



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2018 00704**

(22) Data de depozit: **21/09/2018**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2020 BOPI nr. **3/2020**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI,**
BD. PROF. DIMITRIE MANGERON NR.67,
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **STAN CORNELIU SERGIU, STR. ȚUȚORA**
NR.7C, BL.E3, SC.C, ET.3, AP.16, IAȘI, IS,
RO;

• **HORLESCU PETRONELA,**
BD. DIMITRIE CANTEMIR NR. 9, BL. B3,
SC. B, AP. 14, IAȘI, IS, RO;
• **SIMIONESCU BOGDAN,**
STR.GANEA NICOLAE, NR.30, ET.4, AP.9,
IAȘI, IS, RO;
• **PEPTU CĂTĂLINA ANIȘOARA,**
SAT MOIMEȘTI, COMUNA POPRICANI, IS,
RO;
• **IBĂNESCU SORIN ALEXANDRU,**
STR.OANCEA, NR.1, BL.D12, ET.1, AP.7,
IAȘI, IS, RO

(54) **COMPUȘI COORDINATIVI AI Gd(III) ȘI Mn(II) UTILIZABILI
CA PRECURSORI DE OBTINERE A NANOSTRUCTURILOR
DE TIP "CARBON DOTS"**

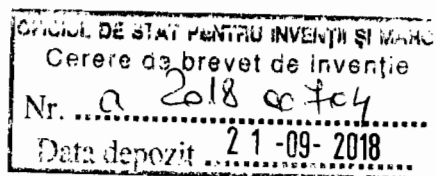
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor compuși coordinativi ai Gd(III) și Mn(II) utilizabili ca precursori de preparare a nanostructurilor de tip "Carbon dots". Procedeu conform invenției constă în reacția în mediu apos, la temperaturi de 50...100°C, dintre cloruri de mangan, respectiv, de mangan și N-hidroximaleinimidă, N-hidroxisuccinimidă, N-hidro-

xiftalimidă, la un raport de combinare metal/ligand de 1/3, respectiv, 1/2, urmată de purificarea și uscarea compușilor coordinativi rezultați, și eliminarea conținutului de apă prin condiționare termică.

Revendicări: 1





COMPUȘI COORDINATIVI AI Gd(III) ȘI Mn(II) UTILIZABILI CA PRECURSORI DE OBTINERE A NANOSTRUCTURILOR DE TIP „CARBON DOTS”

Invenția se referă la compuși de coordinație ai Gd^{3+} și Mn^{2+} destinați procesării pirolitice specifice obținerii de nanostructuri fotoluminescente de tip “Carbon Dots” și la un procedeu de preparare a acestora. Compușii de coordinație sunt preparați din reacția clorurilor de Gd^{3+} și Mn^{2+} cu N-Hidroximaleimida (NHM), N-Hidroxisuccinimida (NHS) și N-Hidroxiftalimida (NHF) fiind ulterior uscați și pre-conditionați termic în vederea utilizării acestora ca precursori de obținere printr-un procedeu pirolitic a unor nanostructuri fotoluminescente de tip “Carbon Dots”. Compușii coordinativi preparați și pre-conditionați termic permit obținerea unor “Carbon Dots” dopate cu Gd^{3+} sau Mn^{2+} .

Se cunosc compuși de coordinație ai Gd^{3+} și Mn^{2+} obținuți prin reacția sărurilor acestora cu diverși liganzi organici. În cazul compușilor coordinativi ai Gd^{3+} majoritatea studiilor vizează aplicarea acestora ca agenți de contrast în investigații RMN. Astfel, au fost obținuți compuși de coordinație ai Gd^{3+} cu liganzi organici precum Bifenil-2,2'-bisamida și derivații acesteia [1], 1,1'-bis(amino)ferocen [2], 4-clorofenoxiacetat [3], sau acizi carboxilici (oxalic, glicolic, malic) [4]. Au fost de asemenea raportați compuși de coordinație ai Gd^{3+} într-un context mai general care a vizat prepararea și studiul unor complecși ai lantanidelor [5,6]. Au fost preparați compuși coordinativi ai Gd^{3+} cu proprietăți de luminescență [7-9] valorificabili în aplicații din domeniile optoelectronicii sau bioimagisticii. Compușii coordinativi ai Mn^{2+} au fost extensiv studiați atât în contextul general al studiilor privind coordinația cu diverși liganzi organici [10,11] cât mai ales a aplicațiilor acestora în cataliză [12], agenți antibacterieni sau antifungici [13] sau, mai recent, ca agenți de contrast în investigațiile medicale RMN [14,15].

