



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Nombre del proyecto:

Síntesis y caracterización de estructuras metálicas orgánicas (MOFs) como posible sistema de entrega y liberación controlada de hierro para uso veterinario

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Etapas: Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Realizado en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada

(N-106) de la UAM-Xochimilco

Periodo: 24 de febrero al 24 de agosto de 2022

Alumna

Salma Karen Castillo Reynoso

Matricula 2162029416

Asesores

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda No Eco. 8351

Dr. Javier Aguila Rosas No Eco. 43870

Ciudad de México, marzo, 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVO.....	2
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	2
5. METODOLOGÍA PROPUESTA Y ADAPTADA.....	3
5.1 SELECCIÓN DE MOFs DE HIERRO BIOCOMPATIBLES.....	3
5.2 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE HIERRO COMO PRECURSOR DE MOFs DE HIERRO.....	3
5.2.1. Síntesis de nanopartícula de hierro propuesta 1 y variaciones 1.3-1.4.....	4
5.2.2. Síntesis de nanopartícula de hierro variaciones 1.5 a la 1.10.....	4
5.2.3. Síntesis de nanopartícula de hierro propuesta 2 y variación 2.1.....	5
5.2.4 Reproducibilidad de las nanopartículas de hierro.....	6
5.3. SÍNTESIS DE LAS MOFS DE HIERRO (MIL-88 A)	6
5.3.1. Síntesis propuesta para obtener la MOF MIL-88-Aa y sus variaciones: MIL-88-Ab, MIL-88-Ac, MIL-88-Ad, MIL-88-Ae, MIL-88-Af y MIL-88-Ag.....	6
5.4. SÍNTESIS DE LA MOF MIL-88-Ag A PARTIR DE LA NANOPARTÍCULA DE HIERRO COMO PRECURSOR DE LA ESTRUCTURA METAL-ORGÁNICA.....	7
5.5. CARACTERIZACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS DE HIERRO Y ESTRUCTURAS METAL-ORGÁNICAS OBTENIDAS	8
5.5.1. Análisis de tamaño de partícula mediante difracción de luz láser.....	8
5.5.2. Análisis de carga total de hierro de las estructuras metal-orgánicas.....	8
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	100
6.1. SELECCIÓN DE LAS MOFs DE HIERRO BIOCOMPATIBLES.....	10
6.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE HIERRO COMO PRECURSOR DE LA OBTENCIÓN DE LA MOF DE HIERRO.....	11
6.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS MOFs DE HIERRO DENOMINADA MIL-88-A... ..	13
6.4 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA MIL-88-A EMPLEANDO COMO PRECURSOR LA NANOPARTICULA DE HIERRO S-1.4.....	15
6.5 ANÁLISIS DE CARGA TOTAL DE HIERRO EN LAS ESTRUCTURAS METAL – ORGÁNICAS DENOMINADAS MIL-88-Ag.....	16
7 CONCLUSIONES.....	17
8 PERSPECTIVAS.....	18
9 BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. INTRODUCCIÓN

En 1891, Braasch fue el primero en reportar la anemia porcina, sin embargo, hoy en día la anemia porcina es una patología muy común antes y después del destete, debido a la deficiencia de hierro, por lo que esto puede contribuir al bajo peso del lechón. Según la revista mexicana de ciencias pecuarias, el 4.6 % de lechones mueren en los primeros días de nacidos y el 67 % de las muertes se deben al bajo peso; además, se reportó que el 26 % de lechones en camadas grandes presenta bajo peso mientras que en camadas pequeñas solo el 4 % sufren esta condición [Rendon *et al.*, 2017].

Por otro lado, las MOFs han sido cada vez más empleadas en la industria farmacéutica y en aplicaciones biológicas [Siyu *et al.*, 2021], ya que presentan alta porosidad, estabilidad y dependiendo del tipo de síntesis, así como del material de partida de la estructura, está presenta diferentes características como el tamaño, forma y concentración del metal [Xia *et al.*, 2018], necesarias para el objetivo deseado. Se espera que estas propiedades diferentes contrasten en beneficio a una mayor absorción de hierro que presentan estas estructuras [Kim *et al.*, 2019] en comparación con solo una ingesta de sal férrica que se emplea actualmente. Las interacciones débiles que presentan algunas MOFs beneficia a la degradación lenta y constante en medios biológicos [Siyu *et al.*, 2021], obteniendo un posible efecto terapéutico controlado, además de reducir los efectos secundarios que se pudieran presentar con las altas concentraciones empleadas en un suplemento comercial [Rendon *et al.*, 2017].

El propósito de este proyecto inició con una búsqueda bibliográfica y análisis sobre las posibles MOFs de hierro y sus síntesis reportadas en los últimos 10 años, para seleccionar y adaptar su metodología. Se realizaron síntesis de nanopartículas de hierro como precursoras de MOFs, así como directamente la síntesis de la MOFs de hierro MIL-88-A y variaciones de ésta. Las muestras obtenidas se caracterizaron en tamaño de partícula y contenido de hierro. Los resultados de este proyecto son prometedores y servirán de base para optimizar la síntesis de MOF de hierro tipo MIL-88-A en condiciones sustentables y factibles de escalamiento industrial;

pudiéndose concluir que se alcanzaron los objetivos y metas de este proyecto de servicio social.

