

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 109**

51 Int. Cl.:

B01J 13/00 (2006.01)

B22F 9/18 (2006.01)

B22F 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2010 PCT/FR2010/051106**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10139911**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2010 E 10734233 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2437878**

54 Título: **Método para preparar una composición orgánica compatible y compatible con el agua de nanocristales de metal, y composición resultante**

30 Prioridad:

05.06.2009 FR 0902738

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.12.2017

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (100.0%)
3 rue Michel-Ange
75794 Paris Cedex 16, FR**

72 Inventor/es:

**KAHN, MYRTIL;
GAUFFRE-GUIARDEL, FABIENNE;
RUBIO-GARCIA, JAVIER;
MINGOTAUD, CHRISTOPHE;
CHAUDRET, BRUNO y
SALIBA, SARMEÑO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 645 109 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Método para preparar una composición orgánica compatible y compatible con el agua de nanocristales de metal, y composición resultante

Descripción

[0001] La invención se refiere a un método para preparar una composición de nanopartículas, dichos nanocristales metálicos, al menos un compuesto de metal cristalino, a partir de al menos un precursor organometálico en un medio disolvente y en presencia de al menos un ligando seleccionado del grupo de compuestos orgánicos que tiene al menos una cadena carbonada y soluble en dicho medio disolvente. Se extiende a una composición de nanocristales metálicos así obtenida.

[0002] A lo largo del texto, se adopta la siguiente terminología:

- nanopartícula cualquier partícula de cualquier forma, que tiene al menos una anchura y grosor están a menos de 100 nm, típicamente entre 1 nm y 20 nm;
- metálico: que comprende al menos un átomo de metal puede estar en particular seleccionado de: oro, plata, platino, rodio, hierro, cobalto, cobre, níquel, zinc, estaño, titanio, manganeso, cromo, vanadio, indio, rutenio, paladio, molibdeno, niobio, zirconio, tántalo, aluminio, galio, tungsteno, renio, osmio, iridio;
- nanocristales metálicos no oxidados: nanopartículas que consisten de al menos un compuesto de metal puro en estado cristalino sin oxidar, cada nanopartícula que tiene la estructura de metal, es decir, estando formada de átomos de metal (a) interconectados como en un metal masivo;
- nanocristales de metal oxidados: nanopartículas que consisten de al menos un compuesto de metal puro en el estado cristalino, pero estas nanopartículas se han sometido a al menos la oxidación parcial después de la formación, a partir de un estado inicial en forma de nanocristales no oxidados metálicos;
- nanocristales de metal: nanocristales metálicos no oxidados o nanocristales metálicos oxidados;
- precursor organometálico: cualquier molécula o compuesto de coordinación que contiene al menos un grupo orgánico unido al menos a un átomo de metal a través de un átomo de carbono o un heteroátomo distinto del oxígeno
- (elegido especialmente de N, P, As, Si, S, Se, Te) de este grupo orgánico;
- cadena de carbono: cualquier cadena alifática, saturada o insaturada, normal o ramificada, sustituida o no, que puede incluir heteroátomos;
- medio disolvente: cualquier composición en la que el agua y el oxígeno pueden estar presentes como rastro y capaz de formar una solución líquida cuando se pone en contacto con al menos un compuesto tal como un precursor organometálico; puede estar en el estado inicialmente líquido o, por el contrario, entrar en estado líquido solo después del contacto con el (los) compuesto(S) a solubilizar; puede ser simple, es decir formado de un solo compuesto, o por el contrario complejo y contener varios compuestos; en particular, puede contener no solo uno o más compuesto(S) que actúan como un agente disolvente, sino también cualquier otro compuesto no consumido por la reacción de formación de nanocristales metálicos, especialmente en una reacción de reducción sustancialmente neutra vis-à-vis la disolución del (los) precursor (es) organometálico (s), y si juegan un papel en la reacción de formación de los nanocristales metálicos, especialmente en una reacción de reducción;
- solución coloidal: cualquier composición líquida y clara de nanopartículas sólidas dispersas en un líquido; una solución líquida coloidal tiene muchas propiedades de una solución líquida verdadera pero no todas las nanopartículas permanecen en estado sólido; a veces denominada suspensión o dispersión coloidal;
- composición hidrompatible de nanopartículas: cualquier composición de nanopartículas pueden ser dispersadas por lo menos en un medio acuoso, incluyendo cualquier composición capaz de formar una solución coloidal (dispersión líquida) en un medio acuoso;
- composición de nanopartículas organocompatible: cualquier composición de nanopartículas puede estar dispersada en al menos un medio orgánico -especialmente no acuoso- prótico o aprótico, tal como cualquier composición capaz de formar una solución coloidal (dispersión líquida) con al menos un tal medio líquido orgánico -especialmente no acuoso- prótico o aprótico,
- agrupamiento de coordinación: cualquier grupo químico capaz de formar un enlace covalente, dativo, hidrógeno o electrostático con átomos metálicos, iones metálicos, oxígeno y óxidos metálicos.

[0003] FR 2678855 da a conocer un procedimiento para preparar una dispersión de partículas de metal que consisten en la disolución de un precursor organometálico y una matriz celulósica en un disolvente orgánico común, y para actuar en la solución un agente reductor para descomponer el precursor en partículas metálicas. Este método es satisfactorio y permite la producción de composiciones de partículas metálicas que son organocompatibles, pero que, por otro lado, no son hidrompatibles, es decir que no pueden dispersarse en un disolvente acuoso. Por lo tanto, no permite obtener una composición hidrompatible de nanocristales metálicos.

[0004] El documento "Juliane Keilitz et al, Dendritic Polymers with a Core-Multishell Architecture: A Versatile Tool for the Stabilization of Nanoparticles, Chemistry of Materials, (2008), 20, 7, 2423-2425" describe un método para la fabricación de nanopartículas de oro multifásicas, hidrompatibles y organocompatibles que comprenden un primer

paso de la fabricación de nanopartículas de oro hidrófilo y un segundo paso de funcionalización de estas partículas de oro hidrófilas con un ligando PEI-C₁₈-PEO.

5 **[0005]** A este respecto hay que señalar que la presencia de una cantidad incontrolada de agua es estrictamente incompatible con una reacción controlada en presencia de organometálico (s). De hecho, en el campo técnico de los compuestos organometálicos, el agua se considera sistemáticamente dañina, incluso peligrosa. Más particularmente, en el caso de una reacción de reducción que parte de un precursor organometálico, se considera que la presencia de una cantidad incontrolada de agua en el medio tendría necesariamente la consecuencia de perturbar considerablemente, incluso para evitar el funcionamiento de la reacción. De hecho, se sabe que cualquier presencia incontrolada de agua conduce inevitablemente a la formación de hidróxidos metálicos (descomposiciones destructivas y exotérmicas del tipo Zerewitinoff) y es destructiva y perjudicial en el contexto de la preparación y el uso de los compuestos orgánicos metálicos. Además, las reacciones en presencia de organometálico se llevan a cabo con mayor frecuencia en presencia de una trampa de agua para trabajar en una atmósfera seca.

15 **[0006]** Sin embargo, sería útil permitir la producción de tales composiciones que son nanocristales de metal compatibles con el agua, específicamente tanto organocompatibles como compatibles con agua, es decir que puede dispersarse en un momento y según sea necesario en medios apróticos, particularmente orgánicos no acuosos, y en medios próticos, especialmente agua y medios acuosos. En particular, la obtención de tales composiciones hidrocompatibles es importante para permitir su uso en muchas aplicaciones, particularmente en medios fisiológicos, con fines terapéuticos o para imágenes médicas, y en todas las aplicaciones para las cuales se busca evitar uso de disolventes orgánicos que son compuestos orgánicos volátiles (COV), tóxicos y/o contaminantes cuyo uso debe ser limitado o eliminado, teniendo en cuenta las reglas de respeto para el medio ambiente.

25 **[0007]** Además, la forma de realización en una primera etapa de nanocristales metálicos no oxidados y su dispersión compatible con agua, en una segunda etapa, en un medio acuoso podría ser utilizado para obtener, en el caso de algunos metales oxidables, nanocristales de muy pequeñas dimensiones en el estado al menos parcialmente oxidado.

30 **[0008]** Ya se ha propuesto preparar las soluciones coloidales de partículas de metal en un medio acuoso por medio de un agente reductor disuelto en el medio (ascorbato, citrato ...) a la temperatura de reflujo en presencia o ausencia de un estabilizador. Tal método no permite obtener una composición organocompatible, va acompañado de la formación de subproductos contaminantes, y no permite obtener partículas nanométricas que tengan al menos una dimensión de menos de 5 nm.

35 **[0009]** También se han propuesto varios métodos para permitir hacer hidrocompatibles composiciones de nanocristales de metal inicialmente no hidrocompatibles.

40 **[0010]** Un primer enfoque podría ser para el intercambio de ligandos hidrófobos por ligandos análogos pero que tienen grupos hidrófilos tales como polímeros derivados de PEG (tiol-PEG, amino-PEG, carboxi-PEG). Este enfoque, sin embargo, requeriría un segundo paso relativamente complejo, cuyo rendimiento no es muy bueno. Además, no daría como resultado nanocristales que contienen exclusivamente ligandos hidrófilos, siendo la reacción de intercambio nunca total.

45 **[0011]** Un segundo enfoque consiste en incorporar en la composición obtenida ligandos anfífilos susceptibles de interactuar con ligandos hidrófobos resultantes de la preparación de las nanopartículas, sin reemplazar estos ligandos hidrófobos, formando estructuras de bicapa alrededor de las nanopartículas. Las composiciones obtenidas con este enfoque pueden exhibir cierta toxicidad (mediante la liberación de compuestos anfífilos) y una estabilidad mal controlada, lo que es una desventaja particularmente en aplicaciones biológicas y terapéuticas.

50 **[0012]** En algunos casos muy específicos, otro enfoque puede consistir en elegir un ligando que tiene, en un extremo de la cadena de alquilo alifático, un grupo posteriormente para llevar a cabo reacciones químicas para injertar un grupo hidrófilo. Pero, de nuevo, es necesario un paso adicional, y este enfoque solo es posible en casos muy particulares, no muy útiles en la práctica.

55 **[0013]** Además, estos enfoques también tienen a menudo la desventaja de que las composiciones de nanopartículas modificadas para ser compatibles con agua no son posteriormente ocompatibles de órganos en condiciones satisfactorias.

60 **[0014]** La invención por lo tanto tiene como objetivo proporcionar un procedimiento para preparar una composición de nanocristales de metal que, en primer lugar, es a la vez organocompatible y hidrocompatible que hasta ahora se considera perfectamente imposible, por otro lado, en el que los nanocristales tienen al menos una dimensión, en particular una dimensión media, inferior a 5 nm.