Principalele dezavantaje ale compușilor de coordinație Gd^{3+} și Mn^{2+} raportați până în prezent sunt:

- nu pot fi utilizați ca precursori de preparare prin metoda pirolitică, a nanostructurilor fotoluminescente de tip “Carbon Dots”;

- structura chimică a liganzilor utilizați la prepararea compușilor de coordinație nu este favorabilă obținerii unor nanostructuri de tip "Carbon Dots" cu o configurație morfo-structurală specifică și emisie fotoluminescentă intensă.

Cei mai asemănători compuși de coordinație ai Gd^{3+} și Mn^{2+} sunt cei realizați prin reacția de complexare dintre clorurile unor lantanide și N-Hidroxisuccinimida (NHS) [16] sau N-Hidroxiftalimida (NHF) în mediu de dimetilformamidă urmată de introducerea în matrice de poly-(N-vinil-pirolidona) [17] și complecși ai Mn^{2+} și Co^{2+} cu 2,2'-tiodietanol [11] sau liganzi derivați din 1-(3,5dibromo,2-hidroxi,4metilfenil)2naftil sulfanil etanona [18].

Problema tehnică pe care își propune să o rezolve invenția este obținerea în mediu apos a unor compuși de coordinație ai Gd^{3+} și Mn^{2+} cu N-Hidroximaleimida (NHM), N-Hidroxisuccinimida (NHS) și N-Hidroxiftalimida (NHF) sub formă de pulberi din care s-au eliminat moleculele de apă din sfera exterioară de coordinare a cationilor menționați anterior și realizarea unei configurații fizico-chimice favorabilă utilizării ca precursori de sinteză printr-o metodă pirolitică a nanostructurilor fotoluminescente de tip "Carbon Dots".

Soluția problemei tehnice constă în obținerea într-o primă etapă a compușilor coordinativi la un raport de combinare metal/ligand de 1/3 respectiv de 1/2 urmată de separare, purificare și liofilizare, produșii obținuți sub formă de pulberi fiind ulterior pre-conditionați termic pentru eliminarea apei din sfera exterioară de coordinare a cationilor centrali și obținerii unei configurații fizico-chimice favorabile.

Principalele avantaje ale invenției propuse sunt:

- Utilizarea compușilor coordinativi la obținerea printr-o metodă pirolitică a nanostructurilor de tip "Carbon Dots";
- Obținerea unor "Carbon Dots" dopate cu Gd^{3+} și Mn^{2+} cu randamente crescute de emisie fotoluminescentă;
- Obținerea de nanostructuri de tip "Carbon Dots" utilizabili ca agenți de contrast în tehnicile de investigare RMN;
- Procedeu de preparare facil.

Conform invenției, obținerea compușilor coordinativi utilizabili ca precursori de preparare a nanostructurilor de tip "Carbon Dots" implică într-o primă etapă reacția de complexare dintre clorurile de Gd^{3+} și Mn^{2+} și N-Hidroxisuccinimida (1,2), N-Hidroxiftalimida (3,4), N-Hidroximaleimida (5,6) la un raport de combinare metal/ligand de 1/3 respectiv 1/2 (în cazul Mn^{2+}). Reacția decurge în mediu apos sub

agitare, la temperatura de 50-100°C, timp de 2-3 ore într-un balon de sticlă dotat cu refrigerent de reflux. Pentru compușii coordinativi obținuți cu N-Hidroxisuccinimida și N-Hidroximaleimida temperatura de lucru este de 50-60°C iar pentru compușii coordinativi preparați cu N-Hidroxifalimida temperatura de lucru este 85-100°C pentru a permite dizolvarea completă a ligandului în mediul de reacție. Procesele de complexare decurg conform reacțiilor(1-6):