2. OBJETIVO

Sintetizar y caracterizar MOFs de hierro mediante la adaptación de síntesis biocompatibles para obtener un sistema de entrega y liberación controlada de hierro para uso veterinario.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Identificar y seleccionar las MOFs de hierro biocompatibles para una aplicación biológica mediante una búsqueda bibliográfica.
- 2.- Sintetizar nanopartículas de hierro como precursores de la síntesis de las MOFs de hierro mediante una técnica adaptada.
- 3.- Sintetizar las MOFs de hierro mediante la adaptación de la metodología de la unión de una sal de hierro con un ligante para obtener estructuras cristalinas.
- 4.- Sintetizar la MOF de hierro a partir de la nanopartícula de hierro como precursor para modificar y mejorar su obtención.
- 5.- Caracterizar las MOFs sintetizadas para determinar el tamaño, así como cuantificar la concentración de hierro de las MOFs mediante espectroscopía UV-Vis.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

▪ Materiales

Fuentes bibliográficas. Libros, tesis, artículos de revisión, artículos de revistas especializadas y científicas, bases de datos, biblioteca virtual de la UAM.

Materiales de laboratorio. Espátula, embudos, imán, jeringas de plástico de 5 mL, matraz de bola, matraz volumétrico, morteros, probetas, soporte universal, tubos de ensayo, vasos de precipitado, viales.

- **Reactivos**

Ácido fumárico, acetona, agua desionizada, cloruro de hierro (III), cloruro de hierro (II), etanol, hidróxido de sodio, metanol, sulfato ferroso.

- **Equipos**

Balanza analítica OHAUS® Explorer, centrífuga THERMO SCIENTIFIC®, mufla THERMO SCIENTIFIC® THERMOLINE F41410M, estufa FELISA® FE-292-AD, estufa a vacío GCA® PRECISION 154510, espectrofotómetro SHIMADZU® 1201 UV-Vis, analizador de tamaño de partículas por difracción láser HORIBA® LA-960.

5. METODOLOGÍA PROPUESTA Y ADAPTADA

5.1 SELECCIÓN DE MOFs DE HIERRO BIOCOMPATIBLES

Mediante las bases de datos seleccionadas, como *PubMed Central*, *Science Direct*, *National Library of Medicine* y la biblioteca virtual de la UAM-X, se realizó una búsqueda bibliográfica para obtener un listado de MOFs constituidas de hierro y sus condiciones de síntesis. Posteriormente, se seleccionaron los sistemas de síntesis de MOF de hierro sustentables y factibles de realizar en el laboratorio para este proyecto.

5.2 SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE HIERRO COMO PRECURSOR DE MOFs DE HIERRO

En la figura 1 se muestra el esquema general del inicio de las síntesis de nanopartículas de hierro utilizando mezclas de sales férrica y ferrosa, identificándose este proceso con el número uno (1). Posteriormente, en los siguientes numerales se describen las modificaciones de las dos síntesis realizadas.

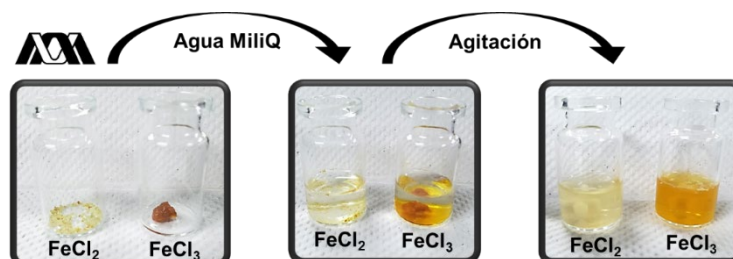


Figura 1. Imagen que esquematiza el proceso de preparación de las soluciones de FeCl₂ y FeCl₃ utilizadas para la síntesis de nanopartículas de hierro.

5.2.1. Síntesis de nanopartícula de hierro propuesta 1 y variaciones 1.3-1.4

La síntesis 1 de nanopartículas de hierro se realizó a partir de una mezcla de NaOH 1M, FeCl₂ y FeCl₃. El NaOH 1M se elaboró pesando 2.0394 g, que posteriormente se transfirió a un matraz de 50 mL y se aforó con agua MiliQ; mientras que las soluciones de las sales férricas se prepararon pesando 0.1623 g de FeCl₃ y 0.1032 g de FeCl₂, ambas se disolvieron en 2.5 mL de agua MiliQ por separado. En un matraz bola con atmosfera de nitrógeno controlada se añadió el volumen indicado de la solución de FeCl₃ con la solución de FeCl₂, además de 7 mL de NaOH 1M, obteniendo como resultado una dispersión líquida de color negro. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se le aplicó 3 lavados de 10 mL con agua MiliQ, acelerando la sedimentación con ayuda de un imán. La nanopartícula de hierro resultante se dispersó en 5 mL de metanol.

En cuanto a la síntesis de nanopartículas de hierro identificada como 1.3, se controló la agitación de la solución resultante, la cual se mantuvo a condiciones de 470 rpm durante 30 minutos. Finalmente, en la síntesis denominada 1.4 se agitó durante 1 hora a 440 rpm. Para ambas también se aplicó 3 lavados de 10 mL con agua MiliQ, acelerando la sedimentación con ayuda del imán y finalmente se dispersó en 5 mL de metanol.



Figura 2. Imagen de nanopartículas de hierro resultantes de la síntesis 1.4. Lado izquierdo: de vial conteniendo dispersión coloidal en metanol con sedimento; lado derecho: partículas de residuo sólido secado a temperatura ambiente.

5.2.2. Síntesis de nanopartícula de hierro variaciones 1.5 a la 1.10

En la variante de la síntesis 1.5, un factor a controlar fue una disminución de la velocidad de agitación para determinar el efecto en el crecimiento de partícula, este

fue realizado por 2 horas con 30 minutos con una velocidad de 240 rpm. Mientras que la síntesis 1.6 se mantuvo el tiempo de agitación de 1 hora, pero con una velocidad de 260 rpm.

La síntesis denominada 1.7, se modificó en cuanto aumentar las proporciones de las sales férricas, la cual se preparó pesando 0.4045 g de FeCl_3 y 0.2994 g de FeCl_2 , ambas disueltas en 2.5 mL de agua Mili-Q por separado. Pero una vez realizada la mezcla de ambas sales, se colocó a las condiciones de agitación por 1 hora a 400 rpm.