[0015] Más particularmente, la invención tiene por objeto proporcionar un método para obtener una composición de nanocristales metálicos en forma de solución coloidal y esto cualquiera que sea el medio disolvente, orgánico o

acuoso, y cuyas propiedades permanecen sin cambios en un medio acuoso.

[0016] También tiene como objetivo proponer un procedimiento de tal manera que es simple, rápido, fácil de dominar, especialmente para ser hecho por síntesis en medio disolvente directamente en una etapa, y que puede ser objeto de ajustes fáciles para obtener las características deseadas de los nanocristales, en particular con respecto a sus formas y sus dimensiones. Más particularmente, la invención tiene como objetivo proporcionar un método tal que permita obtener composiciones líquidas de nanocristales metálicos perfectamente dispersados (no aglomerados) en un medio disolvente que puede ser orgánico o acuoso, estos nanocristales metálicos que tienen formas y dimensiones que pueden controlarse con precisión y que son al menos sustancialmente uniformes, es decir, según una distribución unimodal, notablemente homogénea (baja dispersión), e incluso puede ser monodispersa. Además, la invención tiene como objetivo proporcionar un método de este tipo que permita obtener soluciones coloidales de nanocristales metálicos tanto en un medio disolvente orgánico como en un medio disolvente acuoso.

[0017] La invención también tiene como objetivo proporcionar un proceso de preparación que es simple, hecho en un paso sin equipo complejo, libre de tratamiento térmico, que no produzca vertidos de contaminantes en cantidades importantes, y compatible con una explotación a escala industrial en condiciones económicas satisfactorias.

[0018] La invención también tiene por objeto proporcionar una composición tal como se ha mencionado anteriormente. El objetivo de la invención es, por lo tanto, proponer una nueva composición de nanocristales metálicos que, por un lado, sean tanto organocompatibles como hidrogenocompatibles, y, por otro lado, en los que los nanocristales tengan al menos una dimensión, en particular una dimensión media inferior a 5 nm

[0019] Se pretende en particular proponer nuevas composiciones de nanocristales de metal cuyas características químicas (contenido de metal) y dimensiones nunca han podido ser obtenidas hasta ahora.

[0020] La invención también tiene por objeto proporcionar un método tal y una composición tal aplicable a una amplia variedad de metales.

[0021] Para hacer esto, la invención se refiere a un método para preparar una composición de nanopartículas de metal en el estado cristalino, dichos nanocristales metálicos, a partir de al menos un precursor organometálico en el que:

- se realiza una solución líquida de al menos un precursor organometálico en un medio disolvente en presencia de al menos un compuesto, llamado ligando orgánico, que tiene al menos una cadena de carbono, al menos un extremo del cual está funcionalizado por un grupo de coordinación que comprende al menos un heteroátomo, y soluble en dicho medio disolvente,
- se hace actuar sobre esta solución líquida al menos un agente reductor con respecto a cada precursor organometálico en condiciones de reacción adecuadas para causar directamente la formación de los nanocristales metálicos,

caracterizado porque se selecciona:

- al menos un ligando, dicho ligando PEG, en el grupo de ligandos orgánicos solubles en agua que comprende al menos una cadena de carbono que tiene al menos un grupo (lineal) de polioxietileno $[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n$, siendo n un número entero mayor 1, y al menos un extremo del cual está funcionalizado con un grupo de coordinación seleccionado de una amina primaria $-\text{R}^3\text{NH}_2$, un grupo carboxilo, $-\text{R}^4\text{COOH}$, un grupo tiol $-\text{R}^5\text{SH}$, resto fosfina $-\text{R}^6\text{P}(\text{Ph})_2$, en el que Ph es fenilo, un grupo fosfonato seleccionado de $-\text{PO}(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$, $-\text{PO}(\text{O}-)_2$ y $-\text{PO}(\text{O}-)(\text{OH})$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 representa un grupo que comprende al menos una cadena alifática, R^7 y R^8 siendo elegido de un átomo de hidrógeno y un grupo que comprende al menos una cadena alifática,
- dicho medio disolvente de tal manera que cada ligando PEG es soluble en este medio disolvente,

y para obtener directamente en un solo paso una composición hidrogenocompatible y organocompatible de nanocristales metálicos.

[0022] La invención consiste por lo tanto en general de nanocristales de metal en un proceso de preparación a partir de al menos un precursor organometálico en el que:

- se prepara una solución líquida de al menos un precursor organometálico en un medio disolvente en presencia de al menos un compuesto, llamado ligando orgánico, que tiene al menos una cadena de carbono, al menos un extremo del cual está funcionalizado por un grupo de coordinación que comprende al menos un heteroátomo, y soluble en dicho medio disolvente,
- esta solución líquida se pone en contacto con al menos un reactivo, especialmente un agente reductor, en condiciones de reacción adecuadas para provocar directamente la formación de los nanocristales metálicos (en un paso y por descomposición de cada precursor organometálico),

caracterizado porque se selecciona:

- 5 - al menos un ligando, dicho ligando PEG, en el grupo de ligandos orgánicos solubles en agua que comprende al menos una cadena de carbono que tiene al menos un grupo (lineal) polioxietilénico $[-OCH_2CH_2]_n$, siendo n un número entero mayor que 1, y al menos un extremo funcionalizado con un grupo de coordinación seleccionado de una amina primaria - R^3NH_2 , un grupo carboxilo, - R^4COOH , un grupo tiol - R^5SH , grupo fosfina - $R^6P(Ph)_2$, representando Ph el fenilo, un grupo fosfonato seleccionado de - $PO(OR^7)(OR^8)$, - $PO(O^-)_2$ y - $PO(O^-)(OH)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 representa un grupo que comprende al menos una
10 cadena alifática, siendo R^7 y R^8 elegidos de un átomo de hidrógeno y un grupo que comprende al menos una cadena alifática,
- dicho medio disolvente de tal manera que cada ligando de PEG soluble en dicho medio disolvente,

15 y para obtener directamente en un solo paso una composición hidrocompatible y organocompatible de nanocristales metálicos, especialmente nanocristales metálicos no oxidados.

20 **[0023]** De forma inesperada, los inventores han descubierto con sorpresa que es de hecho posible preparar directamente una composición de tales nanocristales metálicos usando, como ligando, al menos un ligando PEG y un disolvente compatible con cada ligando PEG. De hecho, dicho ligando de PEG soluble en agua es necesariamente hidrófilo y, como tal, se consideraba hasta ahora como perfectamente nocivo para la reacción y los precursores organometálicos, particularmente porque tiene *inevitablemente a priori* el efecto de introducir agua en el medio de reacción. Sin embargo, resulta que no lo es, por razones que aún permanecen sin explicación.

25 **[0024]** Además, los inventores han encontrado que este resultado sorprendente se puede conseguir con una amplia variedad de ligandos de PEG, y es suficiente en realidad para reemplazar la cadena de alquilo alifático hidrocarbonado de ligandos usados en la técnica anterior para obtener nanocristales de metal por una cadena que comprende al menos un grupo polioxietileno $[OCH_2CH_2]_n$ siendo n un número entero mayor que 1.

30 **[0025]** El grupo de polioxietileno de un ligando de PEG de una composición de nanocristales de metal obtenidos por un proceso de acuerdo con la invención es un grupo lineal no ramificado. Preferiblemente, dicha cadena de carbono también es una cadena lineal no ramificada. De todos modos, dicha cadena de carbono tiene una cadena principal lineal que incorpora al menos uno - en particular uno solo - grupo de polioxietileno (lineal no ramificado) como se mencionó anteriormente.

35 **[0026]** Ventajosamente, un ligando PEG de acuerdo con la invención es un ligando orgánico que comprende tanto al menos un grupo como se mencionó anteriormente, sino también, como un grupo de coordinación, al menos un grupo seleccionado de carbonilo, óxidos de nitrógeno, aminoalcoholes, nitrilos (particularmente ciano), tioles, tiocianatos, isotiocianatos, alquinos, alquenos, arenos (por ejemplo, ciclopentadieno), los carbenos, siloxanos, ácidos Lewis tales como boranos y aminoboranos, fosfinas, óxidos de fosfina, fosfatos, fosfonatos, iminas (bases de Schiff), compuestos diazo, aminas, óxidos de aminas, xantatos ($R-OC(S)SR'$), sulfitos, tionilos, tiosulfatos, sulfatos, ciclodextrinas, epóxidos, con la excepción del etilenglicol.

45 **[0027]** Ventajosamente y según la invención, la selección de al menos un ligando PEG, dicho amino ligando/carboxi PEG, de entre el grupo de aminas y ácidos carboxílicos que contienen al menos una cadena de carbono que tiene al menos un grupo $[OCH_2CH_2]_n$ soluble en agua. Se pueden usar otros compuestos orgánicos como ligando de PEG (por ejemplo, tiol-PEG, fosfina-PEG, etc.) dependiendo de las aplicaciones, y en particular para cada compuesto metálico en cuestión.

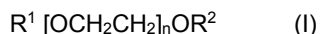
50 **[0028]** Los ligandos de PEG tales como aminas y ácidos carboxílicos que tienen al menos un grupo derivado de la oxietileno, más particularmente al menos un grupo polioxietileno (dichos ligandos PEG se derivan de etilenglicol, especialmente poli(etilenglicol) PEG), son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos y en agua. Por lo tanto, dichos ligandos son, por una parte, solubles tanto en dicho medio disolvente como en medios acuosos, y, por otra parte, de forma totalmente inesperada y contraria a todos los prejuicios, a pesar de su naturaleza muy hidrófila, por lo tanto necesariamente hidratados en una proporción grande e incontrolada, demuestran ser compatibles con la
55 obtención de los nanocristales metálicos en condiciones casi idénticas a los ligandos de amina alifática y ácidos carboxílicos alifáticos (dotados de cadenas alquílicas de hidrocarburo alifático) usados tradicionalmente.

60 **[0029]** Por lo tanto, los inventores han determinado que todos los esfuerzos realizados hasta ahora para reemplazar los ligandos hidrófobos, o funcionalizar o encapsular en tensioactivos, son inútiles en la realidad. De hecho, el proceso de preparación puede llevarse a cabo por contacto directo de al menos un precursor organometálico en solución líquida en un medio disolvente con al menos un ligando PEG, y en particular un ligando PEG amino/carboxi, que puede ser soluble tanto en dicho medio disolvente, como en agua y medios acuosos.

65 **[0030]** De este modo, ventajosamente y según la invención se selecciona al menos un ligando PEG, dicho ligando amino/carboxilo PEG, de entre el grupo de aminas y ácidos carboxílicos que contienen al menos una cadena de carbono que tiene al menos un grupo $[OCH_2CH_2]_n$, siendo n un número entero mayor que 1, y soluble en agua. Más

particularmente, ventajosamente y de acuerdo con la invención, al menos un ligando de PEG amino/carboxílico se elige entre α -amino-poli(etilenglicol), bis-amino-poli(etilenglicol), α -carboxilo-poli(etilenglicol), bis-carboxilo-poli(etilenglicol), y α -amino- ω -carboxilo-poli(etilenglicol).