În urma reacțiilor de complexare rezultă compușii de coordinație sub formă de precipitat parțial solubil în mediul apos de reacție. Masele de reacție se răcesc treptat până la temperatura de cca. 3-4°C, fiind supuse ulterior centrifugării. După centrifugare, supernatantul conținând complecși parțial coordinați, compuși chimici nereacționați și HCl este eliminat, precipitatul umed fiind colectat într-un vas de sticlă. Purificarea compușilor de coordinație astfel rezultați se realizează prin adăugarea sub agitare magnetică de apă bi-distilată la temperatura de cca. 3-4°C, urmată de centrifugare. Operația de purificare se repetă de 2-3 ori pentru eliminarea completă a compușilor solubili (complecși parțial coordinați, reactanți, HCl). În cazul fiecăruia dintre compușii coordinativi astfel purificați, precipitatul umed rezultat după purificare este înghețat la -30 - -40°C și apoi liofilizat pentru obținerea în stare uscată. Pentru utilizarea compușilor de coordinație astfel preparați ca precursori de obținere a nanostructurilor de tip "Carbon Dots" printr-un procedeu pirolitic, este necesară o etapă de pre-condiționare termică care implică eliminarea moleculelor de apă (H₂O)_x situate în sfera exterioară de coordinare a cationilor centrali (Gd³⁺ și Mn²⁺) și a apei de rețea reținută în structura cristalină. Pre-condiționarea termică trebuie să evite destructurarea complecșilor și pierderea moleculelor de apă situate în prima sferă de coordinare a cationului central. Ca urmare a evaluării treptelor de descompunere termică rezultate în urma investigațiilor termogravimetrice, pre-condiționarea implică expunerea termică sub vacuum timp de 36-48 ore a compușilor de coordinație purificați și uscați prin liofilizare, la temperaturi de 95-98°C în cazul

$[\text{Gd}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_x$, $[\text{Mn}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_x$, 105-110°C în cazul $[\text{Gd}(\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_x$, $[\text{Mn}(\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_x$ respectiv 85-87°C pentru $[\text{Gd}(\text{C}_4\text{H}_2\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_x$ și $[\text{Mn}(\text{C}_4\text{H}_2\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_x$.

În continuare este prezentat un exemplu de realizare a invenției în vederea obținerii compușilor coordinativi utilizabili ca precursori într-un proces pirolitic de preparare a nanostructurilor de tip "Carbon Dots".

- într-o procedură experimentală tipică, etapa inițială implică dizolvarea în 5 mL apă bi-distilată a câte 1mmol de clorură de gadoliniu, respectiv clorură de mangan. Reacția de complexare decurge într-un balon de sticlă Schlenck de 100 mL prevăzut cu 2 gături, dotat cu refrigerent de reflux, termometru, agitator magnetic și sistem de încălzire, în care inițial se adaugă ligandul (NHS, NHM sau NHF) în cantități stoechiometrice (3 mmol pentru compușii de coordinație ai Gd^{3+} , respectiv 2 mmol pentru cei ai Mn^{2+}) și apă bi-distilată. Pentru compușii coordinativi preparați cu NHS și NHM se utilizează cca. 20 mL de apă, respectiv cca. 40 mL în cazul celor preparați cu NHF. Pentru dizolvarea completă a liganzilor se pornește agitarea magnetică și se ridică temperatura la 50-60°C în cazul NHM și NHS respectiv 70-80°C în cazul NHF. După dizolvarea completă a liganzilor, se adaugă soluțiile de clorură de gadoliniu respectiv mangan preparate anterior. În cazul compușilor de coordinație preparați cu NHS și NHM se păstrează temperatura la 50-60°C iar în cazul celor preparați cu NHF se ridică temperatura la 90-100°C. Încălzirea și agitarea energetică a masei de reacție se mențin pe toată durata procesului de complexare care durează cca. 3 ore. Pe parcursul reacției de complexare, soluția limpede inițială devine opalescentă cu o tentă de culoare variind de la galben deschis la portocaliu sau roz, caracteristica fiecărui compus de coordinație prezentat. După oprirea încălzirii și agitării magnetice se transferă conținutul balonului de sinteză într-un recipient de sticlă, suspensia compusului de coordinație fiind mai întâi răcită la o temperatură de 3-4°C după care este centrifugată la o turație de cca. 5000 rpm timp de 10-15 min. După centrifugare se înlătură supernatantul cu aspect limpede care conține complecși parțial coordinați, compuși chimici nereacționați și HCl, precipitatul de compus coordinativ fiind colectat ulterior adăugându-se sub agitare magnetică o cantitate de cca. 40 mL apă bidistilată. Suspensia bine omogenizată timp de cca. 30-40 min. este din nou centrifugată, la finalizare fiind eliminat și de această dată supernatantul. Operația de purificare se reia de cca. 2-3 ori. Precipitatul umed obținut