La modificación de la propuesta de síntesis 1.8 fue realizar un tiempo de agitación mayor, el cual se propuso 6 horas con una velocidad de agitación baja de 250 rpm. Mientras que la síntesis 1.9 se realizó durante 3 horas a 440 rpm además se hizo una combinación de estos dos parámetros en la propuesta 1.10, la cual se mantuvo a 6 horas y 440 rpm obteniendo material de color negro.

Al término de cada una de las síntesis se realizaron 3 lavados de 10 mL con agua Mili-Q y se dispersó en 5 mL de metanol para su almacenamiento.

5.2.3. Síntesis de nanopartícula de hierro propuesta 2 y variación 2.1

La síntesis de nanopartículas de hierro identificada como 2 se sintetizó a partir de una mezcla de FeSO_4 y FeCl_3 basificada con NaOH 1M. Por lo tanto, de cada sal férrica se pesó 0.4108 g de FeCl_3 y 0.2085 g de FeSO_4 , ambas se disolvieron por separado en 2.5 mL de agua Mili-Q. En un matraz bola con atmósfera controlada de nitrógeno se añadió la solución de FeCl_3 , la solución de FeSO_4 y finalmente, 6 mL de NaOH 1 M, obteniendo un precipitado color negro al instante, la mezcla se agitó durante 1 hora.

Por otra parte, en la síntesis 2.1 las soluciones de sales férricas se prepararon pesando 0.4395 g de FeCl_3 y 0.2086 g de FeSO_4 , ambas se disolvieron por separado en 2.5 mL de agua Mili-Q y mezclado con los 6 mL de NaOH 1M. Una vez obtenido el precipitado negro, la dispersión resultante se agitó durante 1 hora a 370 rpm.

A ambas síntesis 2 y 2.1 se les realizó 3 lavados de 10 mL de agua Mili-Q, acelerando la sedimentación con ayuda del imán, finalmente se dispersaron en 5 mL de acetona y metanol, respectivamente.

5.2.4 Reproducibilidad de las nanopartículas de hierro

De acuerdo con los resultados de rendimiento en masa de residuo de partículas obtenido por cada síntesis, así como por el tamaño y distribución de tamaño de partícula, la síntesis 1.4 fue la seleccionada (S1.4) para realizar ensayos de reproducibilidad de la metodología propuesta, lo cual se realizó por sextuplicado.

5.3. SÍNTESIS DE LAS MOFS DE HIERRO (MIL-88-A)

A través de la búsqueda en base de datos se realizaron modificaciones a la síntesis de la MOF de hierro reportada por Kun-Yi y colaboradores (2015), para optimizar las condiciones de su obtención.

5.3.1. Síntesis propuesta para obtener la MOF MIL-88-Aa y sus variaciones:

MIL-88-Ab, MIL-88-Ac, MIL-88-Ad, MIL-88-Ae, MIL-88-Af y MIL-88-Ag

La síntesis de MOF de hierro MIL-88-A, denominada en este trabajo como MIL-88-Aa se sintetizó a partir de una mezcla de ácido fumárico y cloruro férrico. La solución se realizó pesando 1 g del ligante y 0.1 g de la sal férrica, ambos se disolvieron por separado en 5 mL de agua Mili-Q, después se añadió la solución del ligante a la solución de FeCl₃; posteriormente, se colocó en agitación durante 1 hora a 150 rpm y se introdujo a la estufa para secado durante 20 horas a una temperatura de 85 °C obteniendo un color naranja arcilla.

Las síntesis denominadas MIL-88-Ab, MIL-88-Ac, MIL-88-Ad, MIL-88-Ae, MIL-88-Af y MIL-88-Ag se modificaron pesando en conjunto el ligante y la sal férrica, además de aumentar el volumen utilizado a 10 mL y la velocidad de agitación a 300 rpm. Sin embargo, para cada una de las estructuras varió el tipo de diluyente y el tiempo de agitación, empleando etanol en la síntesis MIL-88-Ac y MIL-88-Af y agua Mili-Q en las síntesis restantes, además de mantener en agitación constante durante 30 minutos los sistemas de síntesis MIL-88-Ac, MIL-88-Ad y MIL-88-Af. Una vez realizada la agitación, los sistemas de síntesis se llevaron a temperatura de 80°C

colocando a baño maría con aceite mineral. Para el caso de los sistemas de síntesis MIL-88-A (c - g) el proceso fue durante 24 horas, exceptuando la MIL-88-Ab y MIL-88-Ac, que se mantuvieron a la temperatura indicada durante 8 h y 48 h, respectivamente.

En cada una de las síntesis se realizaron 3 lavados con 5 mL de etanol centrifugando a 3000 rpm durante 8 min entre cada uno para favorecer la sedimentación.

5.4. SINTESIS DE LA MOF MIL-88-Ag A PARTIR DE LA NANOPARTÍCULA DE HIERRO COMO PRECURSOR DE LA ESTRUCTURA METAL-ORGÁNICA

De acuerdo con los resultados de porcentaje de rendimiento en masa y el tamaño de partícula, la síntesis MIL-88-Ag fue elegida para emplear este sistema como precursor de las nanopartículas, denominada S. 1.4; realizándose por triplicado.



Figura 3. Imagen de vial conteniendo la muestra obtenida mediante la síntesis de la MOF de hierro MIL-88-Ag.

La síntesis de la MOF de hierro MIL-88-Ag se realizó pesando 1 g de ácido fumárico y 0.1155 g de nanopartícula de hierro previamente sintetizada; ambos se disolvieron en 10 mL de agua MiliQ con agitación constante durante 1 hora a 300 RPM y se colocó a baño maría con aceite mineral durante 24 horas. El resultado fue un residuo con un color naranja semejante al del mamey. Finalmente, se aplicaron 3 lavados de 5 mL con etanol centrifugando a 3000 rpm durante 8 min entre cada uno para favorecer la sedimentación.