5 **[0031]** Tal ligando amino/carboxi PEG usado en un método según la invención es un derivado de glicol de etileno o un PEG que tiene al menos un extremo de los cuales está funcionalizado con un grupo seleccionado entre una amina primaria -RNH₂ y un grupo carboxílico -R'COOH, es decir cuya fórmula general (I) es:



10 en la que;

- R¹ se selecciona entre una amina primaria -R³NH₂, un grupo carboxilo, -R⁴COOH, un grupo tiol -R⁵SH, grupo fosfina -R⁶P(Ph)₂, en el que Ph es fenilo, un grupo fosfonato seleccionado de -PO(OR⁷)(OR⁸), -PO(O-)₂ y -PO(O-)(OH); R³, R⁴, R⁵, R⁶ representa un grupo que comprende al menos una cadena alifática, R⁷ y R⁸ siendo elegido de un átomo de hidrógeno y un grupo que comprende al menos una cadena alifática,
- R² se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, una cadena grasa no ramificada, amina primaria -R³NH₂, un grupo carboxilo, -R⁴COOH, un grupo tiol -R⁵SH, grupo fosfina -R⁶P(Ph)₂, en el que Ph es fenilo, un grupo fosfonato seleccionado de -PO(OR⁷)(OR⁸), -PO(O-)₂, y -PO(O-)(OH); R³, R⁴, R⁵, R⁶ representa un grupo que comprende al menos una cadena alifática, R⁷ y R⁸ siendo elegido de un átomo de hidrógeno y un grupo que comprende al menos una cadena alifática,
- n es un número entero mayor que 1.

25 **[0032]** Además, ventajosamente y según la invención, cada ligando PEG utilizado tiene una masa molar media de 300 g.mol⁻¹ y 20,000 g.mol⁻¹ especialmente entre 750 g.mol⁻¹ y 3000 g.mol⁻¹.

[0033] Por ejemplo, se usa ventajosamente y según la invención al menos un ligando amino/ácido carboxílico PEG seleccionado de entre el grupo que comprende:

- 30 - poli(etilenglicol) bis(3-propilamina) de fórmula H₂NC₃H₆[OCH₂CH₂]_nOC₃H₆NH₂, y que tiene una masa molar de aproximadamente 1.500 g.mol⁻¹,
- α -(2-etilamina)-metoxi(etilenglicol) de fórmula H₃C[OCH₂CH₂]_nOC₂H₄NH₂ y que tiene un peso molecular de aproximadamente 750 g.mol⁻¹,
- 35 - el metiléter-poli(etilenglicol)ico de fórmula H₃C[OCH₂CH₂]_nO-CH₂-COOH y que tiene un peso molecular de aproximadamente 3000 g.mol⁻¹.

[0034] Preferiblemente, en un método de acuerdo con la invención, una cantidad de ligando se utiliza PEG de entre 0,1 y 1 vez una cantidad equimolar a la de los átomos de metal del precursor(es).

40 **[0035]** Ventajosamente y según la invención, la selección de al menos un ligando no volátil a la temperatura de reacción, mediante la dispersión de la oficina de la composición producida en el medio disolvente. Por lo tanto, los nanocristales metálicos están espontáneamente en el estado disperso (coloide) en la composición final.

[0036] En un procedimiento según la invención se elige y se adapta las condiciones de reacción a fin de obtener la formación de los nanocristales. Las condiciones de reacción seleccionadas comprenden en particular:

- 45 - la elección del medio disolvente;
- la elección de ligando;
- concentraciones iniciales;
- la temperatura de reacción;
- 50 - la presión de reacción,
- la elección del reductor

[0037] El proceso de la invención por lo tanto consiste en la realización de una reacción química de reducción y descomposición directa de al menos un precursor organometálico en solución líquida.

55 **[0038]** Ventajosamente y según la invención, la selección de al menos una base y al menos un ácido como ligandos de PEG. Ventajosamente y de acuerdo con la invención, se usa al menos una amina como base, en particular una amina primaria como se menciona anteriormente, y al menos un ácido carboxílico.

60 **[0039]** En un método de la invención, dicho medio disolvente comprende al menos un disolvente que se selecciona de manera que permita, por una parte de la disolución de cada precursor organometálico por otra parte la de cada ligando PEG usado, y progreso de la reacción de reducción para obtener al menos inicialmente nanocristales metálicos no oxidados. Ventajosamente y de acuerdo con la invención, dicho medio disolvente comprende un disolvente elegido entre THF, tolueno, anisol y mesitileno (1,3,5-trimetilbenceno).

65 **[0040]** En una realización particular de la invención, los nanocristales de metal obtenidos se precipitan, por ejemplo

mediante la adición de pentano para el medio disolvente, de modo que los nanocristales de metal obtenidos se presentan al final de la reacción, en la forma de un polvo.

5 **[0041]** Además, los inventores han encontrado que dicho medio disolvente y su estructura para controlar el tamaño, forma y tamaño de la distribución de nanocristales.

10 **[0042]** Además, ventajosamente y según la invención se lleva a cabo la producción de nanocristales (reacción de reducción) a una temperatura entre 0°C y 300°C en particular a la temperatura ambiente. En la mayoría de los casos, la reducción se puede llevar a cabo a una temperatura por debajo de 50°C, en particular a temperatura ambiente. Por lo tanto, el método de acuerdo con la invención es extremadamente simple.

15 **[0043]** Ventajosamente y según la invención, cada precursor se elige de tal manera que cada residuo formado a partir de este precursor es volátil bajo las condiciones de reacción. De este modo, en un proceso de acuerdo con la invención, la reacción de reducción produce solo nanocristales de metal sólido y residuo(s) orgánico(s) volátil(es). Con un medio disolvente volátil, y cuando el residuo de la reacción de reducción es volátil, la composición resultante de la reacción de reducción es sólida. Puede tomarse en otro medio disolvente, incluido el acuoso, y luego forma una solución coloidal líquida. Sin embargo, alternativamente, nada impide elegir un precursor cuyos residuos de reacción no sean volátiles en las condiciones de reacción.

20 **[0044]** Teniendo en cuenta lo anterior, el procedimiento según la invención puede implementarse con todos los elementos para los que no es un precursor organometálico espontáneamente reactivo en la reacción de reducción y que se puede colocar en solución líquida en un medio disolvente compatible con la solubilización, en cantidad suficiente, de al menos un ligando de PEG.

25 **[0045]** Entre estos elementos se incluyen: oro, plata, platino, rodio, hierro, cobalto, cobre, níquel, zinc, estaño, titanio, manganeso, cromo, vanadio, indio, rutenio, paladio, molibdeno, niobio, zirconio, tántalo, aluminio, galio, tungsteno, renio, osmio, iridio.

30 **[0046]** Ejemplos de precursores organometálicos espontáneamente reactivos para la reacción de reducción se pueden usar en un método de acuerdo con la invención incluyen compuestos complejos de coordinación que comprenden al menos uno de los elementos elevados y al menos un grupo seleccionado de: amidas, alquilos, arilos, ciclopentadienilo, olefinas, poliolefinas, alquinos, alquinos, sililos.

35 **[0047]** Ventajosamente y según la invención, al menos un agente reductor seleccionado del dihidrógeno y monóxido de carbono. La unidad de engranaje puede ser un gas utilizado en la forma de burbujeo o burbujear en la solución líquida, o en una atmósfera a presión de dicho gas en particular, por ejemplo del orden de $3,10^5$ Pa- superando la solución líquida con agitación de esta última.

40 **[0048]** La invención proporciona una composición compatible con agua y organocompatible de nanocristales metálicos en forma de un polvo o una solución coloidal y que tienen formas y dimensiones correspondientes a una distribución unimodal. Nanocristales metálicos se obtienen inicialmente en el estado no oxidado. Cuando los nanocristales de metal se forman de al menos un metal oxidable y, posteriormente, se ponen en contacto con un oxidante tal como aire atmosférico o un medio acuoso de recuperación, los nanocristales se oxidan, al menos parcialmente, en la superficie o incluso en corazón. Cuando los nanocristales de metal sólo se forman de al menos un metal no oxidable, o cuando se dejan en el ambiente no oxidante, permanecen en el estado no oxidado.

45 **[0049]** Con un método de acuerdo con la invención, es posible obtener selectiva, reproducible y cuantitativamente, nanocristales de metal cristalino perfectamente dispersos (no aglomerados) organocompatibles y compatibles con agua, y que tienen formas y dimensiones al menos sustancialmente uniformes, es decir en una distribución unimodal, en particular sustancialmente homogénea (baja dispersión), e incluso puede ser monodispersa.

50 **[0050]** Ventajosamente y según la invención, se elige cada precursor organometálico, el medio disolvente y cada ligando con el fin de obtener una composición compatible con agua de nanocristales de metal que tienen al menos una dimensión (anchura en el caso de las nanopartículas alargadas; espesor en el caso de las nanopartículas en forma de hojas; diámetro medio en el caso de nanopartículas generalmente esféricas) entre 1 nm y 5 nm.

55 **[0051]** La invención se extiende a una composición obtenible por un procedimiento según la invención. Por lo tanto, la invención se refiere a una composición de nanopartículas de metal en el estado cristalino, dichos nanocristales metálicos, caracterizada porque comprende al menos un ligando, dicho ligando PEG seleccionado del grupo de compuestos orgánicos solubles en agua que comprende al menos una cadena de carbono:

- 60 - comprendiendo al menos un grupo polioxietileno $[-OCH_2CH_2]_n$, siendo n un número entero mayor que 1,
- 65 - del que al menos un extremo está funcionalizado con un grupo de coordinación seleccionado de una amina primaria - R^3NH_2 , un grupo carboxilo, - R^4COOH , un grupo tiol - R^5SH , un grupo fosfina - $R^6P(Ph)_2$, en el que Ph es fenilo, un grupo fosfonato seleccionado de - $PO(OR^7)$ (OR^8), - $PO(O-)_2$ y - $PO(O-)$ (OH); R^3 , R^4 , R^5 , R^6

representa un grupo que comprende al menos una cadena alifática, R⁷ y R⁸ se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo que comprende al menos una cadena alifática,

de modo que la composición de los nanocristales en particular de nanocristales metálicos no oxidados- es hidrocompatible y organocompatible.

[0052] Dicho grupo polioxitileno de un ligando de PEG de una composición según la invención es un grupo lineal no ramificado. Preferiblemente, dicha cadena de carbonos es una cadena lineal no ramificada. De todos modos, dicha cadena de carbono tiene una cadena principal lineal que incorpora al menos un grupo de polioxitileno como se mencionó anteriormente.