dupa purificare este înghețat la $-30 - -40^{\circ}\text{C}$ și apoi liofilizat, obținându-se astfel compușii de coordinație sub formă de pulberi. Pre-condiționarea termică se realizează sub vacuum timp de 36-48 ore la temperaturi de $95-98^{\circ}\text{C}$ în cazul $[\text{Gd}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_x$, $[\text{Mn}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_x$, $105-110^{\circ}\text{C}$ în cazul $[\text{Gd}(\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_x$, $[\text{Mn}(\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_x$ respectiv $85-87^{\circ}\text{C}$ pentru $[\text{Gd}(\text{C}_4\text{H}_2\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3](\text{H}_2\text{O})_x$ și $[\text{Mn}(\text{C}_4\text{H}_2\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{H}_2\text{O})_x$. Compușii coordinativi – precursori de obținere a nanostructurilor de tip "Carbon Dots" se păstrează în recipiente etanșe pentru evitarea retenției de apă.

Bibliografie

- [1] K.H. Jung, H.K. Kim, J.A. Park, K. S. Nam, G. H. Lee, Y. Chang, T.J. Kim, Gd Complexes of DO3A-(Biphenyl-2,2'-bisamides) Conjugates as MRI Blood-Pool Contrast Agents, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3 (12), pp 1003–1007.
- [2] H.K. Kim, J.A. Park, K. M. Kim, N. S. Md, D.S. Kang, J. Lee, Y. Chang, T.J. Kim, Gd-complexes of macrocyclic DTPA conjugates of 1,1'-bis(amino)ferrocenes as high relaxivity MRI blood-pool contrast agents (BPCAs), *Chem. Commun.*, 2010,46, pp 8442-8444.
- [3] W. Ferenc, M. Bernat, J. Sarzyński, H. Gluchowska, Complexes of 4-chlorophenoxyacetates of Nd(III), Gd(III) and Ho(III). *Eclética Química*, 2010, 35(1), pp 67-75.
- [4] M. Riri, M.Hor, O. Kamal, T. Eljaddi, A. Benjjar, M. Hlaïbi, New gadolinium(III) complexes with simple organic acids (Oxalic, Glycolic and Malic Acid), *J. Mater. Environ. Sci.*, 2011, 2 (3),pp 303-308.
- [5] K. Masatoshi, Y. Toshiro, Synthesis and Structural Characterization of Ln(III) Complexes (Ln = Eu, Gd, Tb, Er, Tm, Lu) of Tripodal Tris[2-(salicylideneamino)ethyl]amine, *Chem Letters*, 1999, 28 (2) , pp. 137-138.
- [6] C.L. Deng, Z.H. Jiang, D. Z. Liao, S.P. Yan, G.L. Wang, Synthesis and Magnetism of Binuclear Nd(III), Gd(III) and Dy(III) Complexes Using the Dianions of Chloranilic Acid as Bridging Ligands, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*,1993, 23(2), pp. 247-256.
- [7] V. Taidakov, B. E. Zaitsev, A. N. Lobanov, A. G. Vitukhnovskii, N. P. Datskevich, A. S. Selyukov, Synthesis and luminescent properties of neutral Eu(III) and Gd(III) complexes with 1-(1,5-dimethyl-1h-pyrazol-4-yl)-4,4,4-trifluoro-1,3-butanedione and 4,4,5,5,6,6,6-heptafluoro-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-hexanedione, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2013, 58(4), pp. 411–415.
- [8] M. D. Regulacio, M. H. Pablico, J. A. Vasquez, P. N. Myers, S. Gentry, M. Prushan, S. Tam-Chang, S. L. Stoll, Luminescence of Ln(III) Dithiocarbamate Complexes (Ln = La, Pr, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy), *Inorg. Chem.*, 2008, 47 (5), pp. 1512–1523.
