



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01357**

(22) Data de depozit: **16/12/2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2018** BOPI nr. **2/2018**

(41) Data publicării cererii:
30/07/2012 BOPI nr. **7/2012**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
TEHNOLOGII IZOTOPICE ȘI
MOLECULARE, STR.DONATH NR.65-103,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **NAN ALEXANDRINA EMILIA, STR.TOMIS
NR.16, BL.D 19, AP.8, DEJ, CJ, RO;**
• **TURCU RODICA PAULA,
STR.TITU MAIORESCU NR.7, AP.4,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**

• **LIEBSCHER JURGEN,
STR.AM ALTEN FRIEDHOF NR.51, BERLIN,
DE**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**US 4956113; SOPHIE LAURENT,
DELPHINE FORGE, MARC PORT,
ALAIN ROCH, CAROLINE ROBIC,
LUCE VANDER ELST ȘI ROBERT N.
MULLER, "MAGNETIC IRON OXIDE
NANOPARTICLE: SYNTHESIS,
STABILISATION, VECTORIZATION,
PHYSICOCHEMICAL
CHARACTERIZATIONS,
AND BIOLOGICAL APPLICATION",
CHEM. REV., VOL. 108, PP. 2064-2110,
2008**

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A NANOPARTICULELOR
MAGNETICE DE OXID DE FIER**



RO 127622 B1

1 Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a unor nanoparticule magnetice
de tip magnetită, cu dimensiune controlată și monodisperse, utilizând ca mediu de reacție
3 lichide ionice.

Procedeul de sinteză a magnetitei prin aplicarea reacției de coprecipitare a clorurilor de
5 Fe(II), respectiv, Fe(III), în mediu bazic, folosind ca solvent lichidul ionic [BMIM][BF₄], nu este
încă descris în literatură. Este cunoscut faptul că lichidele ionice sunt săruri care se află în fază
7 lichidă la temperaturi extrem de scăzute, și sunt rezistente la descompunere până la temperaturi
foarte ridicate. Ca orice sare, lichidele ionice sunt constituite dintr-un cation și un anion, dar
9 diferă din punct de vedere al proprietăților fizice și chimice foarte mult între ele. Chiar și pentru
lichidele ionice care au la bază același cation, iar anionul este diferit, proprietățile chimice și
11 fizice sunt foarte variate.

Ultimele studii recente au arătat că lichidele ionice pot fi utilizate pentru sinteză de
13 materiale nanostructurate, datorită proprietăților unice de solvatare [M. Antonietti, D. B. Kuang,
B. Smarsly, Z. Yong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 4988-4992 (2004)]. Aceste lichide ionice
15 au fost folosite în prepararea unor clase diverse de materiale nanostructurate, incluzând oxizi
metalici mezoporoși, nanoparticule metalice, aliaje metalice cu compoziție controlată etc. [A.
17 Taubert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5380-5382, (2004); V. Cîmpeanu, M. Kocevar, V. I.
Pârvulescu, W. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 1085-1088 (2009); K. Ueno, A. Inaba,
19 M. Kondoh, M. Watanabe, *Langmuir*, **24**, 5253-5259 (2008); D. Zou, C. Xu, H. Luo, L. Wang,
T. Ying, *Mater. Lett.*, **62**, 1976-1978 (2008); Y. Wang, H. Yang, *Chem. Commun.*, 2545-2547
21 (2006); E. Redel, J. Krämer, R. Thomann, C. Janiak, *J. Organomet Chem.*, **694**, 1069-1075,
(2009); Y. Wang, H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5316-5317, (2005); D. B. Zhao, Z. F. Fe,
23 W. H. Ang, P. J. Dyson, *Small*, **2**, 879-883, (2006); H. Lin, P. W. de Oliveira, I. Grobelsek,
A. Haettich, M. Veith, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **636**, 1947-1954 (2010)].