5.5. CARACTERIZACIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS DE HIERRO Y ESTRUCTURAS METAL-ORGÁNICAS OBTENIDAS

5.5.1. Análisis de tamaño de partícula mediante difracción de luz láser

El tamaño de partícula se analizó mediante el equipo de difracción láser estática con una celda de fracción y teniendo en cuenta el índice de refracción del metanol de 1.361 como medio de dispersión.

La primera lectura realizada fue del blanco, posteriormente, de los 5 mL de muestra almacenados resultantes de cada síntesis. Se tomó una alícuota de 0.25 mL y se vaciaron en la celda de fracción junto con 20 mL de metanol, se añadió agitación a velocidad media y se procedió a la lectura de la muestra. Este procedimiento se repitió con cada muestra de nanopartículas obtenidas por sistema de síntesis, así como con las estructuras metal – orgánicas (MOFs).



Figura 4. Imagen de la celda de fracción de 20 mL empleada para la medición de tamaño de partícula por difracción láser.

5.5.2. Análisis de carga total de hierro de las estructuras metal-orgánicas

El análisis para la cuantificación del hierro total presente en las muestras de cada proceso de síntesis se llevó a cabo mediante el uso de un método complejométrico con medición de la intensidad del color (absorbancia) asociada al producto formado, por espectrofotometría visible a una longitud de onda de 510 nm, para el método de fenantrolina se utilizó de referencia a Guzmán, A. 2014 y dicha

técnica se adaptó para el análisis de carga total. En primera instancia se realizó una curva de calibración y posteriormente se analizaron las soluciones muestras.

Para este método complejométrico, previamente se deben preparar dos soluciones: una de clorhidrato de hidroxilamina y una α -fenantrolina. Inicialmente para la solución de α -fenantrolina se debe preparar un buffer de acetatos, el cual se obtuvo preparando previamente una solución de hidróxido de sodio al 1N con agua desionizada. Posteriormente, se transfirió una alícuota de 0.2 mL de ácido acético en un matraz aforado de 25 mL y se ajustó el pH a 4.5 con la solución de NaOH.

La solución de α -fenantrolina se realizó pesando 40 mg, transfiriéndolo a un matraz de 10 mL y se llevó al aforo con buffer de acetatos. Mientras que, la solución de clorhidrato de hidroxilamina se preparó pesando 250 mg, transfiriéndolo a un matraz de 5 mL y aforando con agua desionizada.

Para la curva de calibración se preparó una solución stock pesando 5 mg de cloruro férrico, transfiriéndolo a un matraz de 10 mL, se llevó al aforo con agua desionizada, posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 5 mL.

La curva se realizó conforme a la tabla siguiente (Tabla 1) añadiendo a cada punto de la curva 50 μ L de la solución de clorhidrato de hidroxilamina y 500 μ L de la solución de α -fenantrolina, llevando al aforo con agua desionizada.

Tabla 1. Alícuotas tomadas de la solución stock, así como el volumen de aforo y la concentración en ppm de la curva de calibración.

Alicuota (μ L)	Aforo (mL)	(PPM)
25	5	0.5
150	5	3
250	5	5
350	5	7
450	5	9

Las soluciones stock de las muestras de las MOF de hierro se realizaron pesando 2 mg del material denominado MIL-88-Ag y MIL-88-Ag (2-3) y se dejaron

a agitación constante por 2 días en 2 mL de ácido acético, transfiriéndolo a un matraz de 10 mL y aforando con agua MiliQ; posteriormente se tomó una alícuota de 5 mL y se llevó a un aforo de 10 mL.

Las diluciones de las muestras de cada MOF se realizaron tomando una alícuota de 250 μ L de las soluciones stock y se transfirieron a un matraz de 5 mL, añadiendo 50 μ L de clorhidrato de hidroxilamina y 500 μ L de la solución de α -fenantrolina, llevando al aforo con agua desionizada.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. SELECCIÓN DE LAS MOFs DE HIERRO BIOCOMPATIBLES

A partir de la bibliografía recopilada, se encontraron diferentes MOFs de hierro reportadas y sus condiciones de obtención. Posteriormente se analizaron para determinar su viabilidad como posibles candidatas para una aplicación biológica, a partir de aspectos como: síntesis verde y disolventes biocompatibles, así como de bajo punto de ebullición para su posible eliminación post síntesis. Por lo que fue discernida la información y se resume en la Tabla 2, para cumplir con el objetivo 1 de este proyecto.

Tabla 2. MOFs de hierro identificadas en la revisión bibliográfica como las más reportadas. Se muestra sus condiciones de síntesis.

MOF	Condiciones						Lavado	Referencia
	Temperatura	Tiempo	Disolvente	Sales	Síntesis			
MIL 100	130 °C	6 min	Ácido trimésico	Agua	Cloruro de hierro (III)	microondas	Etanol	Li et al., 2020
MIL 101	110°C	24 h	Ácido 2-metilteftálico	DMSO	Cloruro de hierro (III)	solvo termal	Etanol	Zhang et al., 2021
	110°C	20 h	Ácido 2-metilteftálico	DMF	Cloruro de hierro (III)		DMF - Etanol	Xiong et al., 2021
	110°C	20 h	Ácido teftálico	DMF	Cloruro de hierro (III)		DMF - Etanol	Juan et al., 2020
	25 °C	1 h	Ácido teftálico	DMF	Cloruro de hierro (III)		DMF - Etanol	Zhuannian et al., 2021
	110 °C	24 h	Ácido teftálico	DMF	Cloruro de hierro (III)		DMF	Karimi et al., 2020
MIL 88A	110 °C	10 min	Ácido fumarico	NaOH	Cloruro de hierro (III)	ultrasonico	DMF-Etanol	Almudena et al., 2020
	85 °C	24 h	Ácido fumarico	Agua	Cloruro de hierro (III)	solvo termal	Etanol - Agua	Kun-yi et al., 2015
Mil 53	150 °C	15 h	BDC	MeOH	Cloruro de hierro (III)	solvo termal	Agua	Dhin et al., 2021