- [9] C. S. Stan, C. Peptu, M. Popa, D. Sutiman, P. Horlescu , Novel Y³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺ and Tb³⁺ complexes with 2-(1H-1,2,4-Triazol-3-yl)pyridine and their remarkable photoluminescent properties, *Elsevier- Inorganica Chimica Acta*, 2015, 429, pp. 160-167.
- [10] S. I. Chan, B. M. Fung, H. Lütje, Electron Paramagnetic Resonance of Mn(II) Complexes in Acetonitrile, *Journal of Chemical Physics*,1967, 47, pp. 2121-2130.
- [11] Y. Zhang , S. Wang, C. Bridges, J. E. Greedan, Co(II) and Mn(II) complexes of 2,2'-thiodiethanol: [Co(2,2'-thiodiethanol)₂Cl₂] and [Mn(2,2'-thiodiethanol)Cl₂]_n, *Canadian Journal of Chemistry*, 2000, 78(10),pp. 1289-1294.
- [12] H. T. Ban, T. Kase, M. Murata, Manganese - based transition metal complexes as new catalysts for olefin polymerizations, *Polymer Chemistry*, 2001,39(21), pp. 3733-3738.
- [13] I. Kani, Ö. Atlier, K. Güven, Mn(II) complexes with bipyridine, phenanthroline and benzoic acid: Biological and catalase-like activity, *J. Chem. Sci.*, 2016, 128(4), pp. 523–536.
- [14] G. EM, I. Atanasova , F. Blasi, I. Ay, P. Caravan, A Manganese Alternative to Gadolinium for MRI Contrast, *J Am Chem Soc.*, 2015,137(49), pp.15548-57.
- [15] A. Forgács, M. R. Figueroa, J. L. Barriada, C. Platas-Iglesias, Mono-, Bi-, and Trinuclear Bis-Hydrated Mn(2+) Complexes as Potential MRI Contrast Agents, *Inorg. Chem.*, 2015, 54 (19), pp. 9576–9587.
- [16] C. S. Stan, I. Rosca, D. Sutiman, M. S. Secula, Highly luminescent europium and terbium complexes based on succinimide and N-hydroxysuccinimide , *Journal of Rare Earths*, 2012, 30(5), pp.401-407.
- [17] C. Y. Rosca, P. Horlescu, C. S. Stan, D. Sutiman, Photoemissive polymer composite based on new Y(III), Gd(III) and Tb(III) complexes with N-hydroxyphtalimide, *Turkish J. of Chemistry*, 2017, 41(5), pp.648-657.
- [18] D. Sibiescu, S. Turcuman (Antighin), D. Tutulea, I. Roşca, Igor Creţescu, M. S. Secula, New Complexes of Mn(II), Fe(III) and Co(II), *Rev. de Chimie*, 2010, 61(3).

REVENDICĂRI

1. Compuși de coordinație ai Gd^{3+} și Mn^{2+} cu N-Hidroximaleimida, N-Hidroxisuccinimida și N-Hidroxiftalimida utilizabili ca precursori de obținere printr-un procedeu pirolitic a unor nanostructuri fotoluminescente de tip "Carbon Dots", **caracterizati prin aceea că:** se obțin prin reacția în mediu apos la temperaturi cuprinse în intervalul 50-100°C dintre clorurile de gadolinu respectiv mangan și N-Hidroximaleimida, N-Hidroxisuccinimida, N-Hidroxiftalimida la un raport de combinare metal/ligand de 1/3 respectiv 1/2, urmată de purificarea și uscarea prin liofilizare a compușilor de coordinație rezultați și de eliminarea conținutului de molecule de apă situate în sfera exterioară de coordinare sau în rețeaua cristalină printr-o procedură de condiționare termică care evită destructurarea compusului de coordinație și conduce la stabilirea unei configurații fizico-chimice care permite obținerea printr-un procedeu pirolitic de nanostructuri de tip "Carbon Dots" cu proprietăți fotoemisive.