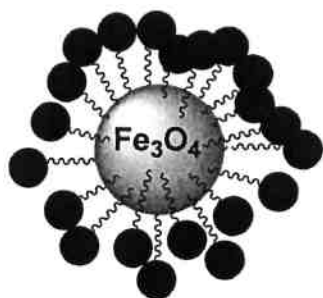
În literatura de specialitate sunt trei articole care descriu prepararea nanoparticulelor de
Fe₂O₃ în lichide ionice [Y. Wang, S. Maksimuk, R. Shen, H. Yang, *Green Chem.*, **9**, 1051-
27 1056 (2007); Y. Wang, H. Yang, *Chem. Eng. J.*, **147**, 71-78 (2009); Y. Zhai, F. Liu, Q. Zhang,
Ge Gao, *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*, **332**, 98-102 (2009)]. Două
29 dintre aceste articole, aparținând aceluiași grup de cercetare, descriu procedeul sintezei
nanoparticulelor de Fe₂O₃ utilizând metoda hidrotermală în lichidul ionic 1-butil-3-
31 metilimidazolium bis(trifluorometilsulfonil)imidă [Y. Wang, S. Maksimuk, R. Shen, H. Yang,
Green Chem., **9**, 1051-1056 (2007); Y. Wang, H. Yang, *Chem. Eng. J.*, **147**, 71-78 (2009)].
33 Metoda hidrotermală pentru obținerea nanoparticulelor de oxid de fier prezintă câteva
dezavantaje economice. Unul dintre inconvenientele economice ale acestei metode este
35 temperatura foarte ridicată la care are loc reacția de preparare, aceasta începând de la 280°C
până la 310°C, ceea ce indică un consum mare de energie. Un alt dezavantaj al acestei metode
37 hidrotermale este folosirea unor materii prime de plecare foarte scumpe (pentacarbonil de fier,
acid oleic de puritate ridicată, 1,2-hexadecanediol și oleilamină) față de materiile prime folosite
39 în metoda clasică de coprecipitare a clorurilor de Fe(II), respectiv, Fe(III). Cea de-a treia publi-
cație prezintă procedeul de sinteză a nanoparticulelor magnetice de tip oxid de fier în lichidul
41 ionic N-metilimidazolium acid acrilic, folosind metoda oxidării parțiale a sulfatului de fier FeSO₄.
Dezavantajul acestei metode a oxidării parțiale a sulfatului de fier constă în imposibilitatea
43 controlului reacției de oxidare a ionului de Fe(II) la ionul de Fe(III). Pentru obținerea nanoparti-
culelor de magnetită este necesară menținerea unui anumit raport între ionul de Fe(II), res-
45 pectiv, Fe(III), care nu poate fi controlat prin reacția de oxidare parțială a sulfatului de fier în aer.
În literatură sunt multe publicații și brevete care descriu obținerea de nanoparticule de magnetită
47 cu dimensiune controlată și monodisperse. O descriere laborioasă a preparării magnetitei în

diferite medii și folosind diferite metode a fost făcută de către Laurent [S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robie, L V. Elst, R. N. Muller, Chem. Rev., 108, 2064-2110 (2008)], dar în acest articol review nu se menționează deloc folosirea lichidelor ionice ca și mediu de reacție. T. Kanno descrie obținerea de fluid magnetic în apă și stabilizarea nanoparticulelor de magnetită cu acid oleic, iar mai apoi realizarea schimbului de liganzi de pe suprafața magnetitei în amestec de polibutenilsuccinimidă tetraetilenpentamină și tricrezilfosfat [T. Kanno, Y. Koda, H. Nagato, US 4956113 (1990)]. Multe publicații descriu stadiul actual al tehnicilor în domeniul preparării nanoparticulelor magnetice, dar nu descriu sinteza acestora prin coprecipitare în lichide ionice, lichidele ionice fiind scopul acestei invenții.

Chiar dacă au fost sintetizate o largă varietate de nanoparticule magnetice de tip oxid de fier, folosind diferite metode de sinteză și diferite metode de stabilizare, totuși controlul dimensiunii, al distribuției dimensionale și optimizarea morfologiei acestora nu este încă soluționat. Studii recente, privind sinteza nanoparticulelor, au arătat că puternica legătură de hidrogen realizată de către lichidele ionice cu nanoparticulele influențează puternic atât dimensiunea acestora, cât și interacțiunea dintre nanoparticule. Controlul interacțiunii de suprafață în cazul nanoparticulelor magnetice este esențial pentru evitarea agregării acestora, de aceea lichidele ionice prezintă interes ca mediu de reacție pentru obținerea nanoparticulelor.

Problema tehnică a invenției constă într-un procedeu de preparare a nanoparticulelor magnetice de tip Fe_3O_4 , realizată într-un solvent nespecific, și anume, lichid ionic: 1-butil-3-metilimidazoliu tetrafluoroborat [BMIM][BF₄], urmată și de stabilizarea acestor nanoparticule magnetice cu acid glicolic. Efectuarea reacției de coprecipitare a clorurilor de Fe(II), respectiv, Fe(III) în mediul bazic în [BMIM][BF₄], urmată de stabilizarea magnetitei cu acid glicolic în același mediu de solvatare, conduce la obținerea nanoparticulelor de magnetită având dimensiuni controlabile, cu aplicații practice în nanomedicină și biotehnologie.