6.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE HIERRO COMO PRECURSOR DE LA OBTENCIÓN DE LA MOF DE HIERRO

En cumplimiento del segundo objetivo específico, previo a la síntesis de MOFs por alguna de los procesos reportados, se adaptó una síntesis de nanopartículas de hierro para ser precursor de una Bio-MOF, por lo tanto, se eligieron dos tipos de síntesis reportadas para evaluar variables críticas como temperatura, disolvente, agitación y tiempo de contacto, con el propósito de optimizar la síntesis (Tabla 3).

Tabla 3. Condiciones de proporción de masa de sales de hierro, tipo de disolvente, pH del medio (con o sin NaOH), velocidad y tiempo de agitación, así como resultados de formación y tiempo que requirió el sedimento obtenido con las síntesis 1 y 2 de nanopartículas de hierro.

NANO PARTICULA DE HIERRO														
Fecha	Síntesis	Relación	Gramos		Reactivos		Disolvente		Atmosfera	Agitación		Control pH		Sedimentación
							Volumen	Reactivo		RPM	Tiempo	Volumen	Reactivo	
SÍNTESIS 1														
12/may/22	1	2 : 1	0.1623	0.1032	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	N2	N/A	10 min	7 mL	NaOH	N/A
20/may/22	1.1	2 : 1	0.1752	0.1036	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	N/A	10 min	7 mL	NaOH	N/A
20/may/22	1.2	2 : 1	0.1998	0.1053	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	NaOH	No controlada	N/A	10 min	7 mL	Agua	N/A
26/may/22	1.3	2 : 1	0.1605	0.1085	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	470	30 min	7 mL	NaOH	2 min
03/jun/22	1.4	2 : 1	0.1722	0.1014	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	440	1 h	7 mL	NaOH	3:30 min
24/jun/22	1.5	2 : 1	0.1788	0.1011	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	240	2:30 h	7 mL	NaOH	1 min
30/jun/22	1.6	2 : 1	0.1711	0.1009	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Metanol	No controlada	260	1 h	7 mL	NaOH	Muy lenta
01/jul/22	1.7	2 : 2	0.4045	0.2994	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Metanol	No controlada	400	1h	7 mL	NaOH	1.30 min
07/jul/22	1.8	2 : 1	0.1619	0.1039	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	250	6 h	7 mL	NaOH	30 s
04/ago/22	1.9	2 : 1	0.1076	0.1606	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	440	3 h	7 mL	NaOH	3:30 min
04/ago/22	1.10	2 : 1	0.1374	0.1609	FeCl3	FeCl2	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	440	6 h	7 mL	NaOH	3:30 min
SÍNTESIS 2														
12/may/22	2	2 : 1	0.4108	0.2085	FeCl3	FeSO2	2.5 mL	Agua MiliQ	N2	N/A	1 h	6 mL	NaOH	N/A
10/jun/22	2.1	2 : 1	0.4395	0.2086	FeCl4	FeSO3	2.5 mL	Agua MiliQ	No controlada	370	1 h	6 mL	NaOH	2:37 min

Las síntesis de nanopartículas 1.4, 1.6 y 2.1 presentaron mayor cantidad de material sintetizado de acuerdo con su peso final con respecto a las demás síntesis adaptadas (tabla 4). Demostrando que el tiempo de síntesis idóneo es de 1 h, además se favoreció la síntesis al emplear mayor agitación cuando se sintetizó con agua como disolvente y menor agitación cuando se empleó metanol: Sin embargo, a partir de los resultados de la caracterización (objetivo 5), se demostró que la síntesis 1.6 presentó una alta variabilidad en el tamaño de partícula, además de un tamaño de cristal más grande (35.3864 μm) con respecto a las síntesis 1.4 y 2.1; por lo que esta opción de síntesis fue descartada.

Con relación a las síntesis 1.4 y 2.1 se obtuvieron tamaños de partícula homogéneos, de 9.8326 μm y de 9.6177 μm , respectivamente (tabla 5). De aquí que se eligiera la síntesis 1.4 (S. 1.4) como síntesis final ya que se emplea menor cantidad de sales metálicas en comparación a la 2.1.

Tabla 4. *Peso final (rendimiento) y tamaño de partícula obtenido con los sistemas de síntesis de nanopartículas de hierro en evaluación.*

NANO PARTICULA DE HIERRO						
Síntesis	Peso final	Tamaño de partícula DRX (μm)			Color	Autor
		Media	Promedio	Moda		
SINTESIS 1						
1	0.5684	9.2550	9.6490	9.4516	Negro/Café oscuro	Mateou., 2013
1.1	0.4197	16.1677	32.3190	16.1699	Negro/Café oscuro	
1.2	0.5115	13.5705	25.7809	12.3502	Cafe oscuro/Café oscuro-claro	
1.3	0.5469	15.5151	19.4367	14.2311	Café oscuro	
1.4	0.6127	9.2973	9.8326	9.4714	Negro/Café oscuro	
1.5	0.1023	8.9943	11.3036	10.8095	Café oscuro	
1.6	1.8004	21.8830	35.3864	18.5321	Café oscuro	
1.7	0.2291	1.5742	2.4078	1.8511	Negro	
1.8	0.3465	9.2621	9.9644	9.4718	Negro	
1.9	0.1266	4.7224	5.1179	4.8070	Negro	
1.10	0.1336	2261	2045	2430	Negro	
SINTESIS 2						
2	0.8872	7.1341	7.5666	7.2271	Negro/Café claro-Café oscuro	Martha., 2008
2.1	1.5895	8.9619	9.6177	9.4677	Negro/ Café oscuro-Negro	

Como resultado del parámetro de repetibilidad de la síntesis S. 1.4, en la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos de las 5 repeticiones con esta síntesis; con la cual se obtuvo un peso promedio de 0.5565 g, observándose un peso promedio homogéneo. Mientras que, el tamaño de partícula de dicha síntesis tuvo un intervalo entre los 5.2059 μm y 9.38326 μm .