[0053] En una composición de la invención, las moléculas de ligando de PEG están en interacción directa con la superficie de los nanocristales de metal, es decir, están vinculados a los átomos de metal y/o átomos de oxígeno (en el caso en el que los nanocristales son al menos parcialmente oxidados). Más específicamente, al menos un grupo de coordinación de extremo de cada molécula de ligando PEG está unido (por un enlace coordinado, es decir, en particular, con la excepción de una conexión por interacciones débiles de tipo Van der Waals, que no es un enlace coordinado con el sentido de la invención) a al menos un átomo y/o oxígeno de nanocristales metálicos.

[0054] Por otra parte, ventajosamente una composición de acuerdo con la invención también se caracteriza en que cada ligando PEG está de acuerdo con todo o parte de las características mencionadas anteriormente con referencia al método de acuerdo con la invención.

[0055] Ventajosamente, una composición según la invención es una dispersión de nanocristales de metal que se encuentra en la forma de una solución coloidal acuosa.

[0056] En una composición de acuerdo con la invención, nanocristales metálicos comprenden al menos un metal en el estado cristalino seleccionado de oro, plata, platino, rodio, hierro, cobalto, cobre, níquel, zinc, estaño, titanio, manganeso, cromo, vanadio, indio, rutenio, paladio, molibdeno, niobio, circonio, tantalio, aluminio, galio, tungsteno, renio, osmio, iridio.

[0057] Ventajosamente y según la invención, los nanocristales de metal tienen una anisotropía de forma (no son esféricos). Ventajosamente y según la invención, los nanocristales de metal tienen una forma alargada con una anchura media de menos de 50 nm y una longitud media superior a dos veces la anchura media. Ventajosamente y según la invención, los nanocristales de metal tienen una anchura media de entre 1 nm y 5 nm y una longitud promedio de entre 10 nm y 50 nm.

[0058] Alternativamente, ventajosamente y según la invención, los nanocristales de metal tienen una isotropía de forma, es decir, son generalmente esféricos y tienen un tamaño medio de entre 1 nm y 5 nm.

[0059] Además, los nanocristales de metal pueden comprender al menos un metal oxidable y al menos parcialmente oxidado. Alternativamente, los nanocristales de metal pueden incluir solamente al menos un metal no oxidable, por ejemplo un metal noble. En una composición de acuerdo con esta variante de la invención, los nanocristales de metal son nanocristales no oxidados metálicos. En una composición de acuerdo con la invención, nanocristales metálicos pueden estar formados de un solo metal, o por el contrario una pluralidad de metales. Para nanocristales de metal que comprenden una pluralidad de metales, basta con utilizar simultáneamente en la solución líquida a partir de una pluralidad de precursores organometálicos correspondientes.

[0060] La invención se refiere además a un método y una composición caracterizada en combinación por la totalidad o parte de las características mencionadas anteriormente o a continuación.

[0061] Otros objetos, características y ventajas de la invención aparecerán en la lectura de los siguientes ejemplos y figuras 1 a 17 adjuntas, que representan vistas microscópicas y espectros de RMN de composiciones de acuerdo con la invención obtenidas en los Ejemplos.

Protocolo general:

[0062] El protocolo experimental general utilizado en los Ejemplos se describe en el documento FR 2.678.855, estando la matriz celulósica sustituida por los ligandos de acuerdo con la invención.

[0063] El precursor organometálico está proporcionado en una botella de tipo Fisher-Porter bajo atmósfera de argón y después se enfrió a - 120°C usando un baño de etanol enfriado con nitrógeno líquido. Una solución líquida del ligando PEG en un volumen medio disolvente secado previamente (de modo que una cantidad máxima de agua de aproximadamente 20 ppm (medida por titulación Karl-Fisher) está presente en dicho medio disolvente) y desgasificada se prepara en atmósfera de argón en un tubo de Schlenk. Esta solución de ligando se somete a ultrasonidos durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Se transfiere entonces al tipo de botella Fisher-Porter con una cánula. Se deja la solución líquida en reposo hasta que cada precursor organometálico se

disuelve y la temperatura volvió a la temperatura ambiente. A continuación, una presión de $3,10^5$ Pa de hidrógeno se introduce por encima de la solución durante 20 minutos mientras que la solución se coloca bajo agitación magnética.

5 **[0064]** Se obtiene una solución que cambia de color y toma el color del metal en cuestión, por ejemplo, negro en el caso de platino y rutenio. Se deja reaccionar la mezcla a una temperatura adecuada durante un período de por ejemplo 24 a 48 horas con agitación bajo presión ambiente siempre de hidrógeno. Después de este tiempo de espera, la atmósfera de hidrógeno se retiró y la solución se concentró usando la línea de vacío. Un volumen V, por ejemplo 10 30 ml de pentano se añadió para precipitar los nanocristales en la forma de un polvo sólido que tiene el color del metal. Este sólido se lava tres veces en pentano. El polvo de metal sólido se secó y se almacenó bajo atmósfera controlada. A continuación, se puede utilizar para formar soluciones coloidales estables en muchos disolventes diferentes, tanto en medio orgánico como en un medio alcohólico acuoso. Cuando el medio disolvente es oxidante, y según la naturaleza del metal, los nanocristales metálicos pueden someterse a oxidación opcionalmente al menos en la superficie, la solución coloidal puede tomar el color del óxido metálico correspondiente.

15 **[0065]** En todos los ejemplos, las soluciones coloidales se han obtenido tanto en disolventes orgánicos como en medios acuosos, cuyo color corresponde al del metal o del óxido correspondiente. Se observó la presencia del ligando PEG introducido en el medio de reacción. Nanocristales metálicos forman entidades que actúan como cualquier producto químico convencional y tienen por ejemplo una concentración de saturación de la cual se pasa 20 una solución coloidal en una suspensión turbia. Esta concentración es intrínseca a cada sistema. En el caso de soluciones líquidas coloidales, la difracción de electrones de las muestras depositadas sobre la rejilla de microscopio, permite verificar la cristalinidad de los nanocristales. Estas rejillas de microscopio se preparan depositando una gota de la solución coloidal líquida en la rejilla. En todos los ejemplos, se obtuvieron los nanocristales y soluciones líquidas coloidales se han obtenido en diversos medios disolventes orgánicos que en 25 agua. El uso de la microscopía electrónica de transmisión, TEM, también permite observar el tamaño, la forma y la uniformidad del nanocristal formado.

[0066] En lo siguiente y en las figuras, se usan las siguientes abreviaturas:

- 30 - BisAmPEG1500: poli(etilenglicol) bis(3-propilamina) de fórmula $H_2NC_3H_6[OCH_2CH_2]_nOC_3H_6NH_2$ y que tiene un peso molecular de aproximadamente $1500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,
 - MonoAmPEG750: la α -(2-etilamina)-poli(etilenglicol) de la fórmula $H_3C[OCH_2CH_2]_nOC_2H_4NH_2$, y que tiene un peso molecular medio de aproximadamente $750 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,
 35 - MonoAcPEG3000: el metil-poli(etilenglicol)ico de fórmula $H_3C[OCH_2CH_2]_nO-CH_2-COOH$, y que tiene un peso molecular de aproximadamente $3000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,
 - $Pt(dba)_2$: bis-dibencilideno-acetona de platino de fórmula $Pt[CO(C_6H_5C_2H_2)_2]_2$,
 - $Ru(COD)(COT)$: (1,5-ciclooctadieno) (1,3,5-ciclooctatrieno) de rutenio de fórmula $Ru(C_8H_{12})(C_8H_{10})$,
 - $Pd_2(dba)_3$: tri-dibencilideno acetona de paladio de fórmula $Pd_2[CO(C_6H_5C_2H_2)_2]_3$,
 40 - $Fe(TMSA)$: bis-bis-trimetilo-sililamida de hierro $Fe[N(Si(CH_3)_3)_2]_2$.

EJEMPLO 1:

45 **[0067]** En este ejemplo, nanocristales de platino se prepararon de acuerdo con el protocolo mencionado anteriormente utilizando 20 mg (0,03 mmol) precursor organometálico de platino $Pt(dba)_2$, y, como ligandos PEG, 18, 1 mg (0,006 mmol) de monoAcPEG3000 y 9,1 mg (0,012 mmol) de monoAmPEG750 disuelto en 20 ml de THF previamente deshidratada y desgasifica.

50 **[0068]** Las figuras 1 a 4 son vistas de microscopio electrónico en transmisión de soluciones coloidales obtenidas, respectivamente, en THF, en agua, en anisol y tolueno.

[0069] Los nanocristales obtenidos están en la forma de nanocables o nanovarillas alargadas, de las que las dimensiones medias son las siguientes: espesor del orden de 1 nm; longitud típicamente mayor que 30 nm.

55 **[0070]** Los análisis de rayos X realizados muestran que se tratan de nanocristales de platino no oxidados.

[0071] La Figura 16 da (curva media) un espectro obtenido por RMN (resonancia magnética nuclear) característico de la coordinación directa del ligando monoAmPEG750 a través del grupo de coordinación amina, con la superficie de los nanocristales de platino.

60 EJEMPLO 2:

[0072] En este ejemplo, se preparan nanocristales de rutenio de acuerdo con el protocolo mencionado anteriormente utilizando 20 mg (0,06 mmol) de precursor organometálico de rutenio $Ru(COD)(COT)$, y, como ligandos PEG, 38 mg (0,012 mmol) de monoAcPEG3000 y 19 mg (0,024 mmol) de monoAmPEG750 disuelto en 20 ml de THF previamente deshidratada y se desgasificada.

[0073] Las figuras 5 y 6 son vistas de microscopio electrónico en transmisión de soluciones coloidales obtenidas respectivamente en THF y agua. Otras soluciones coloidales podrían obtenerse, especialmente anisol.

5 **[0074]** Los nanocristales obtenidos están en forma de nanopartículas generalmente esféricas (dimensiones isotrópicas) cuyo tamaño medio es: $1,1 \pm 0,3$ nm.

[0075] Los análisis por rayos X que se han llevado a cabo muestran que se tratan de nanocristales de rutenio no oxidados.

10 EJEMPLO 3:

[0076] En este ejemplo, se preparan nanocristales de rutenio utilizando 50 mg (0,146 mmol) de precursor organometálico de rutenio Ru(COD)(COT), y, como un ligando PEG, 120 mg (0,08 mmol) de bisAmPEG1500 disuelto en 50 ml de THF previamente deshidratada y se desgasificada. Después de la reacción, los nanocristales son precipitados por 50 ml de pentano.

[0077] Las figuras 7 y 8 son vistas de microscopio electrónico en transmisión de soluciones coloidales obtenidas respectivamente en anisol y agua.

20 **[0078]** Los nanocristales obtenidos están en forma de nanopartículas generalmente esféricas (dimensiones isotrópicas) cuyo tamaño medio es: $3,1 \pm 0,8$ nm.

[0079] Los análisis por rayos X que se han llevado a cabo muestran que se tratan de nanocristales de rutenio no oxidados.