Pe suprafața acestor nanoparticule magnetice au fost adsorbite diferite molecule care permit legarea diferitelor lanțuri de polimeri sau bloc copolimeri, precum și a unor biomolecule cu importanță aplicativă. Structura acestora este descrisă mai jos de formula:



unde: ● - lanțuri de polimeri sau bloc copolimeri
- biomolecule cu importanta aplicativa

~~~~~ Molecula adsorbita pe suprafata nanoparticulelor magnetice

Dimensiunea nanoparticulelor magnetice și distribuția dimensională a acestora sunt parametri determinanți atât pentru proprietățile magnetice ale acestora, cât și pentru aplicațiile acestor nanoparticule magnetice în cele mai diverse domenii: diagnosticare, hipertermie, recunoaștere biomoleculară, separarea magnetică, eliberarea medicamentelor la locuri țintă din organism, organocataliză, depoluarea apelor, etanșare etc. Pentru aplicațiile în medicină ale acestor nanoparticule magnetice sunt necesare dimensiuni sub 20 nm, și distribuții dimensionale înguste, care să asigure proprietăți fizice și chimice uniforme.

Această invenție prezintă utilizarea unei reacții cunoscute de sinteză a nanoparticulelor magnetice, coprecipitarea în mediul bazic, iar solventul folosit pentru realizarea reacției este lichidul ionic, rezultând astfel nanoparticule magnetice cu dimensiune controlată, monodisperse, cu distribuție dimensională îngustă.

# RO 127622 B1

1 După prepararea nanoparticulelor de magnetită este necesară stabilizarea acestora.  
2 Reacția de stabilizare a nanoparticulelor de magnetită se realizează *in situ* prin adsorbția unor  
3 molecule (acizi sau amine) pe suprafața acestora, reacția de adsorbție are loc la temperatura  
4 de 80°C, timp de 2 h. Stabilizarea nanoparticulelor de magnetită este necesară deoarece  
5 expunerea acestora în timp duce la oxidarea oxidului de Fe(II) la oxidul de Fe(III), aceasta  
6 însemnând transformarea nanoparticulelor de magnetită în nanoparticule de maghemită. Odată  
7 cu stabilizarea nanoparticulelor de magnetită cu diferite molecule (acizi sau amine), se introduc  
8 pe suprafața acestora diferite grupări funcționale care oferă în perspectivă posibilitatea legării  
9 unor lanțuri polimerice sau bloc copolimerice, sau a unor biomolecule, dar conferă și o mai bună  
10 dispersie a nanoparticulelor în diferite medii de solvatare. Stabilizarea nanoparticulelor de  
11 magnetită lărgeste de fapt spectrul de aplicare a acestor nanoparticule magnetice.

Explicarea pe scurt a schemelor și figurilor:

13 - Schema 1: Prepararea nanoparticulelor magnetice prin reacția de coprecipitare în  