Tabla 5. Resultados obtenidos del peso final y tamaño de partícula de la síntesis S. 1.4, así como el promedio, la desviación estándar (σ) y su coeficiente de variación (CV).

NANO PARTICULA DE HIERRO				
Síntesis	Peso final	Tamaño de partícula DRX (μm)		
		Media	Promedio	Moda
S 1.4-1	0.6127	9.2973	9.8326	9.4714
S 1.4-2	0.6390	5.8627	6.1519	6.2443
S 1.4-3	0.5044	6.3956	6.8119	6.3016
S 1.4-5	0.6691	7.8994	8.2717	8.2081
S 1.4-6	0.5435	5.0233	5.2059	5.4280
Promedio	0.5937	6.8957	7.2548	7.1307
σ	0.0682	1.7028	1.8228	1.6592
CV	0.1148	0.2469	0.2512	0.2327

6.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS MOFs DE HIERRO DENOMINADA MIL-88-A

Con relación a los objetivos 3 y 4, sobre la obtención de las MOFs constituidas de hierro, se eligió la MIL-88-A para su síntesis; tomando como base lo reportado por Kun-Yi y colaboradores en el 2015, ya que este autor obtuvo dicha MOF mediante una síntesis con disolvente no tóxico (H_2O) y de bajo punto de ebullición, así como tiempos cortos de síntesis (1 h) y temperatura moderada (80°C). Sin embargo, en este proyecto se realizaron adaptaciones para optimizar su obtención, por lo que se modificaron variables críticas como la temperatura, disolvente, agitación y tiempo (Tabla 6).

Tabla 6. Condiciones empleadas como alternativas para optimización, de la síntesis de la MOF MIL-88-A de hierro.

ESTRUCTURAS METÁLICAS ORGÁNICAS MOFS													
Fecha	Síntesis	Relación	Gramos	Reactivos	Disolvente		RPM	Agitación		Tiempo	Tipo de síntesis		
					Volumen	Reactivo		Equipo	Energía		Tiempo		
MIL 88 A													
21/jul/22	MIL-88-Aa	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	5 mL / 5 mL	Agua	150	Parrilla de agitación	1 h	Estufa 85 °C	20 h
04/ago/22	MIL-88-Ab	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	10 mL	Agua	300	Parrilla de agitación	1 h	Estufa 85 °C	8 h
22/jul/22	MIL-88-Ac	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	10 mL	Etanol	300	Parrilla de agitación	30 min	Baño maria	48 h
28/jul/22	MIL-88-Ad	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	10 mL	Agua	300	Parrilla de agitación	30 min	Baño maria 85 °C	24 h
28/jul/22	MIL-88-Ae	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	10 mL	Agua	N/A	N/A	N/A	Baño maria	24 h
28/jul/22	MIL-88-Af	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	10 mL	Etanol	300	Parrilla de agitación	30 min	Baño maria	24 h
28/jul/22	MIL-88-Ag	2 : 1.5	1	0.1	Ácido fumarico	FeCl ₃	10 mL	agua	300	Parrilla de agitación	1 h	Baño maria 70 °C	24 h

Variables: Volumen y disolvente (etanol/agua), velocidad y tiempo de agitación, así como aplicación de temperatura y tipo de mecanismo de transferencia de calor y tiempo de reacción. Cada condición se identificó con las letras: "a" a "g".

Inicialmente, se pudo observar, al sintetizar la MIL-88Aa, que si se añade el ligante y el metal por separado como ocurre con la mayoría de las síntesis de estos materiales, no se forma la estructura y el tiempo de reacción no es el adecuado. Sin embargo, en la variación de la MIL-88Ab se controlaron estos factores y orden de procedimiento, por lo que se obtuvo la MOF, por otro lado, en las síntesis MIL-88-Ac y MIL-88-Af se utilizó etanol como diluyente por lo que complicó el control de temperatura de la síntesis, porque no obstante que se favoreció la solubilidad del ácido fumárico, se redujo el tiempo adecuado para la interacción del metal con el ligante (de 1h a 30 min) y el rendimiento fue nulo. No obstante, la síntesis con mayor rendimiento fue la MIL-88-Ag, con un peso de 0.2959 g seguida a su vez por la MIL-88-Ae con un peso de 0.2306 g.

La información sobre la cantidad obtenida y tamaño de partícula de las variaciones de síntesis propuestas, se resumen en la tabla 7. La síntesis con mayor rendimiento es la MIL-88-Ag debido a que se sintetiza con un tiempo de agitación de 1 h en parrilla y posteriormente, al calentarlo por 24 h, se propició un tamaño de partícula homogéneo y pequeño (13.1745 μm).