25 EJEMPLO 4:

[0080] En este ejemplo, se preparan nanocristales de rutenio utilizando 20 mg (0,06 mmol) de rutenio precursor organometálico Ru(COD)(COT), y, como un ligando PEG, 47,5 mg (0,06 mmol) monoAmPEG750 disolvió en 20 ml de THF previamente deshidratada y se desgasificó. Después de la reacción, los nanocristales se precipitan en 30 ml de pentano.

[0081] Las figuras 9 y 10 son vistas de microscopio electrónico en transmisión de soluciones coloidales obtenidas respectivamente en THF y agua. Se obtuvieron otras soluciones coloidales, especialmente en anisol y tolueno.

35 **[0082]** Los nanocristales obtenidos están en forma de nanopartículas generalmente esféricas (dimensiones isotrópicas) cuya dimensión individual es: $1,1 \pm 0,3$ nm.

[0083] Los análisis por rayos X que se han llevado a cabo muestran que se tratan de nanocristales de rutenio no oxidados.

[0084] La Figura 17 es un espectro obtenido en RMN (resonancia magnética nuclear) característico de coordinación directa del ligando monoAmPEG750 a través del grupo de coordinación amina, con la superficie de los nanocristales de rutenio.

45 EJEMPLO 5:

[0085] En este ejemplo, se preparan nanocristales de paladio utilizando 20 mg (0,022 mmol) de precursor organometálico de paladio Pd₂(dba)₃, y como ligandos PEG, 52,4 mg (0,017 mmol) de monoAcPEG3000 y 26,2 mg (0,035 mmol) de monoAmPEG750 disuelto en 40 ml de THF previamente deshidratada y se desgasificada. Después de la reacción, se obtuvo una solución de color negro, y los nanocristales (sólido blanco) se precipitaron por 50 ml de pentano y se lavaron con 3x30 ml de pentano y se secaron a vacío.

[0086] Las figuras 11 y 12 son vistas de microscopio electrónico en transmisión de soluciones coloidales obtenidas respectivamente en THF y agua. Se obtuvieron otras soluciones coloidales, especialmente en anisol y tolueno.

[0087] Los nanocristales obtenidos están en forma de nanopartículas generalmente esféricas (dimensiones isotrópicas) cuyo tamaño medio es: $1,7 \pm 0,6$ nm.

60 **[0088]** Los análisis por rayos X que se han llevado a cabo muestran que se tratan de nanocristales de rutenio no oxidados.

[0089] La Figura 16 da (curva superior) un espectro obtenido en RMN (resonancia magnética nuclear) característico de coordinación directa del ligando monoAmPEG750 a través del grupo de coordinación amina, con la superficie de los nanocristales de paladio.

65

EJEMPLO 6:

5 **[0090]** En este ejemplo, hay nanocristales de hierro preparados utilizando 100 mg (0,26 mmol) de precursor organometálico de hierro Fe(TMSA) disuelto en 5 ml de mesitileno previamente secado y desgasificado, y, como ligandos de PEG, 199,1 mg (0,065 mmol) de monoAcPEG3000 y 99,6 mg (0,13 mmol) de monoAmPEG750 disuelto en 25 ml de mesitileno previamente deshidratado y se desgasificado. La mezcla de reacción se calentó a 150°C y se mantuvo a esta temperatura y bajo agitación magnética durante 48 horas. Después de la reacción, un precipitado negro de nanocristales se observa en el agitador magnético. La solución se filtra y se secó el sólido blanco/marrón.

10 **[0091]** Las figuras 13 y 14 son vistas de microscopio electrónico de soluciones coloidales en transmisión obtenidas respectivamente en THF y agua. Se obtuvieron otras soluciones coloidales, incluyendo anisol y tolueno.

15 **[0092]** Los nanocristales obtenidos están en forma de nanopartículas generalmente esféricas (dimensiones isotrópicas) cuyo tamaño medio es: $1,3 \pm 0,6$ nm.

[0093] Los análisis por rayos X que se han llevado a cabo muestran que se tratan de nanocristales de hierro no oxidados y tolueno.

EJEMPLO 7:

20 **[0094]** En este ejemplo, se preparan nanocristales de hierro preparados usando 50 mg (0,13 mmol) de precursor organometálico de hierro Fe(TMSA) disuelto en 5 ml de mesitileno previamente secado y desgasificado, y, como ligando PEG, 99,6 mg (0,13 mmol) de monoAmPEG750 disuelto en 15 ml de mesitileno previamente deshidratado y se desgasificado. La mezcla de reacción se calentó a 150°C y se mantuvo a esta temperatura y bajo agitación magnética durante 48 horas. Después de la reacción, se obtuvo una solución de color negro, y los nanocristales (sólido negro) se precipitaron por 50 ml de pentano y se lavaron (pentano 3x30 ml) y se secaron bajo vacío.

25 **[0095]** La Figura 15 es una vista de microscopio electrónico en transmisión de una solución coloidal en agua. Se obtuvieron otras soluciones coloidales, especialmente en anisol y tolueno.

30 **[0096]** Los nanocristales obtenidos están en forma de nanopartículas generalmente esféricas (dimensiones isotrópicas) cuyo tamaño medio es: $1,4 \pm 0,4$ nm.

35 **[0097]** Los análisis por rayos X que se han llevado a cabo muestran que se tratan de nanocristales de hierro no oxidados.

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. - Un método para preparar una composición de nanopartículas metálicas en estado cristalino, llamadas nanocristales metálicos, desde al menos un precursor organometálico, en el que:

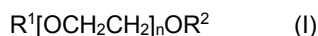
- una solución líquida de al menos un precursor organometálico en un medio disolvente en presencia de al menos un compuesto, llamado ligando, que tiene al menos una cadena carbonada, al menos un extremo del cual está funcionalizado por una agrupación de coordinación que incluye al menos un heteroátomo, y es soluble en dicho medio disolvente preparado,
- se permite que al menos un agente reductor con respecto a cada precursor organometálico actúe sobre esta solución líquida en condiciones de reacción adecuadas para provocar directamente la formación de nanocristales metálicos,

caracterizado porque se eligen los siguientes:

- al menos un ligando, llamado ligando de PEG, del grupo de ligandos orgánicos que son solubles en agua e incluyen al menos una cadena de carbono que tiene al menos un grupo polioxi-etileno $[-OCH_2CH_2]_n$, siendo n un número entero superior a 1, y al menos un extremo del cual está funcionalizado por una agrupación de coordinación elegida entre una amina primaria $-R^3NH_2$, un grupo carboxilo $-R^4COOH$, un grupo tiol $-R^5SH$, un grupo fosfina $-R^6P(Ph)_2$, Ph que representa fenilo, un grupo fosfonato elegido de $-PO(OR^7)(OR^8)$, $-PO(O-)_2$ y $-PO(O-)(OH)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 representando una agrupación que incluye al menos una cadena alifática, seleccionándose R^7 y R^8 de un átomo de hidrógeno y una agrupación que incluye al menos una cadena alifática,
- dicho medio disolvente de manera que cada ligando de PEG sea soluble en este medio disolvente,

y tal que se obtiene una composición de nanocristales metálicos compatible con agua y orgánica directamente en una etapa.

2. - El método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** al menos un ligando de PEG correspondiente a la siguiente fórmula general (I):



en el cual;

- R^1 se elige de un grupo amina primaria $-R^3NH_2$, un grupo carboxilo $-R^4COOH$, un grupo tiol $-R^5SH$, un grupo fosfina $-R^6P(Ph)_2$, Ph que representa fenilo, un grupo fosfonato elegido de $-PO(OR^7)(OR^8)$, $-PO(O-)_2$ y $-PO(O-)(OH)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 representando una agrupación que contiene al menos una cadena alifática, seleccionándose R^7 y R^8 de un átomo de hidrógeno y una agrupación que contiene al menos una cadena alifática,
- R^2 se elige de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, una cadena grasa no ramificada, un grupo amino primario $-R^3NH_2$, un grupo carboxilo $-R^4COOH$, un grupo tiol $-R^5SH$, un grupo fosfina $-R^6P(Ph)_2$, Ph que representa fenilo, un grupo fosfonato elegido de $-PO(OR^7)(OR^8)$, $-PO(O-)_2$ y $-PO(O-)(OH)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 representando una agrupación que incluye al menos una cadena alifática, seleccionándose R^7 y R^8 de un átomo de hidrógeno y una agrupación que incluye al menos una cadena alifática,
- n es un número integral superior a 1,

se utiliza.

3. - El método según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** cada ligando de PEG utilizado tiene un peso molecular medio de entre 300 g.mol^{-1} y $20.000 \text{ g.mol}^{-1}$, en particular entre 750 g.mol^{-1} y 3.000 g.mol^{-1} .

4. - El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** al menos un ligando de PEG, llamado ligando de amino/carboxi-PEG, se elige entre el grupo de aminas y ácidos carboxílicos que incluyen al menos una cadena de carbono que tiene al menos una agrupación $[OCH_2CH_2]_n$, n es un número entero mayor que 1, y son solubles en agua.

5. - Método según la reivindicación 4, **caracterizado porque** al menos un ligando de amino/carboxi-PEG se elige entre α -amino-poli(etilenglicol), bis-amino-poli(etilenglicol), α -carboxi-poli(etilenglicol), bis-carboxi-pocillo (etilenglicol) y α -amino- ω -carboxi-poli(etilenglicol).

6. - El método según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** al menos un ligando amino/carboxi-PEG elegido del grupo que consiste en:

- bis(3-propilamina)-poli(etilenglicol) de la fórmula $H_2NC_3H_6[OCH_2CH_2]_nOC_3H_6NH_2$, que tiene un peso molecular del orden de 1.500 g.mol^{-1} ,

- α -(2-etilamina)-metoxi(etilenglicol) de fórmula $H_3C[OCH_2CH_2]_nOC_2H_4NH_2$, con un peso molecular del orden de 750 g.mol^{-1} ,
- éter de ácido poli(etilenglicol) metilo éter carboxílico de fórmula $H_3C[OCH_2CH_2]_nO-CH_2-COOH$, que tiene un peso molecular del orden de 3.000 g.mol^{-1} ,

5 se utiliza.

7. - El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** dicho medio disolvente incluye un disolvente elegido de THF, tolueno, anisol y mesitileno.

10 8. - El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la producción de nanocristales se lleva a cabo a una temperatura de entre 0°C y 300°C , en particular a temperatura ambiente.

15 9. - El método según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** cada precursor organometálico, el medio disolvente y cada ligando se eligen de manera que una composición compatible con agua de nanocristales metálicos que incluye al menos un metal en estado cristalino elegido de oro, plata, platino, rodio, hierro, cobalto, cobre, níquel, zinc, estaño, titanio, manganeso, cromo, vanadio, indio, rutenio, paladio, molibdeno, niobio, zirconio, tántalo, aluminio, galio, tungsteno, renio, osmio, iridio se obtiene.

