Adv.* **2020**, 10 (73), 45130–45138. <https://doi.org/10.1039/D0RA08459J>.
- (52) Stewart, M. P.; Sharei, A.; Ding, X.; Sahay, G.; Langer, R.; Jensen, K. F. In Vitro and Ex Vivo Strategies for Intracellular Delivery. *Nature* **2016**, 538 (7624), 183–192. <https://doi.org/10.1038/nature19764>.
- (53) Li, Y.; Zhang, K.; Liu, P.; Chen, M.; Zhong, Y.; Ye, Q.; Wei, M. Q.; Zhao, H.; Tang, Z. Encapsulation of Plasmid DNA by Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Efficient Gene Transportation and Expression. *Adv. Mater.* **2019**, 31 (29), 1901570. <https://doi.org/10.1002/adma.201901570>.
- (54) Ringaci, A.; Yaremenko, A. V.; Shevchenko, K. G.; Zvereva, S. D.; Nikitin, M. P. Metal-Organic Frameworks for Simultaneous Gene and Small Molecule Delivery in Vitro and in Vivo. *Chem. Eng. J.* **2021**, 418, 129386.
- (55) Chen, D.; Yang, D.; Dougherty, C. A.; Lu, W.; Wu, H.; He, X.; Cai, T.; Van Dort, M. E.; Ross, B. D.; Hong, H. In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal-Organic Frameworks Nanomaterials. *ACS Nano* **2017**, 11 (4), 4315–4327. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b01530>.
- (56) Li, S.-Y.; Xie, B.-R.; Cheng, H.; Li, C.-X.; Zhang, M.-K.; Qiu, W.-X.; Liu, W.-L.; Wang, X.-S.; Zhang, X.-Z. A Biomimetic Theranostic O₂-Meter for Cancer Targeted Photodynamic Therapy and Phosphorescence Imaging. *Biomaterials* **2018**, 151, 1–

12.

- (57) Dong, S.; Chen, Q.; Li, W.; Jiang, Z.; Ma, J.; Gao, H. A Dendritic Catiomer with an MOF Motif for the Construction of Safe and Efficient Gene Delivery Systems. *J. Mater. Chem. B* **2017**, *5* (42), 8322–8329.
- (58) Sun, P.; Li, Z.; Wang, J.; Gao, H.; Yang, X.; Wu, S.; Liu, D.; Chen, Q. Transcellular Delivery of Messenger RNA Payloads by a Cationic Supramolecular MOF Platform. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (80), 11304–11307.