Tabla 7. *Peso obtenido y tamaño de partícula obtenido con las variaciones (“a” a “g”, indicadas en la Tabla 6), a las condiciones de síntesis de las MOFs MIL-88-A de hierro.*

ESTRUCTURAS METALICAS ORGANICAS MOFS							
Síntesis	Peso final	Tamaño de partícula DRX (μm)			Color	Autor	Observaciones
		Media	Promedio	Moda			
MIL 88 A							
MIL-88-Aa	N/A	N/A	N/A	N/A	Mamey	Kun-yi <i>et al.</i> , 2015	Se añade ligante al metal
MIL-88-Ab	0.0764	15.9556	15.9499	27.7097	Mamey		Se añade ligante y metal juntos
MIL-88-Ac	N/A	N/A	N/A	N/A	Mamey		Se añade ligante y metal juntos
MIL-88-Ad	0.1981	15.6813	15.5693	28.008	Mamey		Se añade ligante y metal juntos
MIL-88-Ae	0.2306	41.7258	78.2441	140.9373	Mamey		Se añade ligante y metal juntos
MIL-88-Af	N/A	N/A	N/A	N/A	Naranja		Se añade ligante y metal juntos
MIL-88-Ag	0.2959	12.7486	13.1745	16.2113	Mamey		Se añade ligante y metal juntos

6.4 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA MIL-88-A EMPLEANDO COMO PRECURSOR LA NANOPARTÍCULA DE HIERRO S-1.4

Las síntesis MIL-88-Ag (2) y MIL-88-Ag (3) obtenidas a partir de emplear nanopartículas de hierro como precursores y que sustituyeron la sal férrica, sufrieron pérdida de material sintetizado por no emplear un tubo de alta presión, que como se pudo deducir a partir de estas variaciones, fueron producidas por un cambio de presión y temperatura en las condiciones internas del sistema. Estos cambios posiblemente pueden haber producido también una diferente cinética de formación del cristal de la MOF, no habiéndose podido corroborar adecuadamente el peso final. Sin embargo, se obtuvo mayor material en la MIL-88-Ag (2) en comparación de la MIL-88-Ag (1) obtenida con la sal férrica. Posterior a estos resultados, con el propósito de observar el efecto de los factores a los que se atribuyeron dichas diferencias, se realizó la síntesis MIL-88-Ag (4) reduciendo las cantidades de empleadas, sin embargo, no sé logró controlar la síntesis de manera adecuada (Tabla 8). No obstante, las variaciones en rendimientos, todas las muestras obtuvieron un color similar respecto a la MIL-88-Ag (1) en la cual se utilizó como precursor el cloruro de hierro; quedando esta información como un registro preliminar de factores a considerar para futuros estudios en los que, además, se pueda utilizar técnicas analíticas de identificación química y física de las estructuras obtenidas.

Tabla 8. *Peso final de las muestras obtenidas de la síntesis MIL-88-Ag y sus repeticiones, utilizando como precursor la nanopartícula de hierro S 1.4.*

Síntesis	Peso final	Color
MIL-88-Ag (1)	0.2959	Mamey
MIL-88-Ag (2)	0.3672	Mamey
MIL-88-Ag (3)	0.0498	Mamey
MIL-88-Ag (4)	N/A	Mamey

6.5 ANÁLISIS DE CARGA TOTAL DE HIERRO EN LAS ESTRUCTURAS METAL – ORGÁNICAS DENOMINADAS MIL-88-Ag

La cuantificación de hierro se realizó con base a la curva de calibración, tomando como consideración las concentraciones y las absorbancias, obteniendo una r^2 de 0.9983. En la tabla 9 se muestran las absorbancias obtenidas a partir de la solución stock preparada. Mientras que en la figura 5, se puede observar la linealidad mostrada por el método complejométrico-colorimétrico.

Tabla 9. Valores de peso y concentración de la solución base de $FeCl_3$, así como de las diluciones en expresadas en ppm y su absorbancia, utilizadas para obtener la curva de calibración.

Peso $FeCl_3$	STOCK g/mL	PPM	ABS
0.0055	0.00011	0.550	0.011
		3.300	0.083
		5.500	0.146
		7.700	0.219
		9.900	0.281

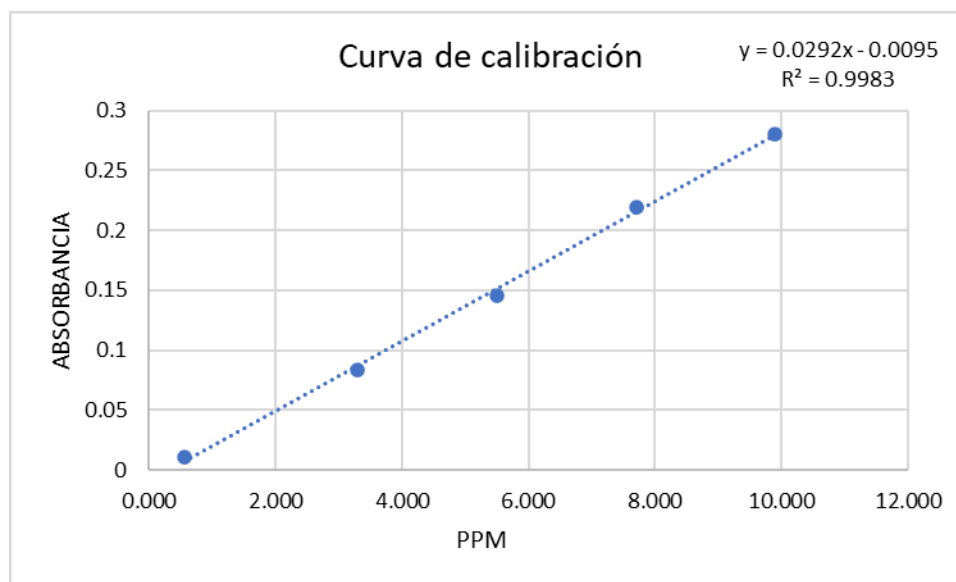


Figura 5. Curva de calibración de la cuantificación de hierro mediante el método complejométrico con espectroscopia VIS.