20 10. - El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** cada precursor organometálico, el medio disolvente y cada ligando se eligen de manera que una composición compatible con agua de nanocristales metálicos que tiene al menos una dimensión de entre 1 nm y 5 nm se obtiene.

25 11. - Una composición de nanopartículas metálicas en estado cristalino, llamadas nanocristales metálicos, **caracterizada porque** incluye al menos un ligando, llamado ligando PEG, elegido del grupo de compuestos orgánicos que son solubles en agua e incluyen al menos una cadena carbonada:

- incluyendo al menos un grupo polioxietileno $[-OCH_2CH_2]_n$, siendo n un número entero superior a 1,
- al menos un extremo del cual está funcionalizado por una agrupación de coordinación elegida entre una amina primaria $-R^3NH_2$, un grupo carboxilo $-R^4COOH$, un grupo tiol $-R^5SH$, un grupo fosfina $-R^6P(Ph)_2$, Ph que representa fenilo, un grupo fosfonato elegido de $-PO(OR^7)(OR^8)$, $-PO(O^-)_2$ y $-PO(O^-)(OH)$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 representando una agrupación que incluye al menos una cadena alifática, seleccionándose R^7 y R^8 de un átomo de hidrógeno y una agrupación que incluye al menos una cadena alifática, de modo que esta composición de nanocristales sea compatible con el agua y compatible con orgánicos.

35 12. - La composición según la reivindicación 11, **caracterizada porque** es una solución coloidal acuosa.

40 13. - Una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 o 12, **caracterizada porque** los nanocristales metálicos incluyen al menos un metal en el estado cristalino elegido de oro, plata, platino, rodio, hierro, cobalto, cobre, níquel, zinc, estaño, titanio, manganeso, cromo, vanadio, indio, rutenio, paladio, molibdeno, niobio, zirconio, tantalio, aluminio, galio, tungsteno, renio, osmio, iridio.

45 14. - La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizada porque** los nanocristales metálicos tienen al menos una dimensión de entre 1 nm y 5 nm.

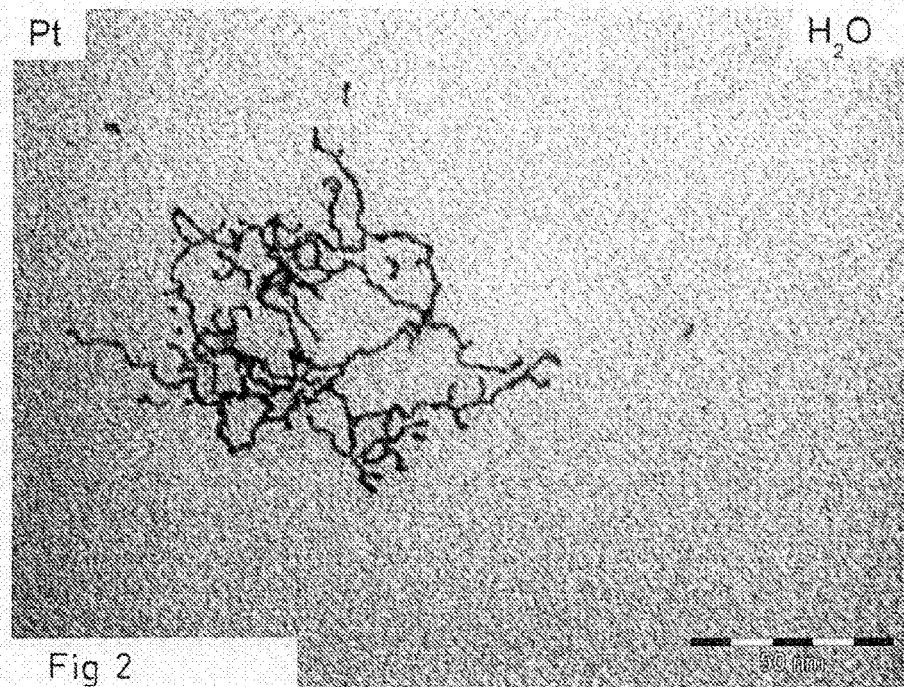
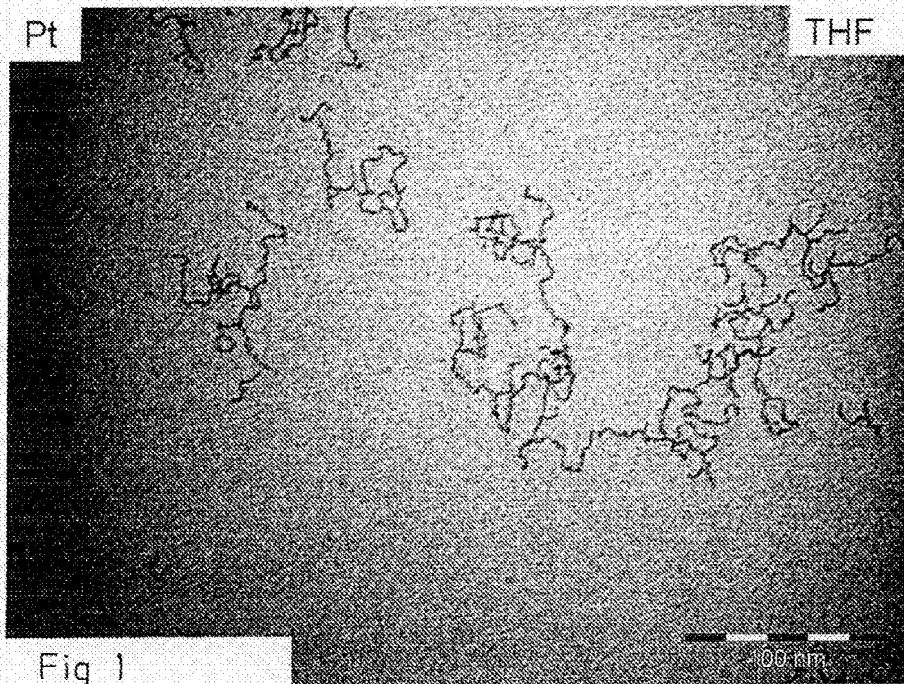
50 15. - La composición según una de las reivindicaciones 11 a 14, **caracterizada porque** los cristales compactos de metal incluyen al menos un metal oxidable y están al menos parcialmente oxidados.

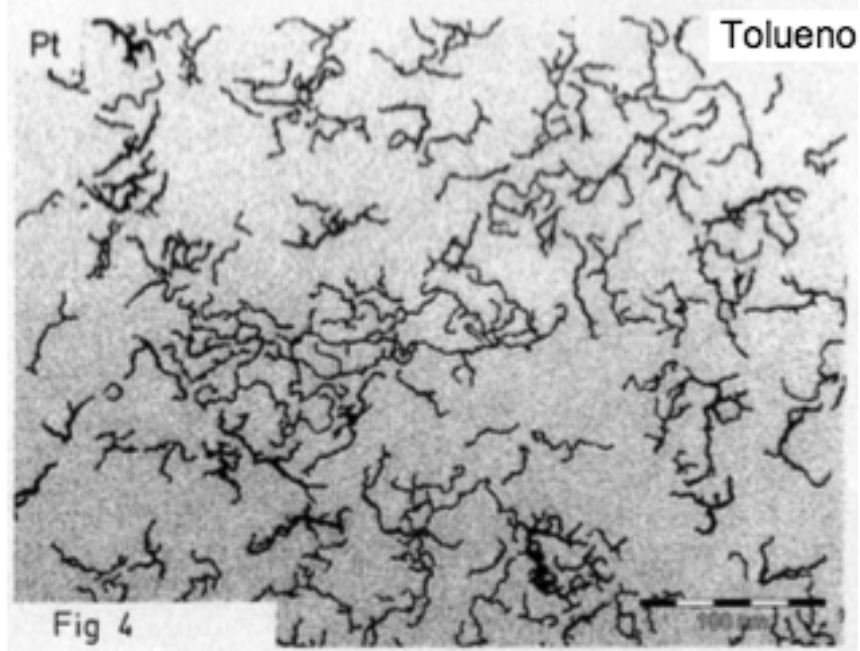
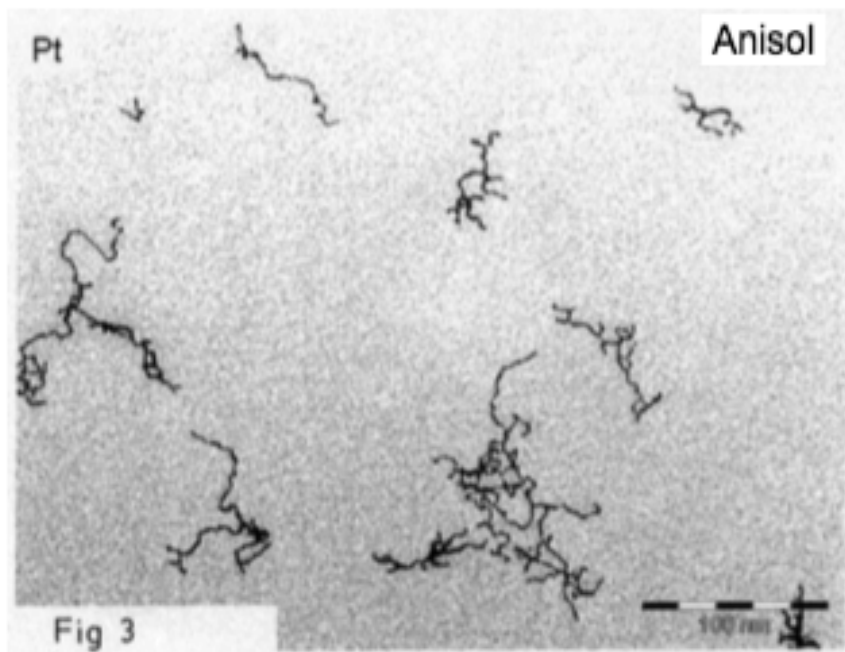
50