lichidul ionic;

15 - Schema 2: Adsorbția acidului glicolic pe suprafața nanoparticulelor magnetice;

17 - fig. 1, microscopia electronică în transmisie pentru nanoparticulele de magnetită stabili-  
zate cu acid glicolic, preparate în lichidul ionic [BMIM][BF<sub>4</sub>] prin metoda de coprecipitare.  
18 Nanoparticulele magnetice apar monodisperse fără a forma agregate, iar morfologia lor este  
19 sferică, având dimensiunea medie de 8 nm;

21 - fig. 2, spectroscopia FTIR pentru nanoparticulele de magnetită preparate în lichid ionic  
și stabilizate cu acid glicolic NP-IL. În spectroscopia FTIR se poate observa banda intensă de  
22 adsorbție de la 583 cm<sup>-1</sup>, specifică magnetitei, iar la lungimea de undă de 1634 cm<sup>-1</sup> este  
23 prezentă banda de adsorbție specifică grupării -COO. Banda prezentă la 1064 cm<sup>-1</sup> este  
specifică grupării BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, fapt ce indică prezența anionului din lichidul ionic legat electrostatic de  
24 nanoparticulele de magnetită;

25 - fig. 3, comportarea magnetizării în funcție de câmpul magnetic aplicat la temperatura  
26 camerei, pentru nanoparticulele de magnetită stabilizate cu acid glicolic, preparate în lichidul  
ionic [BMIMKBF<sub>4</sub>] prin metoda de coprecipitare. Din curba magnetizării, prezentată în fig. 3, se  
27 observă absența histerezisului, iar valoarea magnetizării de saturație Ms pentru nanoparticulele  
28 magnetice NP-IL este de 45,3 emu/g; aceste două caracteristici corespund cerințelor pentru  
29 aplicații ale nanoparticulelor magnetice preparate în lichide ionice în biotehnologii.

31 În scopul preparării și stabilizării nanoparticulelor magnetice de tipul oxid de fier, se  
32 utilizează ca materii prime: clorură de fier (II) tetrahidrată (FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O), clorură de fier (III)  
33 hexahidrată (FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O), hidroxid de potasiu, 1-butil-3-metilimidazoliu tetrafluoroborat  
34 [BMIM][BF<sub>4</sub>], acid glicolic. Într-o primă etapă se realizează procedura de sinteză a nano-  
35 particulelor magnetice prin aplicarea reacției de coprecipitare în mediu bazic a clorurilor de Fe(II),  
36 respectiv, Fe(III), în lichide ionice (schema 1). În cea de-a doua etapă are loc stabilizarea nano-  
37 particulelor de magnetită preparate cu acid glicolic, fără separarea acestora din mediul de  
38 reacție (schema 2).

39 În cele ce urmează se prezintă un exemplu de procedeu de sinteză a nanoparticulelor  