A partir de la curva de calibración se interpolaron las absorbancias de las muestras de las MOFs (tabla 10) para poder obtener las concentraciones de hierro

de las síntesis MIL-88-Ag (1) y MIL-88-Ag (2-3). Como se aprecia en la tabla 10 la síntesis MIL-88-Ag (2-3), presenta una mayor cantidad de hierro a comparación de la MIL-88-Ag (1). Sin embargo, esto puede ser debido a la estabilidad de la muestra al degradarla. Por lo que, se tendría que corroborar en otro estudio, mediante una prueba de termogravimetría.

Tabla 10. Pesos de las muestras, concentraciones teóricas, concentraciones experimentales y absorbancias obtenidas.

Muestra	Peso muestra (g)	STOCK (g/mL)	PPM (teórico)	PPM (experimental)	ABS
MIL-88-Ag (1)	0.0021	0.00011	5.25	1.45	0.033
MIL-88-Ag (2-3)	0.002	0.00010	5.00	4.29	0.116

7 CONCLUSIONES

A partir de la búsqueda bibliográfica y de discernir qué condiciones de síntesis eran las más idóneas para obtener MOF para una aplicación biológica, se eligió y sintetizaron nanopartículas de hierro mediante el sistema de síntesis identificado como S-1.4 y la MIL-88-A, respectivamente, debido a que ambos sistemas comprendían síntesis verdes ya que sus precursores no son tóxicos y su energía de activación es baja, habiendo requerido una temperatura y agitación moderada. Además, son síntesis repetibles y por sus condiciones, factibles de escalar a nivel industrial.

La S-1.4 demostró ser la síntesis de nanopartícula de hierro con mayor cantidad de material obtenido y menor de tamaño de partícula, así como una población cristalina homogénea; por otro lado, la MIL-88-Ag obtuvo un buen rendimiento y tamaño de partícula homogéneo y menor en comparación con las otras variaciones. Sin embargo, al emplear la síntesis MIL-88-Ag con la nanopartícula S 1.4 como precursor se puede mejorar el rendimiento y cantidad de hierro en la MOF, siendo una pauta innovadora en la obtención de la MOF de hierro.

8 PERSPECTIVAS

Las condiciones de agitación, tiempo y temperatura son cruciales tanto en la síntesis de las nanopartículas de hierro precursoras de MOF, como en la síntesis de las MOF MIL-88-A, por lo que se sugiere en futuros estudios, controlar estos parámetros evaluados en la obtención de la síntesis de la MOF MIL-88-A a través de la nanopartícula de hierro (S.1.4); lo cual se puede realizar al sellar perfectamente y mantener una presión adecuada para obtener mejores rendimientos. Por otra parte, se recomienda utilizar otras técnicas complementarias para la caracterización de las MOF, entre ellas, el análisis termogravimétrico, así como la determinación de la porosidad mediante picnometría de gases, ambas como prueba de calidad de esta estructura.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Almudena, B., Juan, A., Dolores, E., Francisco, R., Julian, M., Alvaro, C. (2020). Estructura metalorgánica MIL-88A como cátodo estable de alojamiento de azufre para baterías Li-S de ciclo largo. *Nanomaterials. MDPI*. 10(3). 424.
2. Compéan, M. (2008). Síntesis, caracterización y funcionalización de nanopartículas de hierro y cadmio. Centro de investigación y de estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Tesis de doctorado en ciencias. IPN. 99 p.
3. Juan, L., Liangjie, W., Yongqiang, L., Ping, Z., Yan, W., Yizhang, Z., (2020) Eliminación de Berberina de Aguas Residuales por MIL-101(Fe): Desempeño y Mecanismo. *OMEGA. ACS*, 5(43). 27962–27971.
4. Kim, S., Park, C., Huh, B., Lee, S., Min, C., Lee, Y., Kim, Y., Park, K., Choy, Y. (2019). Armazones metalorgánicos, NH₂-MIL-88 (Fe), como portadores para la administración oftálmica de brimonidina. *Idem. ELSEVIER*. 79. 344-353.
5. Kun-Yi, A., Ang, C., Chung, J. (2015). Iron-based metal organic framework, MIL-88-A, as a heterogeneous catalyst for decolorization of Rhodamine B in water. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry. 5. 32520-32530.
6. Guzmán, A. (2014) Determinación de hierro en aguas del sector sur del lago Titicaca (parte del sistema tds) mediante la formación de complejo, utilizando la técnica espectrofotométrica. Universidad Mayor de San Andres. Tesis en Licenciatura Química Industrial. Facultad de Tecnología. 48 p.

7. Mateou, D. (2013). Aplicación de nanopartículas magnéticas de hierro a la eliminación de mercurio del agua. Universitat de les Illes Balears. Tesis de licenciatura en química. Facultad de ciencias. 31 p.
8. Rendon, J., Martínez, R., Herradora, M. (2017). Efecto del peso al nacer, tamaño de camada y posición en la ubre sobre el crecimiento de cerdos durante la lactancia y engorda. *INIFAP. Mexicana de ciencias pecuarias*. 08 (01). 75-81.
9. Roya, K., Kamran A. (2020). Biocompatible MIL-101(Fe) as a Smart Carrier with High Loading Potential and Sustained Release of Curcumin. *Inorganic Chemistry. ACS*. 59 (6). 3570-3578.
10. Siyu, H., Wu, L., Li, X., Sun. H., et al. (2021). Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8). 2362–2395
11. Xia, Q., Wang, H., Huang, B. (2018). State-of-the-Art Advances and Challenges of Iron-Based Metal Organic Frameworks from Attractive Features, Synthesis to Multifunctional Applications. *Nano-Micro Small. Wiley*. 15 (2). 1-25
12. Zhuannian, L., Wenwen, H., Qingyun, Z., Habiba, S., Mohammad, F., (2021). Preparation of a GO/MIL-101(Fe) Composite for the Removal of Methyl Orange from Aqueous Solution. *OMEGA. ACS*, 6(7). 4597–4608.