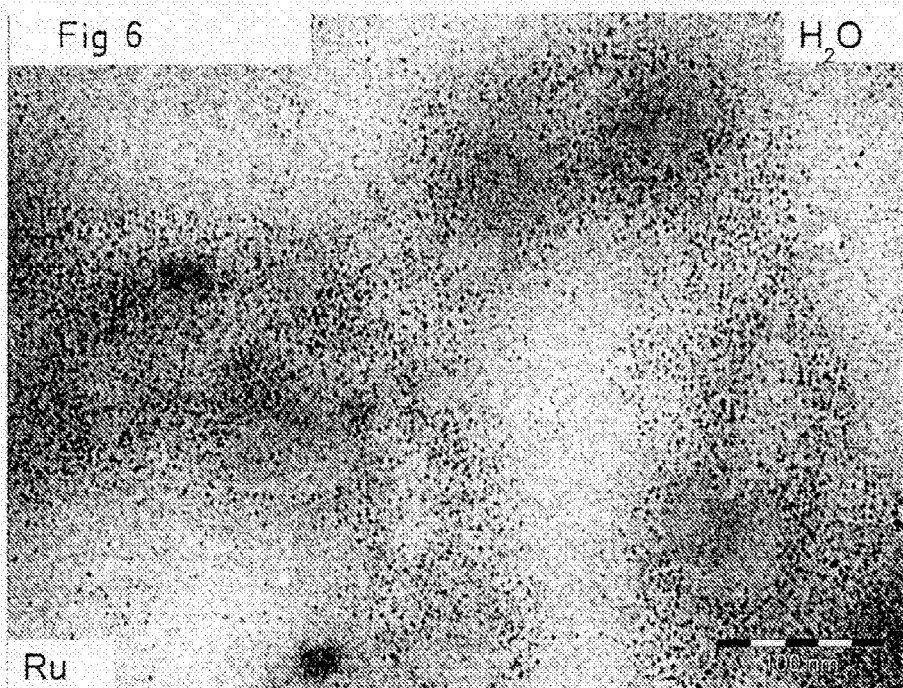
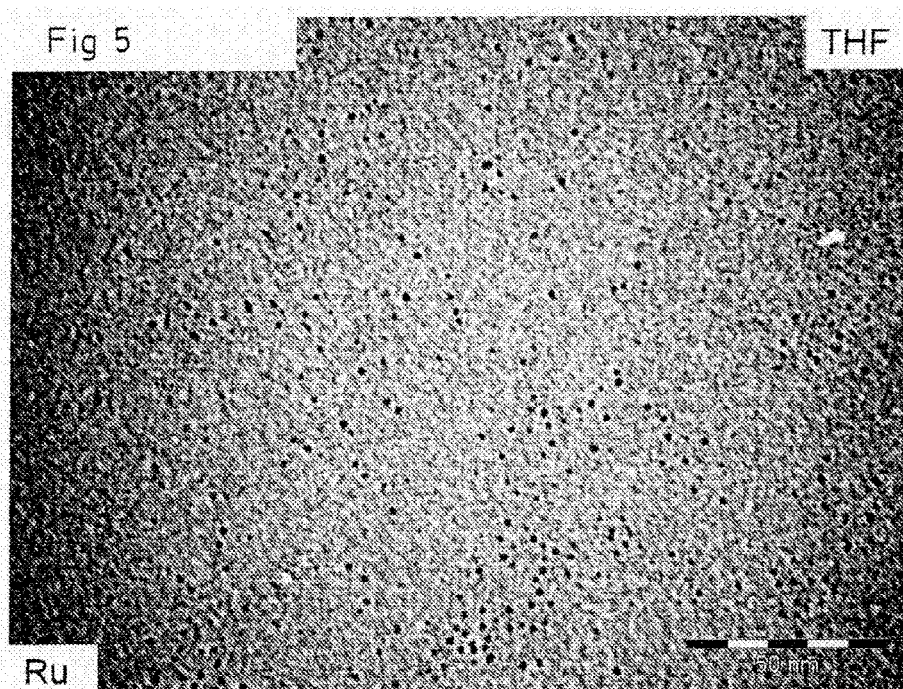
55

60

65







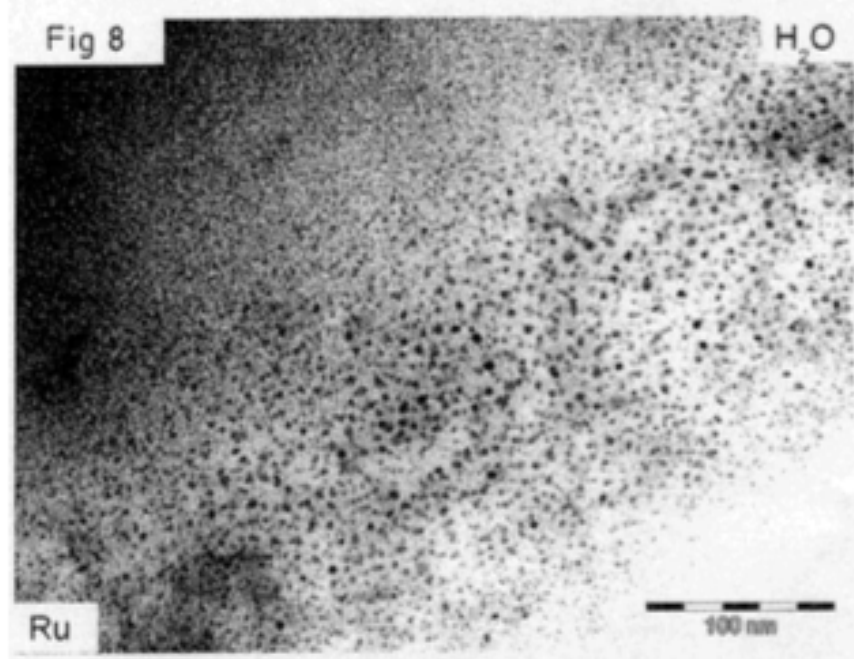
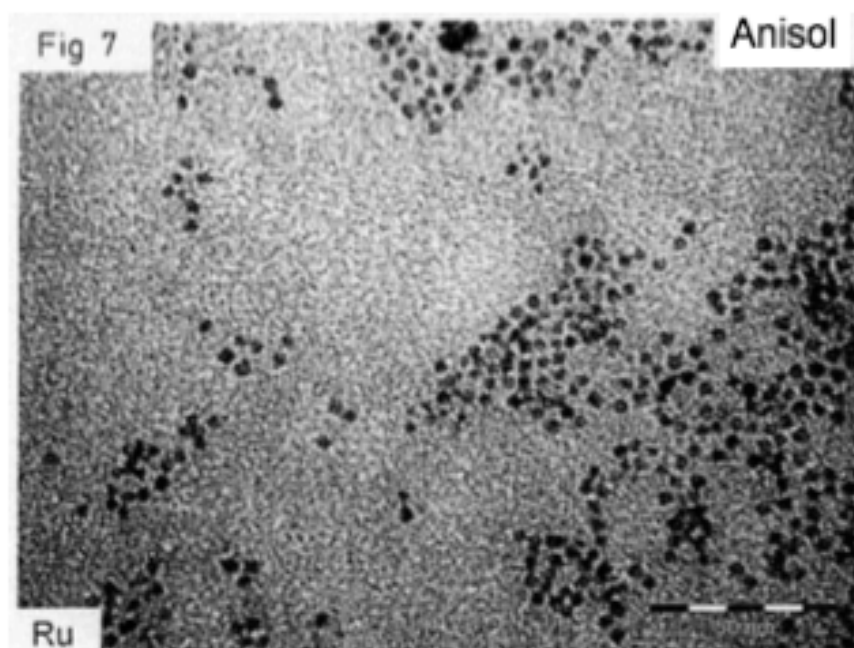


Fig 9

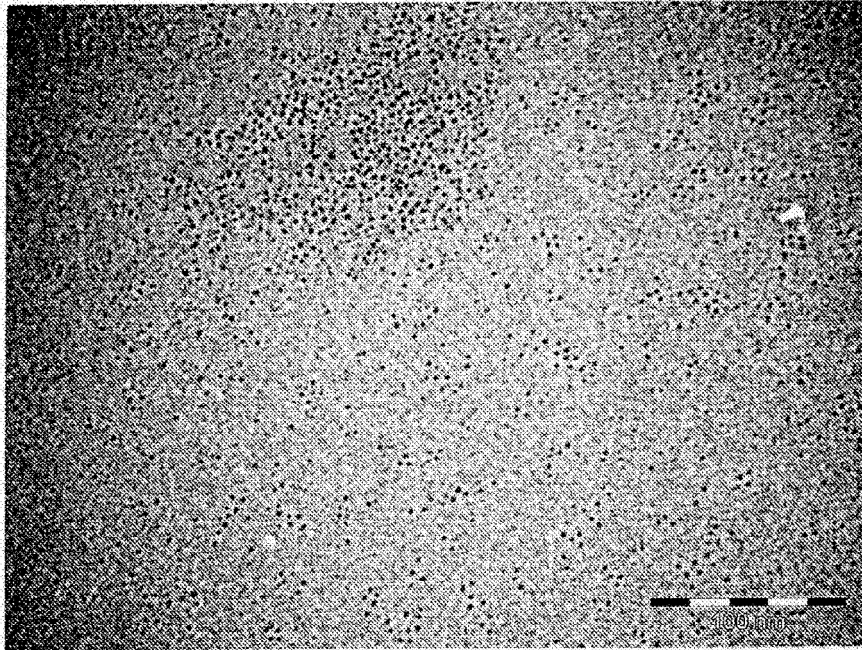
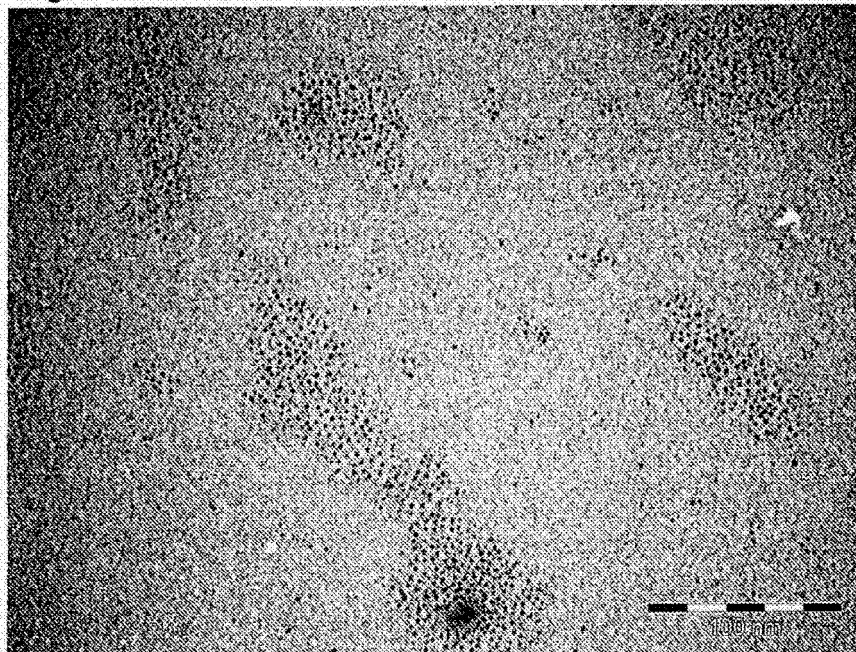