40 magnetice de tip oxid de fier în lichide ionice, utilizând reacția de coprecipitare în mediul bazic.

## Exemplu

43 Într-un balon cu fund rotund și trei găuri, se dizolvă, în 20 ml de 1-butil-3-metilimidazoliu  
tetrafluoroborat, clorură de fier (II) tetrahidrată (FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O) și clorură de fier (III) hexahidrată  
44 (FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O), raportul molar între FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O și FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O este de 1:2. Soluția formată  
45 este deoxigenată prin barbotarea argonului, și este agitată magnetic, iar temperatura ames-  
46 tecului de reacție este adus încet la 80°C, temperatura ideală pentru reacția de coprecipitare.  
47

## RO 127622 B1

Odată atinsă temperatura de 80°C se adaugă o anumită cantitate de hidroxid de potasiu, pentru a aduce amestecul de reacție la pH 9...10, timp de 30 min, cât are loc reacția de coprecipitare, pH-ul soluției este controlat permanent și menținut în același interval de pH 9 și 10, prin adăugare de KOH. Pe tot parcursul reacției, temperatura este menținută la 80°C, iar soluția se păstrează sub atmosferă inertă de argon. După terminarea reacției de coprecipitare, amestecul de reacție este adus la temperatura camerei, iar sărurile formate sunt îndepărtate prin separare magnetică. Nanoparticulele magnetice preparate se dispersează în 20 ml lichid ionic, și apoi se adaugă acid glicolic, iar temperatura amestecului se aduce la 80°C, începând reacția de stabilizare a magnetitei prin adsorbția acidului glicolic pe suprafață. Reacția de adsorbție are loc timp de 1 h, la 80°C, sub agitare magnetică și sub atmosferă inertă. După terminarea reacției, nanoparticulele magnetice stabilizate sunt îndepărtate magnetic din lichidul ionic, fiind mai apoi spălate cu apă distilată de mai multe ori, și uscate la 60°C în etuvă, rezultând astfel un solid magnetic de culoare maro închis NP-IL.

# RO 127622 B1

1

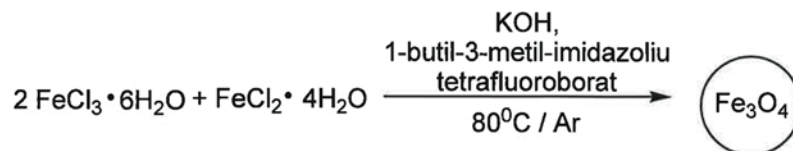
## Revendicare

3

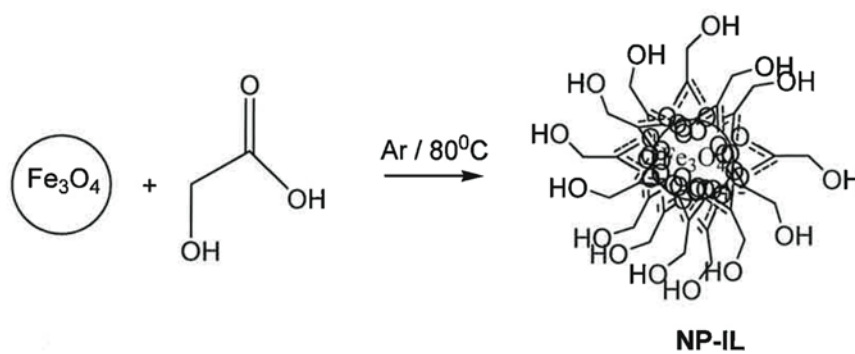
Procedeu de obținere a nanoparticulelor magnetice de tip oxid de fier, **caracterizat prin aceea că** reacția de coprecipitare a clorurii de Fe(II) și a clorurii de Fe(III) în mediu bazic are loc

5

în lichide ionice, cu formarea de nanoparticule de magnetită cu dimensiune și formă controlate.



Schema 1



Schema 2

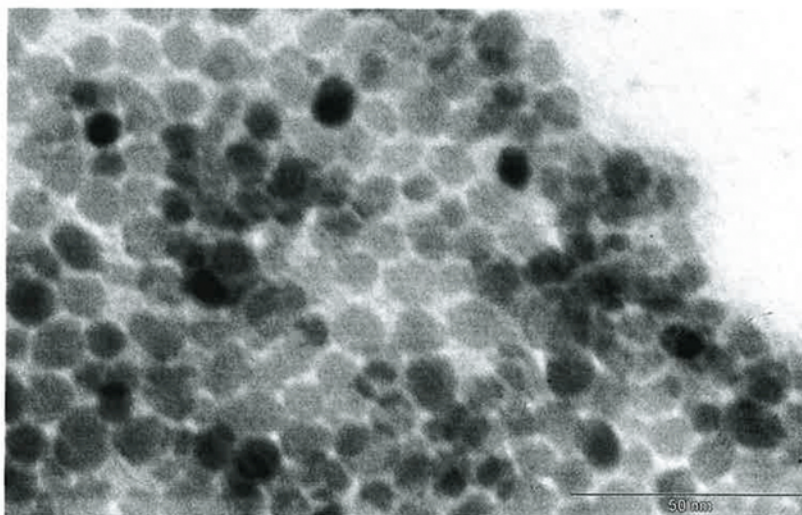


Fig. 1

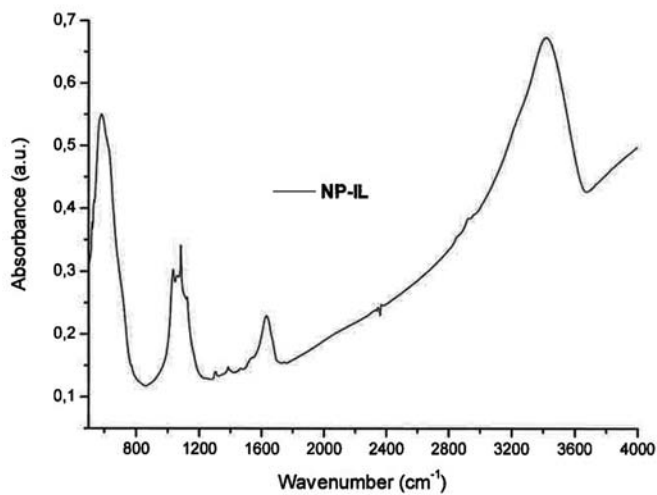


Fig. 2

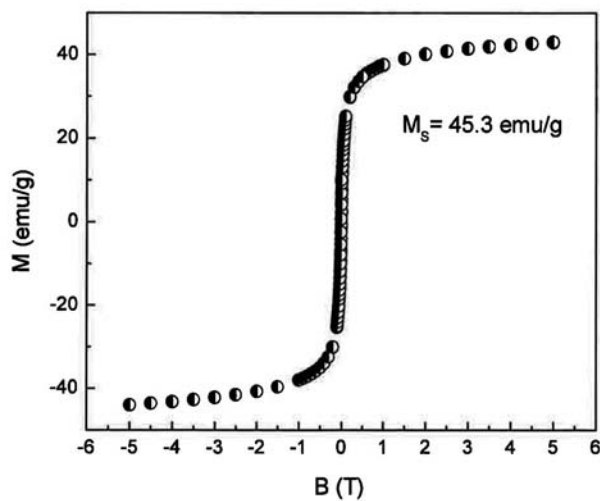


Fig. 3