Fig 10



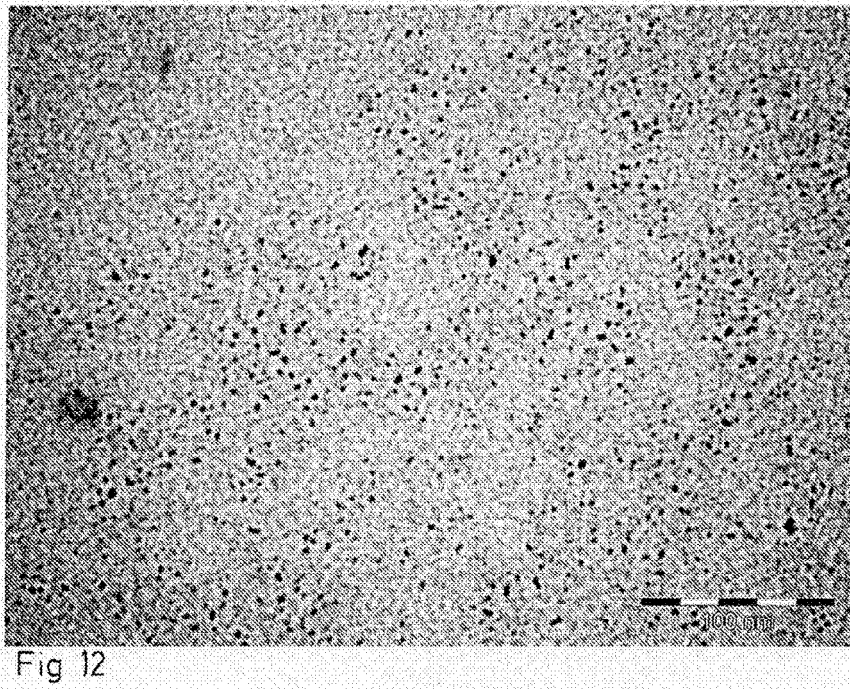
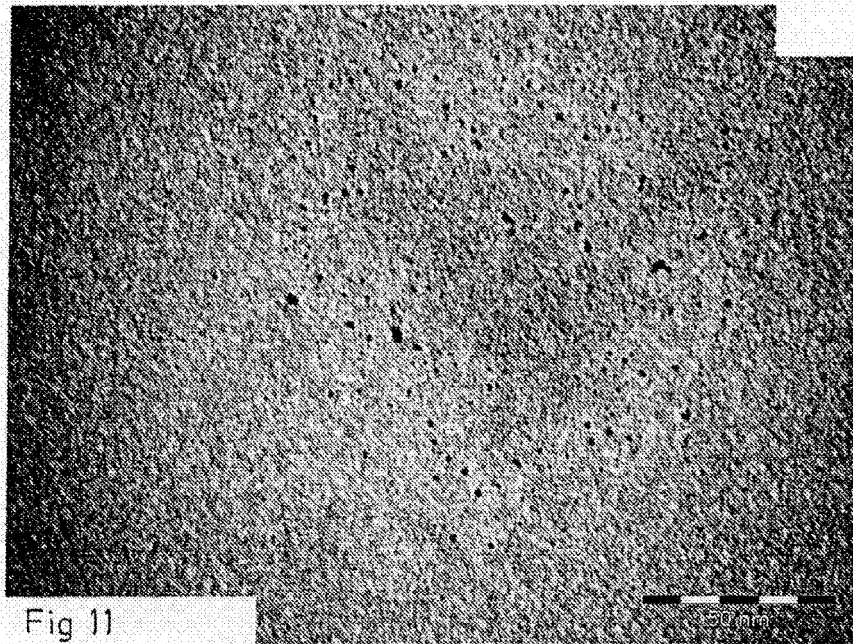


Fig 13

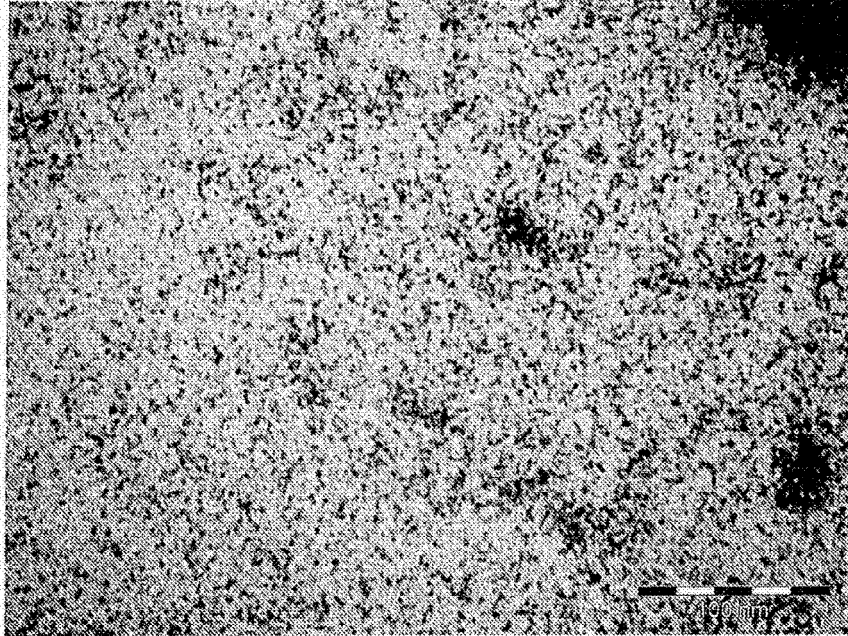


Fig 14

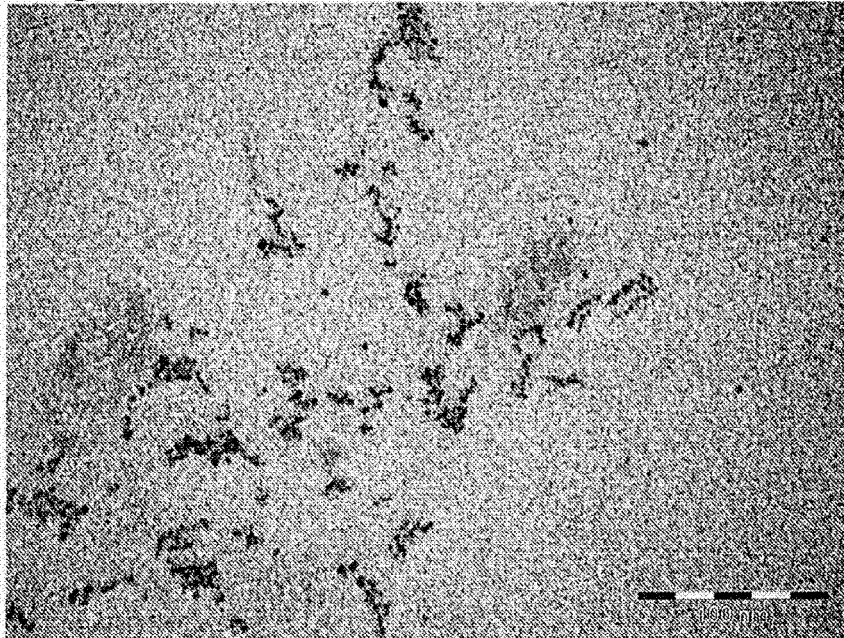


Fig 15

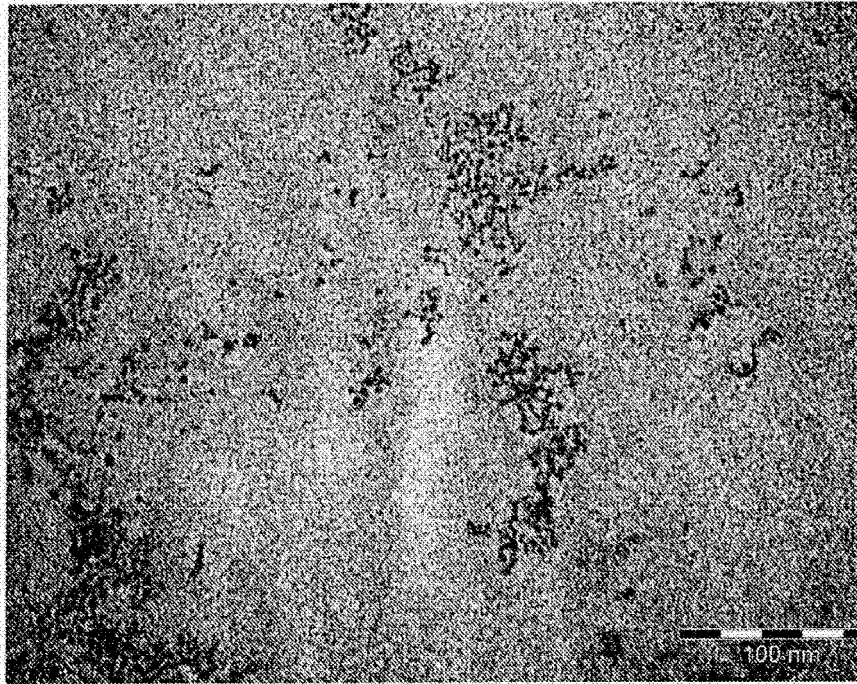


Fig 16

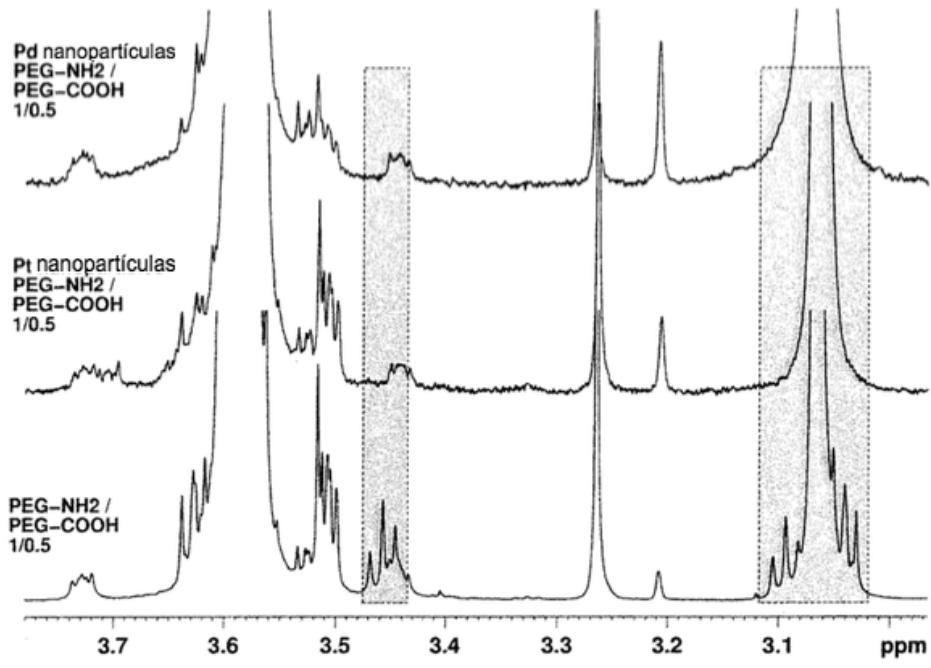


Fig 17

